



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 49, Número 1
janeiro | fevereiro
2023

Volume 49, Número 1
janeiro | fevereiro
2023

DESTAQUE

Cigarro eletrônico e narguilé: como está evoluindo o cenário brasileiro?

Prevalência de experimentação e uso atual de narguilé e cigarros eletrônicos entre estudantes de medicina

Preditores de infecções nosocomiais multidrogas resistentes do trato respiratório inferior em UTI

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.

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



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 49, n. 1, janeiro/fevereiro 2023

EDITORIA-CHEFE

Marcia Margaret Menezes Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC

VICE-EDITOR

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

EDITORES ASSOCIADOS

Bruno do Valle Pinheiro - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora - MG | **Área:** Terapia intensiva/ Ventilação mecânicaCarlos Gustavo Verrastro - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** ImagemDanilo Cortozzi Berton - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Fisiologia respiratóriaDenise Rossato Silva - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Tuberculose/Outras

infecções respiratórias

Edson Marchiori - Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ | **Área:** ImagemFernanda Carvalho de Queiroz Mello - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ | **Área:** TuberculoseGilberto Castro Junior - Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, São Paulo - SP | **Área:** OncologiaGiovanni Battista Migliori - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate, Italy | **Área:** TuberculoseIan Pavord - Respiratory Medicine - University of Oxford | **Área:** AsmaJaqueline Sonoe Ota Arakaki - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Circulação Pulmonar/ Hipertensão PulmonarKlaus Irion - School of Biological Sciences, The University of Manchester, United Kingdom | **Área:** ImagemLeonardo Araújo Pinto - Pontifícia Universidade Católica do Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** PneumopatiaPaul Jones - Respiratory Medicine at St George's, University of London | **Área:** DPOCPaulo Manuel Pêgo Fernandes - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Cirurgia TorácicaPedro Rodrigues Genta - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** SonoRodrigo Silva Cavallazzi - Respiratory Medicine at St George's, University of London University of Louisville - Kentucky - USA | **Área:** UTI e Infecções Respiratórias.Rosemeri Maurici da Silva - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC | **Área:** Infecções e BronquiectasiasSimone Dal Corso - Universidade Nove de Julho, São Paulo - SP | **Área:** Fisioterapia respiratória/ExercícioSuzana Erico Tanni - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP | **Área:** DPOC/EpidemiologiaUbiratan de Paula Santos - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Tabagismo/Doenças respiratórias

ambientais e ocupacionais

Zafeiris Louvaris - University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium | **Área:** Fisiologia respiratória

CONSELHO EDITORIAL

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

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

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

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

Antonio 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 Nader - 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 Tuder - University of Colorado, Denver, CO - USA

Sergio 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 CientíficosPublicação 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/jbpneuISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL



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 2023-2024):

Presidente: Margareth Maria Pretti Dalcolmo - RJ
Presidente Eleito (biênio 2025/2026): Ricardo Amorim Corrêa - MG
Secretário - geral: Ricardo Luiz de Melo - DF
Diretor de Defesa e Exercício Profissional: Octávio Messeder - BA
Diretora Financeiro: Maria Enedina Claudino Aquino Scurcialupi - PB
Diretora de Assuntos Científicos: Valeria Maria Augusto - MG
Diretor de Ensino: Clystenes Odyr Soares Silva - SP
Diretor de Comunicação: Waldo Luis Leite Dias de Mattos - RS
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia: Marcia Margaret Menezes Pizzichin - SC

CONSELHO FISCAL (Biênio 2023-2024)

Efetivos: Elie FISS - SP, Eduardo Felipe Barbosa Silva - DF,
 Flávio Mendonça Andrade da Silva - MG

Membros Suplentes: Marcelo Tadday Rodrigues - RS, Carlos Alberto de Assis Viegas - DF,
 Fabio José Fabricio de Souza - SC

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Departamento Cirurgia Torácica: Artur Gomes Neto - AL
Departamento de Distúrbios Resp. do Sono: Ricardo Luiz de Menezes Duarte - RJ
Departamento Endoscopia Respiratória: Luis Renato Alves - SP
Departamento Função Pulmonar: André Luis Pereira de Albuquerque - SP
Departamento Imagem: Danny Warszawiak - PR
Departamento Patologia Pulmonar: Alexandre Todorovic Fabro - SP
Departamento Pneumopediatria: Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho - SP

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Comissão Asma Brônquica: Lilian Serrasqueiro Ballini Caetano - SP
Comissão Câncer de Pulmão: Gustavo Faischew Prado - SP
Comissão Circulação Pulmonar: Veronica Moreira Amado - DF
Comissão DPOC: Luiz Fernando Ferreira Pereira - MG
Comissão Doença Pulmonar Avançada e Doenças Raras: Paulo Henrique Ramos Feitosa - DF
Comissão Doenças Intersticiais: Karin Mueller Storrer - PR
Comissão de Doenças Resp. Amb. e Ocupacionais: Eduardo Algranti - SP
Comissão de Epidemiologia e Pesquisa: Suzana Erico Tanni Minamotos - SP
Comissão Fibrose Cística: Samia Zahi Rached - SP
Comissão Infecções Respiratórias : José Tadeu Colares Monteiro - PA
Comissão Pleura: Philppe de Figueiredo Braga Colares - SP
Comissão Tabagismo: Paulo Cesar Rodrigues Pinto Correa - MG
Comissão Terapia Intensiva: Arthur Oswaldo de Abreu - RJ
Comissão Tuberculose: Denise Rossato Silva - RS

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
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 49, n. 1, janeiro/fevereiro 2023

EDITORIAL

O que aconteceu com as doenças respiratórias não SARS-CoV-2 durante a pandemia?

Rosemeri Maurici

Melhor educação e vigilância para abordar a onda dos cigarros eletrônicos como uma pandemia

Irma de Godoy

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Hiperdensidades em artérias pulmonares

Edson Marchiori, Bruno Hochegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Índice de fragilidade e quociente de fragilidade em ensaios clínicos randomizados

Marcos Vinicius Fernandes Garcia, Juliana Carvalho Ferreira, Pedro Caruso

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA

Tirando o máximo proveito do teste de caminhada de seis minutos

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

ARTIGO ORIGINAL

ASMA

Periostina como um importante biomarcador do fenótipo inflamatório T2 em pacientes brasileiros com asma

Danielle Cristiane Baldo, José Gustavo Romaldini, Marcia Margaret Menezes Pizzichini, José Eduardo D. Cançado, Alessandra Dellavance, Roberto Stirbulov

Características de indivíduos com asma moderada a grave que melhor respondem a treinamento aeróbio: análise de conglomerados

Tiago C Endrigue, Adriana C Lunardi, Patrícia D Freitas, Ronaldo A Silva, Felipe A R Mendes, Andreza França-Pinto, Regina M Carvalho-Pinto, Celso R F Carvalho

BRONQUIECTASIAS E FIBROSE CÍSTICA

Desempenho diagnóstico da criobiópsia guiada por EBUS radial com bainha guia para lesões pulmonares periféricas

Hui Chen, Xuechan Yu, Yiming Yu, Lin Zheng, Qidong Zhuang, Zhongbo Chen, Zaichun Deng

COVID-19

Efeitos de um programa de reabilitação pulmonar domiciliar com e sem *telecoaching* nos desfechos relacionados à saúde em sobreviventes da COVID-19: estudo clínico controlado randomizado

Hülya Şahin, İlknur Naz, Gülistan Karadeniz, Onur Süneçli, Gulru Polat, Ozlem Ediboğlu

Internações hospitalares e taxas de mortalidade por doenças respiratórias não COVID-19 no sistema público de saúde do Brasil durante a pandemia de COVID-19: um estudo observacional nacional

Diogo de Azevedo Resende de Albuquerque, Marcelo Dantas Tavares de Melo, Thiago Lins Fagundes de Sousa, Paulo Garcia Normando, Juliana Góes Martins Fagundes, Jose de Arimateia Batista Araujo-Filho

DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS

Antifibróticos em pacientes com fibrose pulmonar idiopática candidatos a transplante de pulmão e submetidos a reabilitação pulmonar

Monica Pruss Pereira, Gisele Branchini, Fernanda Bordignon Nunes, Stephan Altmayer, Guilherme Moreira Hetzel, Iveth Romero, Adalberto Sperb Rubin, Juliessa Florian, Douglas Zaione Nascimento, Guilherme Watte

FIBROSE CÍSTICA

Assistência ao paciente em centros de fibrose cística: análise do mundo real no Brasil

Elenara da Fonseca Andrade Procianoy, Norberto Ludwig Neto, Antônio Fernando Ribeiro



Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 49, n. 1, janeiro/fevereiro 2023

TABAGISMO

Prevalência de experimentação e uso atual de narguilé e cigarros eletrônicos e os fatores associados entre estudantes de medicina: estudo multicêntrico no Brasil

Stella Regina Martins, Alberto José de Araújo (*in memoriam*), Fernando C Wehrmeister, Beatriz Martins Freitas, Rafaela Giunti Basso, Alfredo Nicodemos Cruz Santana, Ubiratan de Paula Santos

Uso de cigarro eletrônico e narguilé no Brasil: um cenário novo e emergente. O estudo Covitel, 2022

Ana Maria Baptista Menezes, Fernando C Wehrmeister, Luciana Monteiro Vasconcelos Sardinha, Pedro do Carmo Baumgratz de Paula, Tainá de Almeida Costa, Pedro Augusto Crespo, Pedro C Hallal

TERAPIA INTENSIVA

Prevalência, desfechos e preditores de infecções nosocomiais do trato respiratório inferior multirresistentes em pacientes em uma UTI

Ana Beatriz Souza de Oliveira, Guilherme Hirassawa Sacilotto, Manuela Francisco Balthazar Neves, Andressa Hellen Nora da Silva, Tamiris Adriane Moimaz, Joelma Villafanha Gandolfi, Mara Correa Lelles Nogueira, Suzana Margareth Lobo

ENSAIO PICTÓRICO

Manifestações pleuropulmonares tomográficas na artrite reumatoide: ensaio pictórico

Guilherme das Posses Bridi, Márcio Valente Yamada Sawamura, Mark Wanderley, Luciana Volpon Soares Souza, Ronaldo Adib Kairalla, Leticia Kawano-Dourado, Bruno Guedes Baldi

CARTAS AO EDITOR

Correlação entre o escore de Brody e função pulmonar usando um protocolo de TC de dose ultrabaixa de radiação sem anestesia em crianças com fibrose cística

Suêlen Camargo, Frederico Friedrich, Marina Puerari Pieta, Luíza C. S. Martins, Leonardo A. Pinto

Tendência temporal da incidência de Tuberculose em municípios do Nordeste brasileiro segundo parâmetros do Índice de Vulnerabilidade Social: Um estudo ecológico

João P. S. Paiva, Alyne B. Brito, Márcio Bezerra-Santos, Rodrigo F. Carmo, Carlos D. F. Souza

COVID-19 e proteinose alveolar pulmonar: uma combinação incomum

Philippe de Figueiredo Braga Colares, Natalia Fernandes da Silva, Ronaldo Adib Kairalla, Bruno Guedes Baldi

Bronquiolite constritiva secundária à exposição a agentes aromatizantes: um risco ocupacional pouco conhecido

Gustavo Corrêa de Almeida, Rafael Futoshi Mizutani, Mario Terra-Filho, Ubiratan de Paula Santos

Hérnia pulmonar pós-toracotomia

Paula Duarte D'Ambrosio, Higor Felipe Silva, Alessandro Wasum Mariani, Aurelino Fernandes Schmidt Junior, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes

Hipoxemia e hipertensão na apneia obstrutiva do sono: a variável esquecida

Eduardo Borsini, Carlos Nigro

Existe algum tipo de relação entre os níveis de alfa-1 antitripsina e os parâmetros de função pulmonar?

José María Hernández-Pérez, Claudia Viviana López-Charry

Fisiopatologia da redução da CVF com obstrução ao fluxo aéreo na espirometria: desempenho de dois modelos matemáticos na prática clínica

Bruno de Moraes Santos Wong, Andria Machado da Silva, Rosemeri Maurici, José Tavares de Melo Júnior

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA

Uma causa não descrita de hemoptise

Marta Carvalho Silva, João Filipe Cruz



O que aconteceu com as doenças respiratórias não SARS-CoV-2 durante a pandemia?

Rosemeri Maurici^{1,2,3} 

Os primeiros relatos de pneumonia de causa desconhecida associada a SARS e morte em Wuhan, China, em dezembro de 2019 não correspondiam ao que estava por vir. O surto local foi seguido por uma disseminação exponencial da doença. Quando a OMS declarou que a condição era uma pandemia em março de 2020, a doença já havia sido nomeada (COVID-19) e seu agente etiológico já era conhecido (SARS-CoV-2).

Hoje, aproximadamente 671 milhões de casos e 7 milhões de mortes após seu início, a COVID-19 ainda é considerada uma emergência de saúde global. No entanto, muito mudou na compreensão dos aspectos fisiopatológicos, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prevenção da doença. Avanços imensuráveis têm sido alcançados no campo das vacinas, no desenvolvimento de tecnologia de testes moleculares e sorológicos e na avaliação do tratamento da doença, com vistas a mitigar seu impacto na vida das pessoas. Além desses aspectos, a pandemia da COVID-19 também impactou a dinâmica da atenção à saúde, desde a atenção primária até os níveis mais altos de complexidade. Serviços de emergência, internação e terapia intensiva foram criados e modificados diante da nova realidade.

Nesse sentido, foram divulgados dados estatísticos e epidemiológicos relativos ao número de casos de COVID-19, número de óbitos causados pela doença, médias móveis diárias, entre outros. Na verdade, mesmo durante a pandemia, outras doenças respiratórias não desapareceram, sendo inevitável a pergunta: o que aconteceu com essas doenças em termos da dinâmica de internações hospitalares?

O artigo de Resende de Albuquerque et al.⁽¹⁾ pretende responder a essa questão avaliando os indicadores de internações e óbitos relacionados a outras doenças respiratórias que não a COVID-19 durante os primeiros meses da pandemia no Brasil. Os autores observaram uma redução de 42% nas internações por essas condições, e, para as duas doenças respiratórias crônicas mais prevalentes, asma brônquica e DPOC, a redução nas taxas de internação foi de aproximadamente 46% e 45%, respectivamente. O segundo achado mais importante do estudo⁽¹⁾ refere-se ao fato de que, embora o número de internações tenha diminuído, a letalidade aumentou 60% quando comparada com o mesmo indicador no período anterior à pandemia.

Esses dados não se referem exclusivamente ao Brasil. Em um estudo na Dinamarca, Bodilsen et al.⁽²⁾ observaram que as internações hospitalares para todos os grupos de doenças não COVID-19 diminuíram em comparação

com períodos anteriores à pandemia e, além disso, as taxas de mortalidade foram maiores para condições como doenças crônicas doenças respiratórias, câncer, pneumonia e sepse, especialmente durante os períodos de *lockdown*. Domingo et al.⁽³⁾ também observaram uma redução significativa nas internações hospitalares principalmente relacionadas a doenças respiratórias e cardiovasculares na Espanha.

Alguns fatores podem ser responsáveis pelo cenário descrito por Resende de Albuquerque et al.⁽¹⁾ Inicialmente, podemos citar as exacerbações de doenças respiratórias crônicas, notadamente a DPOC e a asma, cujos agentes infecciosos (principalmente os vírus) são os principais causadores. A implementação do distanciamento social, do uso de máscaras e da higienização das mãos com álcool em gel incorporada ao cotidiano das pessoas pode ter reduzido a exposição desses indivíduos à COVID-19 e a outros vírus respiratórios. Saeed et al.⁽⁴⁾ acreditam que o distanciamento social foi um dos principais responsáveis por esse fenômeno.

A alta demanda de atendimento de pacientes com COVID-19, sobrecarregando tanto os serviços de emergência quanto os leitos hospitalares e causando o colapso dos sistemas de saúde em algumas situações, pode ter, por questões logísticas, priorizado a internação dos casos mais graves, o que impactou o aumento da letalidade de outras doenças respiratórias que não a COVID-19. Os próprios pacientes crônicos podem ter adiado a ida ao pronto-socorro por medo de contaminação por SARS-CoV-2, configurando um atraso no manejo farmacológico dessas condições e, consequentemente, maior gravidade na admissão. Ojetti et al.⁽⁵⁾ destacam esse medo como uma das principais causas de demora na busca por atendimento e aumento da mortalidade.

Por fim, mas não menos importante, chamamos a atenção para o fato de que os indicadores de saúde e sua confiabilidade estão diretamente relacionados à qualidade dos registros, ou seja, à precisão das informações coletadas. Em cenários onde os sistemas de saúde estavam sobrecarregados, com um número de profissionais menor do que o ideal, além da impossibilidade de confirmação laboratorial de todos os casos, pode ter ocorrido um diagnóstico superestimado de COVID-19, interferindo na qualidade dos registros e levando à subnotificação de doenças respiratórias crônicas.

Séries temporais considerando diferentes momentos epidemiológicos e, principalmente, o efeito da vacinação para COVID-19, são desejáveis para que possamos melhorar a compreensão da dinâmica das infecções por

1. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.

3. Hospital Universitário – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.

SARS-CoV-2 e suas repercussões nos indicadores de doenças respiratórias crônicas, especialmente visando o apoio às políticas públicas de saúde.

Apoio financeiro: RMC é bolsista de Produtividade em Pesquisa 2 do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIAS

1. Resende de Albuquerque DA, Tavares de Melo MD, Fagundes de Sousa TL, Normando PG, Fagundes JGM, Araujo-Filho JAB. Hospital admission and mortality rates for non-COVID-19 respiratory diseases in Brazil's public health system during the covid-19 pandemic: a nationwide observational study. *J Bras Pneumol*. 2023;49(1):e20220093. <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20220093>
2. Bodilsen J, Nielsen PB, Sogaard M, Dalager-Petersen M, Speiser LOZ, Yndigegn T, et al. Hospital admission and mortality rates for non-covid diseases in Denmark during covid-19 pandemic: nationwide population based cohort study. *BMJ*. 2021;373:n1135. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1135>
3. Domingo L, Comas M, Jansana A, Louro J, Tizón-Marcos H, Cos ML, et al. Impact of COVID-19 on Hospital Admissions and Healthcare Quality Indicators in Non-COVID Patients: A Retrospective Study of the First COVID-19 Year in a University Hospital in Spain. *J Clin Med*. 2022;11(7):1752. <https://doi.org/10.3390/jcm11071752>
4. Saeed MI, Sinvapalen P, Eklöf J, Ulrik CS, Browatzki A, Weinreich UM, et al. Social Distancing in Relation to Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Semi-Experimental Study During the COVID-19 Pandemic. *Am J Epidemiol*. 2022;191(5):874-885. <https://doi.org/10.1093/aje/kwab292>
5. Ojetti V, Covino M, Brigida M, Petruzzello C, Saviano A, Migneco A, et al. Non-COVID Diseases during the Pandemic: Where Have All Other Emergencies Gone?. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(10):512. <https://doi.org/10.3390/medicina56100512>



Melhor educação e vigilância para abordar a onda dos cigarros eletrônicos como uma pandemia

Irma de Godoy¹ 

"Estamos no negócio de vender nicotina, uma droga que causa dependência e efetivamente libera os mecanismos de estresse".

*Alberto Addison Yeman, da indústria de cigarros Brown & Williamson.
Documento 1802, do arquivo secreto revelado em 1963 – EUA⁽¹⁾*

O professor José Rosemberg, um dos melhores exemplos de dignidade humana, ética e solidariedade, lutando contra doenças por muitos anos e defendendo o direito da população brasileira a uma vida saudável, escreveu o livro *"Pandemia do Tabagismo: enfoques históricos e atuais"* em 2002.⁽¹⁾ Nós o citamos: "Nenhum hábito social ou droga expandiu-se com a velocidade do tabaco. Foi uma verdadeira febre que tomou conta de todos".⁽¹⁾ Hoje em dia, com a onda dos cigarros eletrônicos, estamos vendo um *remake* dessa era sombria.

Os cigarros eletrônicos são o produto de tabaco mais usado entre os adolescentes dos Estados Unidos desde 2014. Em 2022, mais de 2,5 milhões de jovens, incluindo 14,1% dos estudantes americanos do ensino médio, eram usuários atuais de cigarros eletrônicos.⁽²⁾ Os achados da *Global Youth Tobacco Survey* em 17 locais da Europa avaliando estudantes de 11 a 17 anos mostraram que a prevalência de uso de vape dobrou em alguns países entre 2014-2018, com taxas entre 7,6% e 18,5%.⁽³⁾ Um estudo em 73 países mostrou que a prevalência de uso de narguilé (pelo menos um dia nos últimos 30 dias) entre adolescentes de 12 a 16 anos era de 6,9%, e taxas superiores a 10% foram encontradas na Europa e no Mediterrâneo Oriental.⁽⁴⁾

Para conseguir uma das mais importantes quedas nas taxas de tabagismo do mundo, as instituições brasileiras tomaram atitudes energéticas, e a prevalência de tabagismo caiu de 34,8% em 1989 para 9,1% em 2021.⁽⁵⁾ De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar de 2019,⁽⁶⁾ a proporção total de fumantes entre os estudantes de 13 a 17 anos era de 6,8%, sendo maior entre os meninos (7,1%) em comparação com as meninas (6,5%). Ao se comparar os achados com os dados da mesma pesquisa em 2015,⁽⁷⁾ pode-se observar um leve aumento na proporção total de fumantes na faixa etária de 13 a 17 anos (de 6,6% em 2015 para 6,8% em 2019) em virtude do aumento na proporção de fumantes entre as meninas (de 6,0% em 2015 para 6,5% em 2019), embora a prevalência de fumantes entre os meninos tenha permanecido estável no mesmo período (7,1% em 2015 e 2019).^(6,7)

Com relação aos dispositivos eletrônicos para fumar, a resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária⁽⁸⁾ proíbe a venda, importação e propaganda de quaisquer dispositivos para fumar, conhecidos como cigarros

eletrônicos. No entanto, dados da Pesquisa Nacional de Saúde identificaram uma prevalência de 0,64% de usuários de cigarros eletrônicos, sendo que 70% estavam na faixa etária de 15 a 24 anos e quase 90% não fumavam cigarros.⁽⁹⁾ A prevalência de uso de narguilé foi estimada em 0,47%, um aumento de 300% entre 2013 e 2019, e aproximadamente 80% dos usuários estavam na faixa etária de 15 a 24 anos.⁽⁹⁾

O verdadeiro problema não é apenas a experimentação de cigarros eletrônicos, mas seu uso contínuo, o qual pode levar a um vício difícil de superar. Além disso, as características dos usuários de cigarros eletrônicos e narguilé e a propaganda da indústria do tabaco revelam que o principal objetivo não é a cessação do tabagismo, mas sim fazer com que os usuários se viciem em nicotina e se tornem dependentes.

Neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, dois importantes artigos analisam a experimentação e uso de cigarros eletrônicos e narguilé entre maiores de 18 anos e estudantes de medicina. Menezes et al.,⁽¹⁰⁾ como parte de um estudo transversal de âmbito nacional por inquérito telefônico, realizado em 2022, incluíram 1.800 indivíduos de cada uma das cinco regiões geográficas brasileiras. Foram encontradas prevalências idênticas de uso de cigarros eletrônicos e narguilé na vida (7,3%; IC95%: 6,0-8,9), as quais foram maiores entre os homens, entre aqueles na faixa etária de 18 a 24 anos e entre aqueles com maior escolaridade. Martins et al.⁽¹¹⁾ avaliaram 711 estudantes de medicina em um estudo transversal, multicêntrico, online, nas cinco regiões geográficas brasileiras. A experimentação e uso atual de narguilé foram de 42,6% e 11,5%, respectivamente, enquanto os de cigarro eletrônico foram de 13,2% e 2,3%, respectivamente. Foi encontrado maior risco de experimentação entre aqueles com maior renda e aqueles com fumantes em seu grupo social. A experimentação de narguilé e cigarros eletrônicos foi associada a um risco elevado de fumar cigarros. O uso de cigarros eletrônicos para parar de fumar foi mais associado ao uso duplo do que à cessação do tabagismo. Surpreendentemente, mesmo entre os estudantes de medicina, o conhecimento sobre as consequências do consumo de produtos de nicotina para a saúde não impediu a experimentação.

Esses estudos revelam e reforçam alguns achados importantes. Em primeiro lugar, mesmo com a proibição

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.

da venda, importação e propaganda desses dispositivos, a prevalência de uso está aumentando, principalmente entre os grupos com boa escolaridade e maior renda. Além disso, os não fumantes representam a maioria dos usuários, e as propagandas da indústria do tabaco têm visado a esse público. Essas descobertas aumentam o desafio de desenvolver estratégias para evitar que esse grupo de consumidores seja fisgado pelo apelo desses dispositivos e pelas estratégias da indústria.

Embora os efeitos em longo prazo da inalação de aromatizantes químicos líquidos e nicotina sobre a saúde necessitem de mais investigações, há evidências claras de que o uso de qualquer produto de nicotina por jovens não é seguro. Portanto, são necessárias medidas agressivas para proteger nossas crianças e jovens desses produtos, os quais possuem grande apelo, em parte por seu design inovador, seu sabor e aroma atraentes e sua grande capacidade de liberar nicotina, induzindo à dependência de nicotina e sendo uma porta de entrada para o início do tabagismo.

A atual regulamentação brasileira proíbe a comercialização de cigarros eletrônicos e inclui a adoção de medidas adicionais para coibir o comércio ilegal desses dispositivos, como o aumento das ações de fiscalização e a realização de campanhas educativas. No entanto, manter a vigilância sobre a proibição da venda é uma tarefa difícil, ainda mais por causa do comércio eletrônico, e as pessoas podem obter seus cigarros eletrônicos em viagens internacionais bem como de amigos ou familiares.

Para obtermos sucesso, devemos trabalhar juntos, alinhando e coordenando esforços entre agências governamentais em nível nacional, estadual e local, bem como entre entidades médicas, instituições educacionais e a sociedade.⁽¹²⁾ Pais, professores, profissionais de saúde e comunidades devem tomar atitudes como: aprender sobre as diferentes formas e tipos de cigarros eletrônicos e os riscos de todas as formas de uso desses cigarros; desenvolver, implementar e fazer cumprir políticas antitabaco; envolver as pessoas em discussões sobre os perigos do uso de cigarros eletrônicos; perguntar sobre cigarros eletrônicos; e (profissional de saúde) ao examinar pacientes quanto ao uso de qualquer produto do tabaco, educá-los, especialmente se forem jovens, sobre os riscos de todas as formas de uso de produtos do tabaco, incluindo cigarros eletrônicos, e encorajá-los a parar.

Finalizo este editorial com a seguinte citação:

"Eu, Cirurgião-Geral do Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos, Vice-Almirante Jerome Adams, estou enfatizando a importância de protegermos nossos filhos de uma vida inteira de dependência de nicotina e riscos de saúde associados, abordando imediatamente a epidemia de uso de cigarros eletrônicos pelos jovens. O recente aumento do uso de cigarros eletrônicos entre os jovens, alimentado por novos tipos de cigarros eletrônicos que entraram recentemente no mercado, é motivo de grande preocupação. Devemos agir agora para proteger a saúde dos jovens de nossa nação. CONHEÇA OS RISCOS. TOME UMA ATITUDE. PROTEJA NOSSAS CRIANÇAS".⁽¹²⁾

REFERÊNCIAS

- Rosemberg J. Pandemia do Tabagismo: enfoques históricos e atuais. São Paulo: Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica.; 2002. 184 p.
- Cooper M, Park-Lee E, Ren C, Cornelius M, Jamal A, Cullen KA. Notes from the Field: E-cigarette Use Among Middle and High School Students - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(40):1283-1285. <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7140a3>
- Tarasenko Y, Ciobanu A, Fayokun R, Lebedeva E, Commar A, Mauer-Stender K. Electronic cigarette use among adolescents in 17 European study sites: findings from the Global Youth Tobacco Survey. *Eur J Public Health.* 2022;32(1):126-132. <https://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckab180>
- Ma C, Yang H, Zhao M, Magnussen CG, Xi B. Prevalence of waterpipe smoking and its associated factors among adolescents aged 12-16 years in 73 countries/territories. *Front Public Health.* 2022;10:1052519. <https://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2022.1052519>
- Brasil. Ministry of Health. National Cancer Institute. Observatory of the National Policy on Tobacco Control [updated 2022 Mar 10; cited 2023 Jan 19]. Data and smoking numbers. Available from: <https://www.inca.gov.br/en/observatory-of-the-national-policy-on-tobacco-control/data-and-smoking-numbers>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar. 2019. Rio de Janeiro: IBGE; 2020.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar. 2015. Rio de Janeiro: IBGE; 2016.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 328. Diário Oficial da União Nº 166, 45 de 31 de agosto de 2009. Available from: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=31/08/2009&jornal=1&pagina=45&totalArquivos=120>
- Bertoni N, Cavalcante TM, Souza MC, Szklo AS. Prevalence of electronic nicotine delivery systems and waterpipe use in Brazil: where are we going?. *Rev Bras Epidemiol.* 2021;24(suppl 2):e210007. <https://dx.doi.org/10.1590/1980-549720210007.supl.2>
- Menezes AMB, Wehrmeister FC, Sardinha LMV, de Paula PCB, Costa TA, Crespo PA, et al. Use of electronic cigarettes and hookah in Brazil: a new and emerging landscape. The Covitel study, 2022. *J Bras Pneumol.* 2023;49(1):e20220290. <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20220290>
- Martins SR, Araújo AJ, Wehrmeister FC, Freitas BM, Basso RG, Santana ANC, et al. Prevalence and associated factors of experimentation with and current use of water pipes and electronic cigarettes among medical students: a multicentric study in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2023;49(1):e20210467. <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20210467>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [homepage on the Internet]. Atlanta: CDC; c2020 [updated 2018 Dec; cited 2023 Jan 19]. Surgeon General's Advisory on E-cigarette Use Among Youth. Available from: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/surgeon-general-advisory/index.html



Hiperdensidades em artérias pulmonares

Edson Marchiori¹, Bruno Hochhegger², Gláucia Zanetti¹

Mulher de 55 anos, com história de câncer de mama há 2 anos, fazendo quimioterapia, relata início agudo de dor torácica de forte intensidade e dispnéia. A TC do tórax sem uso de contraste mostrou pulmões normais e áreas de aumento de densidade nas artérias pulmonares. Em nova TC, realizada com uso de contraste intravenoso, evidenciaram-se trombos em ramos de artérias pulmonares (Figura 1).

A embolia pulmonar (EP) é uma condição comum, potencialmente fatal, associada a alta morbidade e mortalidade. Pacientes com EP aguda, no entanto, muitas vezes apresentam sintomas inespecíficos, e o reconhecimento imediato da EP permanece um desafio. O diagnóstico precoce para a instituição de tratamento adequado é fundamental para se evitar maiores complicações, tornando imperativa a instituição de terapia efetiva o mais rápido possível. O diagnóstico de EP não pode ser baseado apenas em dados clínicos, e os exames de imagem desempenham um papel fundamental nessa investigação. A angio-TC é considerada o método de escolha para o diagnóstico por imagem de EP, sendo apontada como um método seguro para a exclusão de EP. A detecção de falhas de enchimento lumbais arteriais pela angio-TC é o achado essencial para o diagnóstico. Além disso, a TC permite a análise do parênquima pulmonar, do mediastino e da cavidade pleural, com excelente resolução espacial, possibilitando a obtenção de diagnósticos alternativos.^(1,2)

A TC de tórax não contrastada é frequentemente realizada para a avaliação de pacientes com sintomas cardiopulmonares agudos não específicos, tornando a detecção de sinais indiretos de tromboembolia pulmonar crucial para suscitar a necessidade de exames complementares para a confirmação do diagnóstico em tempo hábil.

A identificação de sinais indiretos de EP é importante em diversas situações, especialmente quando a EP não é clinicamente suspeitada. A detecção desses sinais pode ser de suma importância, evitando o diagnóstico tardio e as complicações da doença. A visualização espontânea de trombos no interior de artérias pulmonares tem sido descrita como um importante sinal tomográfico de EP observado em exames realizados sem contraste. O sinal está associado principalmente à EP central, apresentando-se como trombos hiperatenuantes. Tal fenômeno pode ser explicado pela redução do conteúdo hídrico à medida que o trombo se retrai, o que aumenta sua concentração de hemoglobina e eleva seu valor de atenuação acima do pool sanguíneo regional, levando a um aspecto hiperatenuante. A detecção de material hiperdenso no lúmen das artérias pulmonares, embora pareça ser um sinal indireto importante de EP central, tem valor limitado em casos de EP periférica.^(1,2)

Nossa paciente foi submetida inicialmente a uma TC sem contraste, que mostrou áreas de hiperdensidade nas artérias pulmonares principais, o que levou a realização de TC contrastada, que confirmou o diagnóstico de EP.

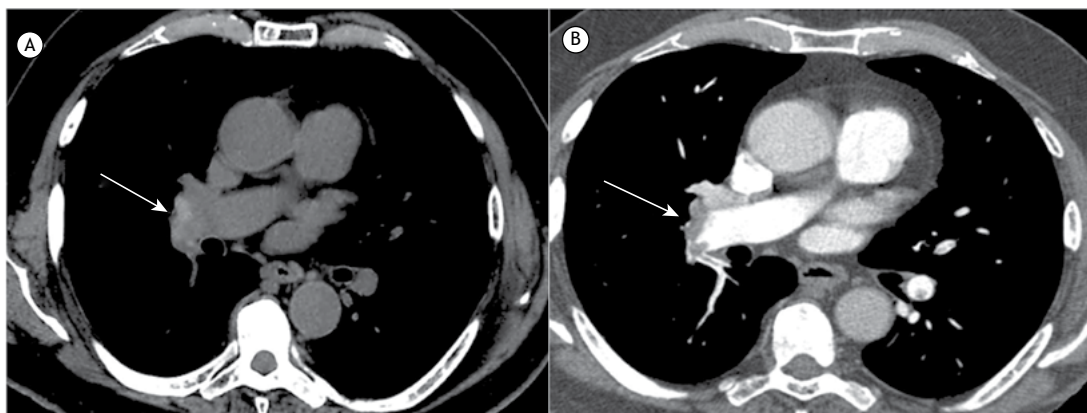


Figura 1. TC do tórax com janela para mediastino sem administração de meio de contraste (em A) mostrando imagem hiperdensa na artéria pulmonar direita (seta), confirmada como trombo no estudo angiotomográfico (seta em B). Observar também em B pequeno trombo em ramo secundário da artéria pulmonar esquerda.

REFERÊNCIAS

1. Torres PPTES, Mançano AD, Zanetti G, et al. Multimodal indirect imaging signs of pulmonary embolism. *Br J Radiol.* 2020;93(1108):20190635. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190635>
2. Torres PPTES, Rabahi MF, Mançano AD, Santos SHRD, Marchiori E.

Frequency of spontaneous detection of pulmonary arterial thrombi in unenhanced chest computed tomography in patients diagnosed with pulmonary embolism. *J Bras Pneumol.* 2022;48(1):e20210128. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210128>

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.



Índice de fragilidade e quociente de fragilidade em ensaios clínicos randomizados

Marcos Vinicius Fernandes Garcia¹, Juliana Carvalho Ferreira^{2,3,4},
Pedro Caruso^{2,3}

CENÁRIO CLÍNICO

Em um ensaio clínico randomizado (ECR) de Meyer et al.,⁽¹⁾ comparou-se tenecteplase mais heparina com placebo mais heparina em pacientes com embolia pulmonar. O desfecho primário (morte ou descompensação hemodinâmica) ocorreu em 13 dos 506 pacientes (2,6%) do grupo intervenção em comparação com 28 dos 499 pacientes (5,6%) do grupo controle (OR = 0,44; IC95%: 0,23-0,87; p = 0,02).

ROBUSTEZ DOS ECR

Os ECR são caros e demorados e geralmente possuem tamanhos de amostra limitados; portanto, os resultados podem depender de poucos eventos. No ECR mencionado acima,⁽¹⁾ apesar do grande tamanho da amostra, se apenas mais 3 pacientes do grupo intervenção tivessem apresentado o desfecho primário, o valor de p seria maior que 0,05, o que significa que se 16 pacientes, e não 13 pacientes, do grupo experimental tivessem tido tal desfecho, o estudo não seria significativo. Esse número que indica quantos eventos adicionais em um dos grupos seriam necessários para transformar um ensaio estatisticamente significativo em um ensaio estatisticamente não significativo é denominado índice de fragilidade (IF).

IF

O IF é calculado mudando o status de 1 paciente do grupo com o menor número de eventos (controle ou experimental) de "não-evento" (não apresentou o desfecho primário) para "evento" e então recalculando o teste exato de Fisher bilateral até que p se torne $\geq 0,05$.⁽²⁾ A Tabela 1 ilustra o cálculo do IF para o ECR mencionado acima.⁽¹⁾ Portanto, o IF é uma medida da robustez dos resultados dos ensaios clínicos; quanto menor o IF, menos robusto é considerado o ensaio. Embora o IF não tenha um ponto de corte formal, ele serve como um indicador adicional de quão facilmente a significância estatística de um ECR depende de um pequeno número de eventos. Além disso, como regra, se o número de pacientes com perda de seguimento for maior que o IF, o ensaio deve ser considerado menos robusto.

O quociente de fragilidade (QF) é o IF dividido pelo tamanho da amostra, e um QF baixo indica um ensaio menos robusto. O QF para o ECR mencionado acima⁽¹⁾ seria $3/1.005 = 0,003$, que é pequeno e também indica que o ensaio não é robusto. O QF proporciona uma maneira de avaliar a vulnerabilidade dos estudos em relação ao tamanho da amostra, especialmente quando os tamanhos das amostras variam amplamente entre os estudos que abordam a mesma intervenção.

Tabela 1. Exemplo de cálculo do índice de fragilidade.^a

Amostra do estudo (N = 1.005)	Morte ou descompensação hemodinâmica	Nem morte nem descompensação hemodinâmica	p
Desfecho do estudo			0,02
Grupo intervenção	13	493	
Grupo controle	28	471	
Primeira etapa do cálculo do IF			0,027*
Grupo intervenção	14	492	
Grupo controle	28	471	
Segunda etapa do cálculo do IF			0,043*
Grupo intervenção	15	491	
Grupo controle	28	471	
Terceira etapa do cálculo do IF			0,065*
Grupo intervenção	16	490	
Grupo controle	28	471	

IF: índice de fragilidade. ^aAdaptado de Meyer et al.⁽¹⁾ *As etapas do índice de fragilidade e os valores de p foram calculados por meio do "pacote R: índice de fragilidade".

1. Cleveland Clinic Foundation, Cleveland (OH) USA.
2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Unidade de Terapia Intensiva, AC Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.
4. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research-MECOR-program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.

USO E LIMITAÇÕES DO IF

Um IF grande não indica necessariamente um resultado conclusivo, e um IF pequeno não indica que os resultados dos ECR sejam triviais. Não há um consenso claro sobre a definição do que é um estudo “frágil”, mas o IF e o QF podem ajudar os clínicos a tomar decisões de saúde considerando a fragilidade dos resultados dos ECR.

A principal limitação do IF é que ele se aplica apenas a ECR com desfechos dicotômicos. Outra limitação é o IF igual à zero. Enquanto os ensaios utilizam o teste do qui-quadrado para calcular os valores de p , o IF é calculado por meio do teste exato de Fisher, e, portanto, IF = 0 pode ocorrer nesses ensaios quando

a significância estatística for perdida simplesmente mudando a análise do teste do qui-quadrado para o teste exato de Fisher.

MENSAGENS-CHAVE

- O IF estima o número de eventos necessários para transformar um ensaio estatisticamente significativo em não significativo. Quanto menor for o IF, menos robusto é o ensaio.
- O IF e o QF oferecem uma alternativa à abordagem frequentista da análise de ECR e têm sido cada vez mais utilizados na avaliação crítica de ECR como uma ferramenta complementar para a interpretação desses ensaios.

REFERÊNCIAS

1. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402-1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302097>
2. Tignanelli CJ, Napolitano LM. The Fragility Index in Randomized Clinical Trials as a Means of Optimizing Patient Care. *JAMA Surg*. 2019;154(1):74-79. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.4318>



Tirando o máximo proveito do teste de caminhada de seis minutos

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

CONTEXTO

O teste de caminhada de seis minutos (TC6) foi introduzido na prática clínica há quase meio século. Gradualmente, o TC6 tornou-se o teste clínico de campo mais usado em pacientes com doenças respiratórias crônicas. Não obstante os avanços da padronização,^(1,2) existem alguns aspectos referentes à realização e interpretação do teste que devem ser cuidadosamente temperados pelo julgamento clínico individual (Quadro 1).

VISÃO GERAL

Uma mulher de 49 anos com IMC = 34,2 kg/m², síndrome antifosfolípide e dois episódios de embolia pulmonar submaciça evoluiu com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. A distância percorrida no TC6 (DTC6) aumentou de 198 m para 336 m após o início da terapia com riociguat. Nos 6 meses seguintes, a paciente relatou diminuição da tolerância ao exercício:

a DL_{CO}, a cintilografia de ventilação/perfusão e o ecocardiograma transtorácico não sugeriram progressão da doença. No entanto, a DTC6 diminuiu em 72 m, isto é, aproximadamente o dobro da diferença mínima clinicamente importante recentemente estimada, de 33 m.⁽³⁾ Diante dos resultados conflitantes, a paciente foi encaminhada para cateterismo cardíaco direito, que confirmou a estabilidade hemodinâmica. A análise dos resultados do último TC6 revelou o seguinte: a) aumento pronunciado do peso corporal (IMC = 41,2 kg/m²); b) mudança de dispnéia para "fadiga dos membros inferiores" do sintoma limitante ao exercício com palpitações, tontura e parestesia nas extremidades; c) SpO₂ = 99-100% em ar ambiente. O teste de exercício cardiopulmonar revelou os efeitos negativos da obesidade, descondicionamento físico e disfunção respiratória/hiperventilação. Após emagrecimento agressivo (IMC = 30,7 kg/m²), recondicionamento físico, controle da ansiedade e exercícios respiratórios, a DTC6 aumentou para 389 m, com melhora notável dos sintomas.

Quadro 1. Desafios de realizar/interpretar o teste de caminhada de seis minutos: recomendações atuais e recomendações práticas adicionais em contextos clínicos selecionados.

Pontos que merecem atenção	Recomendações-padrão	Recomendações práticas
Realização do teste		
Percorre-se uma distância menor a) ao subir uma superfície inclinada; b) ao percorrer um caminho curto e tortuoso, por causa da desaceleração para virar e por causa das curvas; c) na esteira.	O TC6 deve ser realizado ao longo de um percurso coberto plano e reto de pelo menos 30 m (idealmente 50 m) de comprimento com superfície dura e pouco tráfego de pedestres.	Um corredor longo e desimpedido pode não estar disponível em todos os locais. Se uma pista mais curta for usada, deve-se explicitar isso. O comprimento da pista não deve ser alterado de uma intervenção para a outra. Os testes de caminhada livre e em esteira não são intercambiáveis.
Grande variabilidade da velocidade de caminhada dependendo das instruções pré-teste. Em virtude da natureza máxima e "com toda a força" de muitos TFP, os pacientes podem interpretá-lo como sendo um teste máximo.	Os pacientes devem percorrer a maior distância possível em 6 min, caminhando pelo corredor entre os marcadores. Eles podem diminuir a velocidade, parar e descansar, mas devem retomar a caminhada o mais rápido possível.	É fundamental que o paciente compreenda o objetivo do teste. Evite andar ao lado do paciente. Se for clinicamente necessário (para melhorar a segurança ou por causa de uma marcha instável, por exemplo), caminhe atrás do paciente.
A distância pode aumentar em testes sequenciais à medida que a eficiência e a estratégia de ritmo melhoram; podendo tornar "positiva" uma intervenção ineficaz.	Quando o TC6 é usado para avaliar a resposta ao tratamento ou alterações ao longo do tempo, dois testes basais devem ser realizados, registrando-se a maior distância.	Repetir o teste geralmente não é viável em certos contextos clínicos: registre se/quando o paciente teve experiência anterior com o TC6. A repetição do teste é menos crítica em pacientes repetidamente expostos a ele, como é o caso de pacientes em reabilitação cardíaca ou pulmonar.
Maior distância quando o paciente é incentivado de forma contínua e ativa; ao contrário, menor distância quando há pouco/nenhum incentivo.	Frases padronizadas de incentivo. Se os pacientes pararem durante o teste, devem ser lembrados a cada 30 s a retomar a caminhada quando possível.	Todos os examinadores devem consistentemente manter o mesmo tom; deve-se evitar conversar com o paciente; devem-se usar exclusivamente as frases padronizadas.

Continua...▶

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. Desafios de realizar/interpretar o teste de caminhada de seis minutos: recomendações atuais e recomendações práticas adicionais em contextos clínicos. (Continuação...)

Pontos que merecem atenção	Recomendações-padrão	Recomendações práticas
Realização do teste		
O paciente pode perder a capacidade de controlar o próprio ritmo se não souber quanto tempo ainda tem que caminhar.	Cada minuto é sinalizado aos pacientes com frases padronizadas de incentivo.	Deve-se manter uma descrição escrita dos procedimentos operacionais padrão para a aplicação rotineira pelos avaliadores.
A SaO_2 é extremamente dependente das demandas metabólicas: a SpO_2 pode variar amplamente com as mudanças de ritmo, aumentando rapidamente após a interrupção do exercício.	Recomenda-se o monitoramento contínuo da oximetria de pulso. Fazer o gráfico da SpO_2 em função do tempo pode fornecer padrões de dessaturação (início vs. fim do exercício, estável vs. progressiva).	Aumento dos custos. Detecção mais frequente de dessaturação “grave”. Dependendo do contexto clínico, pode desencadear interrupções desnecessárias, diminuindo artificialmente a DTC6.
A hipoxemia aumenta a ventilação e reduz o fornecimento de O_2 aos músculos das pernas, e esses dois fatores resultam em alta carga de sintomas e menor DTC6.	O oxigênio deve ser administrado na taxa padrão quando o paciente estiver em suplementação de O_2 de longa duração. Utilizando-se do dispositivo de transporte do paciente, atinge-se 12-59 m a mais na 6MWD com O_2 .	O fornecimento de O_2 suplementar e o método de transporte devem ser os mesmos em avaliações sequenciais. Caso contrário, deve-se explicitar isso.
Muitos pacientes necessitam de dispositivos auxiliares de marcha para segurança e/ou para diminuir a dispneia aos esforços.	Dispositivos auxiliares de marcha devem ser usados quando os pacientes os usam regularmente. Um dispositivo auxiliar com rodas aumenta a DTC6 em 2-46 m em comparação com nenhum auxílio.	O dispositivo auxiliar de marcha deve ser sempre o mesmo em avaliações longitudinais. Caso contrário, deve-se explicitar isso.
A tolerância ao exercício, particularmente a capacidade de caminhar, é influenciada por uma infinidade de sintomas.	A dispneia e a fadiga subjetiva devem ser medidas no início e no fim do TC6 por meio da escala de Borg de 0 a 10.	Devem-se registrar <i>todos</i> os sintomas e obstáculos à caminhada relatados pelos pacientes, bem como a quantidade de paradas e sua duração (se houver paradas), além dos motivos das paradas (e sua gravidade).
Interpretação do teste		
Em virtude dos efeitos conhecidos do sexo, idade e dimensões corporais na capacidade de exercício, a DTC6 varia muito de indivíduo para indivíduo.	Devem-se usar equações de predição representativas da população local. Deve-se dar preferência a valores de referência gerados a partir de grandes amostras compostas por homens e mulheres, com amplas faixas etárias e de estatura.	Intervalos de confiança relativamente grandes diminuem a precisão das equações nos extremos de idade e estatura, particularmente em mulheres idosas e de baixa estatura. Deve-se usar uma abordagem bayesiana para valores próximos do limite inferior da normalidade.
À semelhança da “reversibilidade” com os broncodilatadores, quanto maior a DTC6 pré-intervenção, mais facilmente se alcança um determinado limiar absoluto (em m). O oposto é verdadeiro para alterações relativas (em %). ⁽⁵⁾	As evidências disponíveis sugerem uma DMCI de aproximadamente 30-35 m na DTC6 em adultos com doença respiratória crônica. A variabilidade entre grupos de pacientes é relativamente pequena.	As DMCI foram estabelecidas em pacientes com doença pulmonar moderada a grave expostos a intervenções selecionadas. A média da distância basal variou de 343 m a 403 m. Deve-se ter cautela ao interpretar a mudança da DTC6 em diferentes cenários.
Há menos espaço para melhora após intervenções quando o paciente caminha perto da maior velocidade de caminhada possível. ⁽⁵⁾	Apesar dessa ressalva, o jogging não é permitido, em virtude do aumento abrupto das demandas metabólicas/ventilatórias e devido a preocupações com a segurança.	O TC6 pode perder sensibilidade a melhora funcional após intervenções naqueles que já caminham na maior velocidade permitida.
Mais trabalho é realizado quando uma massa corporal maior é deslocada contra a gravidade; por outro lado, sabe-se que a obesidade diminui a tolerância ao exercício.	O trabalho de caminhada de seis minutos é o produto da multiplicação da distância pelo peso corporal e pode fornecer uma estimativa melhor do trabalho total realizado do que apenas a distância.	Estudos adicionais são necessários para caracterizar melhor a utilidade do trabalho de caminhada de seis minutos em adultos com doença respiratória crônica e sua sensibilidade a alterações ao longo do tempo.
A natureza e a gravidade dos sintomas que limitam a capacidade de caminhar podem variar ao longo do tempo.	Os sintomas relatados em testes anteriores devem estar disponíveis para comparação longitudinal.	Deve-se dar atenção especial ao principal sintoma limitante/sintomas concomitantes em avaliações longitudinais.

TC6: teste de caminhada de seis minutos; TFP: testes de função pulmonar; DTC6: distância percorrida no TC6; e DMCI: diferença mínima clinicamente importante.

O TC6 é um teste de capacidade funcional de caminhar cujo ritmo é determinado pelo próprio paciente e que não fornece nem uma métrica do desempenho/aptidão físicos nem as causas da limitação do exercício.^(1,2) Essas considerações não devem impedir o leitor de buscar informações que vão além da DTC6. Por exemplo, no caso aqui relatado, uma análise mais cuidadosa dos achados complementares (progressão da obesidade, sintomas da paciente e SpO₂ supranormal em ar ambiente, esta última indicando a presença de descondição e hiperventilação) à luz de outros dados sugerindo estabilidade da doença poderia ter evitado um procedimento invasivo inútil (cateterismo cardíaco direito). O monitoramento contínuo da SpO₂ melhora o rendimento da oximetria na previsão de mortalidade e hospitalização em pacientes com DPOC.⁽⁴⁾ Paradoxalmente, porém, pode ter consequências indesejáveis, tais como interrupção precoce do exercício e redução da velocidade diante de SpO₂ “criticamente baixa” que poderia ser enfrentada na vida diária sem grandes implicações. Os pacientes que experimentam as consequências de longo prazo da dispneia incapacitante e limitação de atividade física têm menos probabilidade de caminhar mais rápido

após uma intervenção eficaz: eles “conseguem”, mas não “querem”. De fato, o teste é notoriamente mais sensível a intervenções em pacientes (geralmente mais jovens) com hipertensão arterial pulmonar do que em pacientes mais velhos com DPOC.^(2,3)

MENSAGEM CLÍNICA

Embora forneça informações limitadas sobre os mecanismos subjacentes à intolerância ao exercício, o TC6 pode ser clinicamente útil para avaliar (a) a capacidade funcional; (b) a gravidade da hipoxemia induzida pela caminhada, incluindo a necessidade de suplementação de O₂ durante os esforços; (c) os sintomas que contribuem para a diminuição da tolerância ao exercício; (d) modificações potencialmente significativas da distância percorrida ao longo do tempo, sejam elas espontâneas ou em decorrência de intervenções. De forma semelhante às avaliações mais elaboradas baseadas em exercícios, todos os dados subjetivos e objetivos devem ser interpretados à luz do contexto clínico e das limitações do método (Quadro 1).

REFERÊNCIAS

1. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [published correction appears in Am J Respir Crit Care Med. 2016 May 15;193(10):1185]. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):111-117. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
2. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. Eur Respir J. 2014;44(6):1428-1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
3. Moutchia J, McClelland RL, Al-Naamani N, Appleby DH, Blank K, Grinnan D, et al. Minimal Clinically Important Difference in the Six-Minute Walk Distance for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension [published online ahead of print, 2023 Jan 11]. Am J Respir Crit Care Med. 2023;10.1164/rccm.202208-1547OC. <https://doi.org/10.1164/rccm.202208-1547OC>
4. Batista KS, Cézar ID, Benedetto IG, C da Silva RM, Wagner LE, Pereira da Silva D, et al. Continuous Monitoring of Pulse Oximetry During the 6-Minute Walk Test Improves Clinical Outcomes Prediction in COPD. Respir Care. 2023;68(1):92-100. <https://doi.org/10.4187/respcare.10091>
5. Neder JA. Six-minute walk test in chronic respiratory disease: easy to perform, not always easy to interpret. J Bras Pneumol. 2011;37(1):1-3. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000100001>



Periostina como um importante biomarcador do fenótipo inflamatório T2 em pacientes brasileiros com asma

Danielle Cristiane Baldo^{1,2}, José Gustavo Romaldini¹,
Marcia Margaret Menezes Pizzichini³, José Eduardo D. Cançado¹,
Alessandra Dellavance², Roberto Stirbulov¹

1. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.
2. Grupo Fleury, Pesquisa e Desenvolvimento, São Paulo (SP), Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC), Brasil.

Recebido: 9 setembro 2022.

Aprovado: 27 setembro 2022.

Estudo realizado nas instituições
Faculdade de Ciências Médicas da
Santa Casa de São Paulo e Grupo Fleury,
São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi de avaliar o desempenho laboratorial da periostina associada a um painel de biomarcadores para identificar o fenótipo inflamatório de pacientes brasileiros com asma. **Métodos:** Foram avaliados 103 indivíduos brasileiros, incluindo 37 asmáticos e 66 controles não asmáticos. Ambos os grupos foram submetidos a análises de periostina sérica, níveis de eosinófilos no sangue periférico, a fração exalada de óxido nítrico (FeNO), IgE sérica total, leucotrieno E₄ urinário e citocinas séricas. **Resultados:** Maiores níveis de periostina ($p = 0,005$), eosinófilos periféricos ($p = 0,012$), FeNO ($p = 0,001$), IgE total ($p < 0,001$) e IL-6 ($p \leq 0,001$) foram encontrados nos pacientes asmáticos do que nos controles. As análises de biomarcadores pela curva ROC mostraram uma AUC superior a 65%. A periostina (OR: 12.550; IC 95%: 2.498–63.063) e a IL-6 (OR: 7.249; IC 95%: 1.737–30.262) se mostraram biomarcadores adequados da inflamação da asma. Eosinófilos periféricos, FeNO, IgE total, IL-6, TNF e IFN- γ apresentaram correlação com características clínicas de gravidade em pacientes asmáticos. A periostina teve valores mais elevados na asma T2 ($p = 0,006$) e o TNF na asma não T2 ($p = 0,029$). **Conclusão:** O painel de biomarcadores proposto para a identificação do fenótipo inflamatório de pacientes asmáticos demonstrou bom desempenho. A periostina provou ser um importante biomarcador para a identificação da asma T2.

Palavras-chave: Asma; Biomarcadores; Eosinofilia; Fenótipo.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e limitações variáveis de fluxo aéreo que são reversíveis espontaneamente ou com tratamento. Considerada uma das doenças crônicas mais prevalentes no mundo, a asma é responsável direta e indiretamente por diversas perdas médicas e produtivas,^(1,2) sendo o Brasil um dos países com maior prevalência.^(3,4)

O diagnóstico da asma baseia-se clinicamente na presença de sintomas compatíveis associados a limitações variáveis de fluxo aéreo e manifestações de hiperresponsividade das vias aéreas.^(5,6) Entre os pacientes asmáticos, existe um subgrupo de indivíduos com asma de difícil tratamento. Embora esses pacientes façam uso de altas doses de medicamentos para controlar seus sintomas, eles apresentam atributos que dificultam o controle, como fatores comportamentais, baixa adesão, técnicas inalatórias incorretas, exposição ambiental ou ocupacional e a presença de comorbidades.⁽⁷⁾ Um subgrupo menor desses pacientes tem asma grave. Esses indivíduos carecem de controle adequado dos sintomas, mesmo quando diagnósticos alternativos são excluídos, comorbidades são tratadas, gatilhos são removidos e a adesão ao tratamento é satisfatória; eles representam cerca de 1 a 4% da população geral de asmáticos.^(8,9)

Várias opções de agentes imunobiológicos estão atualmente disponíveis para o tratamento da asma grave. Para uma abordagem alvo-específica dentre as opções existentes, a identificação do fenótipo inflamatório é fundamental.⁽¹⁰⁾ Dentre os fenótipos inflamatórios, o mais frequente é a inflamação do tipo 2 (T2), que se caracteriza pela presença de células T auxiliares do tipo 2 (Th2) ou células imunes inatas do tipo 2 (ILC-2), e se manifesta como eosinofilia das vias aéreas e/ou sistêmica.⁽¹¹⁾

Todos os imunobiológicos aprovados para uso são direcionados ao tratamento da asma T2, que pode ser identificada por meio de biomarcadores disponíveis, como eosinófilos no sangue periférico (eosinófilos periféricos) e imunoglobulina E sérica total (IgE total), eosinófilos no escarro induzido (eosinófilos no escarro) e a fração exalada de óxido nítrico (FeNO).⁽¹²⁾ Novos biomarcadores para a diferenciação da asma T2 têm sido propostos, como a periostina sérica e o leucotrieno E₄ urinário (LTE₄).^(13,14) Há também estudos investigando o uso de citocinas envolvidas nas vias inflamatórias das células Th1 e Th17, como IL-6, TNF e IFN- γ , como biomarcadores para asma não T2.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

As diretrizes da Iniciativa Global pela Asma (GINA) de 2021 recomendam a identificação de pelo menos um dos seguintes achados para o estabelecimento da asma T2: (1) eosinófilos periféricos ≥ 150 células/

Correspondência para:

Danielle Cristiane Baldo. Av. Santo Amaro, 4584 - Brooklin, CEP 04702-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 (11) 98553-1348. E-mail: danielle.baldo@grupofleury.com.br.

Apoio financeiro: Grupo Fleury financiou o presente estudo sob Protocolo NP-229.

μL e/ou (2) $\text{FeNO} \geq 20 \text{ ppb}$ e/ou (3) eosinófilos no escarro $\geq 2\%$ e/ou (4) asma induzida por alergia e/ou (5) a necessidade de terapia de manutenção com corticosteroides orais (CO). Se necessário, os valores de eosinófilos periféricos e FeNO devem ser medidos ao menos 3 vezes sob administração da menor dose possível de corticosteroides orais.⁽⁵⁾

Atualmente, os serviços de rotina dos laboratórios clínicos estão amplamente disponíveis para a quantificação de IgE sérica total e eosinófilos periféricos, mas carecem de validação metodologicamente direcionada no contexto clínico da asma. Também não há um serviço que forneça quantificações de FeNO , periostina e LTE_4 para uso na prática clínica. A quantificação de eosinófilos no escarro é um teste ideal para a fenotipagem da asma; entretanto, é uma técnica complexa e de difícil aplicação na rotina clínica.⁽¹⁸⁾ A disponibilidade e acessibilidade de outros biomarcadores são essenciais, não apenas visando a substituição de biomarcadores menos úteis, mas também para a complementação de informações sobre o fenótipo inflamatório dos pacientes. Nesse sentido, um painel mais completo de biomarcadores pode ser útil.^(12,19,20) Para isso, é fundamental que os laboratórios clínicos validem esses ensaios no contexto clínico da asma para determinar o desempenho analítico dos testes para esse fim.

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi de avaliar o desempenho analítico de um painel de biomarcadores para identificação do fenótipo inflamatório em um grupo de pacientes asmáticos no Brasil.

MÉTODOS

O presente estudo transversal, observacional e analítico foi devidamente registrado na Plataforma Brasil sob CAAE nº 73640917.8.0000.5479 e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e do Grupo Fleury. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Este estudo incluiu indivíduos brasileiros maiores de 18 anos de dois centros diferentes: pacientes diagnosticados com asma grave de acordo com os critérios internacionais descritos nas diretrizes da ATS/ERS,⁽²¹⁾ acompanhados no ambulatório de asma grave da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, e pacientes com asma não grave e indivíduos controles, colaboradores da empresa Grupo Fleury, que se voluntariaram a participar por meio de comunicação interna do projeto de pesquisa. O tamanho amostral foi estimado seguindo a diretriz CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute) EP09-A3, que determina um requisito mínimo de 40 amostras para verificação conduzida pelo usuário.

Pacientes e controles foram recrutados de fevereiro de 2019 a maio de 2021. Os pacientes foram instruídos a não interromper o tratamento em andamento, pois a avaliação não era intervencionista e não abordava um tratamento específico. Para inclusão no grupo de asma não grave, foram aceitos pacientes previamente

diagnosticados por um especialista, que tiveram crises de asma na vida adulta e que não preenchiam os critérios para asma grave pela história clínica e pelas medicações utilizadas para controle dos sintomas. O grupo de controle foi determinado por pareamento de sexo com o grupo de asma.

Todos os participantes do estudo (pacientes e controles) foram avaliados quanto à obesidade (cálculo do IMC), alergia a antígenos inalantes (detecção de IgE específica contra poeira doméstica, ácaros, pólen de gramíneas, epitélio e proteínas animais e/ou fungos) e se tinham qualquer uma das seguintes comorbidades: apneia do sono, bronquiectasia, dermatite atópica, urticária crônica, polipose nasal, rinossinusite crônica, disfunção das cordas vocais ou doenças autoimunes.

Os pacientes asmáticos foram avaliados quanto à história da doença (asma de início tardio foi definida como o início dos sintomas na idade adulta), os medicamentos em uso para categorização da etapa de tratamento de acordo com a GINA, o controle da asma por meio do Teste de Controle da Asma (TCA) e a função pulmonar pela análise dos valores da capacidade vital forçada (CVF) e do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_{1s}) da espirometria (Koko® PFT Spirometer, nSpire Health Inc, Longmont, CO, EUA) prevista (antes do uso do broncodilatador), realizados de acordo com os critérios de qualidade e reprodutibilidade da ATS/ERS.⁽²²⁾ Asma T2 foi definida quando os pacientes apresentavam ambos os biomarcadores: valores de eosinófilos periféricos $\geq 150 \text{ células}/\mu\text{L}$ e $\text{FeNO} \geq 20 \text{ ppb}$.

As quantificações de IgE total e específica foram realizadas por imunofluorimetria automatizada e plataformas de eletroquimioluminescência, sendo os resultados expressos em kilo unidades por litro (kU/L). Os níveis sanguíneos de eosinófilos, expressos em células por microlitro ($\text{células}/\mu\text{L}$), foram determinados por citometria de fluxo fluorescente e impedância, com confirmação das contagens e análise morfológica por microscopia quando aplicável.

A quantificação da periostina sérica foi realizada por ensaio imunoenzimático (ELISA) utilizando o kit Human Periostin/OSF-2 (R&D Systems Inc, Minneapolis, MI, EUA), e os resultados foram expressos em nanogramas por mililitro (ng/mL). Os testes de quantificação de FeNO foram realizados de acordo com as recomendações da ATS/ERS⁽²³⁾ usando um dispositivo NIOX-MINO® (Circassia AB, Uppsala, Suécia) e expressos em partes por bilhão (ppb). A quantificação de LTE_4 foi realizada por ELISA competitivo com o kit Leukotriene E4 ELISA (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, EUA). Os resultados de LTE_4 foram normalizados pela concentração de creatinina sérica na amostra e expressos em picogramas por miligrama de creatinina (pg/mg Cr). Já as citocinas inflamatórias IL-6, TNF e IFN- γ foram quantificadas pela metodologia BD™ Cytometric Array Human (CBA) (BD Biosciences, San Diego, CA, EUA) e expressos em picogramas por mililitro (pg/mL). A IL-6 foi avaliada nos pacientes asmáticos e controles, enquanto TNF e IFN- γ foram analisados apenas nos pacientes asmáticos.

As distribuições das variáveis numéricas foram avaliadas por meio dos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Nos casos de distribuição não paramétrica de dados, o teste de Mann-Whitney foi usado para comparações entre dois grupos, e o teste de Kruskal-Wallis foi usado para comparações entre três grupos. Para variáveis categóricas, as interações de frequência foram analisadas pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher. A curva ROC foi utilizada para medir o desempenho dos testes como discriminador de asmáticos e controles. A inferência das variáveis preditoras do fenótipo inflamatório foi realizada por regressão logística bivariada pelo método de regressão linear.

As análises foram realizadas com o software IBM SPSS Statistics (versão 20.0) e os gráficos foram gerados com o software GraphPad PRISM (versão 5.01).

Não foi possível quantificar todas as variáveis para todas as amostras devido a limitações de volume ou indisponibilidade; no entanto, essa perda não impactou significativamente nenhuma variável. A amostragem final em cada análise está detalhada nas Tabelas e Figuras abaixo.

RESULTADOS

A coleta de dados foi realizada em 103 indivíduos, 37 (36%) dos quais eram pacientes asmáticos e 66 (64%), controles não asmáticos. Dentre os 37 asmáticos, 15 (40,5%) eram asmáticos graves acompanhados no Ambulatório de Asma Grave da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, enquanto 22 (59,5%) eram asmáticos não graves, colaboradores do Grupo Fleury. Os dados demográficos dos pacientes estão apresentados na Tabela 1.

Análise comparativa dos biomarcadores nos pacientes com asma e nos controles

Para avaliar os métodos analíticos utilizados para a quantificação dos biomarcadores, os valores obtidos dos pacientes asmáticos foram comparados aos dos controles. A Figura 1 ilustra os resultados obtidos nesta análise, bem como a significância estatística encontrada

em cada comparação. Valores mais elevados de eosinófilos periféricos ($p = 0,012$), FeNO ($p \leq 0,001$), IgE ($p \leq 0,001$), periostina ($p = 0,005$) e IL-6 ($p \leq 0,001$) foram observados nos pacientes asmáticos em comparação com os controles; no entanto, não houve diferença nos valores de LTE₄ ($p = 0,353$).

Verificação do desempenho analítico dos biomarcadores

Para estabelecer os pontos de corte de desempenho analítico ótimo em relação aos métodos avaliados no contexto da asma, os biomarcadores que apresentaram níveis significativamente mais elevados em pacientes asmáticos foram avaliados pela análise da curva ROC para determinar a sensibilidade e especificidade. Amostras com dados faltantes foram excluídas das análises. Os resultados mostraram uma curva estatisticamente significativa para todos os biomarcadores analisados, com área sob a curva (AUC) superior a 65%. As curvas obtidas estão representadas na Figura 2.

A Tabela 2 descreve os resultados da curva ROC, bem como os pontos de corte de melhor desempenho analítico para cada biomarcador, incluindo a sensibilidade quando a especificidade foi superior a 90%.

A análise de regressão logística binária foi realizada para determinar se a associação de biomarcadores contribuiria para uma melhor sensibilidade no contexto clínico da asma. Para tanto, os biomarcadores foram categorizados de acordo com os pontos de corte estabelecidos em positivos (acima do ponto de corte) e negativos (abaixo do ponto de corte). A periostina (OR: 12.550; IC 95%: 2.498-63.063) e a IL-6 (OR: 7.249; IC 95%: 1.737-30.262) foram preditores significantes de asma, enquanto os outros biomarcadores não foram.

Análise da interferência de comorbidades nos valores dos biomarcadores

Para analisar a interferência das comorbidades nos valores dos biomarcadores, o grupo controle foi estratificado quanto à presença de alergias, obesidade e presença de uma ou mais comorbidades associadas a piores prognósticos na asma (apneia

Tabela 1. Dados demográficos estratificados por grupo.

Variáveis	Asmáticos (n = 37)	Controles (n = 66)
Sexo (% mulheres) ^a	27 (73%)	49 (74%)
Idade (anos) ^b	39 (33,5 - 54,0)	33 (27,8 - 38,3)
IMC (kg/m ²) ^b	28 (23 - 33)	25 (23 - 29)
Alergia (IgE específica) ^a	30 (81%)	26 (39%)
Outras comorbidades ^a	19 (51%)	23 (35%)
Início tardio (asma na idade adulta) ^a	15 (41%)	-
TCA ^b	20 (16 - 23)	-
Exacerbações (ano anterior) ^a	9 (24%)	-
CVF (% predita) ^b	90 (73 - 100)	-
VEF ₁ (% predita) ^b	80 (55 - 92)	-
Etapas 4 e 5 do tratamento GINA ^a	17 (46%)	-
Uso de CO ^a	5 (14%)	-

IMC: Índice de massa corporal (quilogramas por metro quadrado); IgE: Imunoglobulina E; TCA: Teste de controle da asma; CVF: Capacidade vital forçada; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; GINA: Iniciativa Global pela Asma; CO: Corticosteroides orais. ^a Número de casos (%); ^b Mediana (Intervalo interquartil 25 - 75).

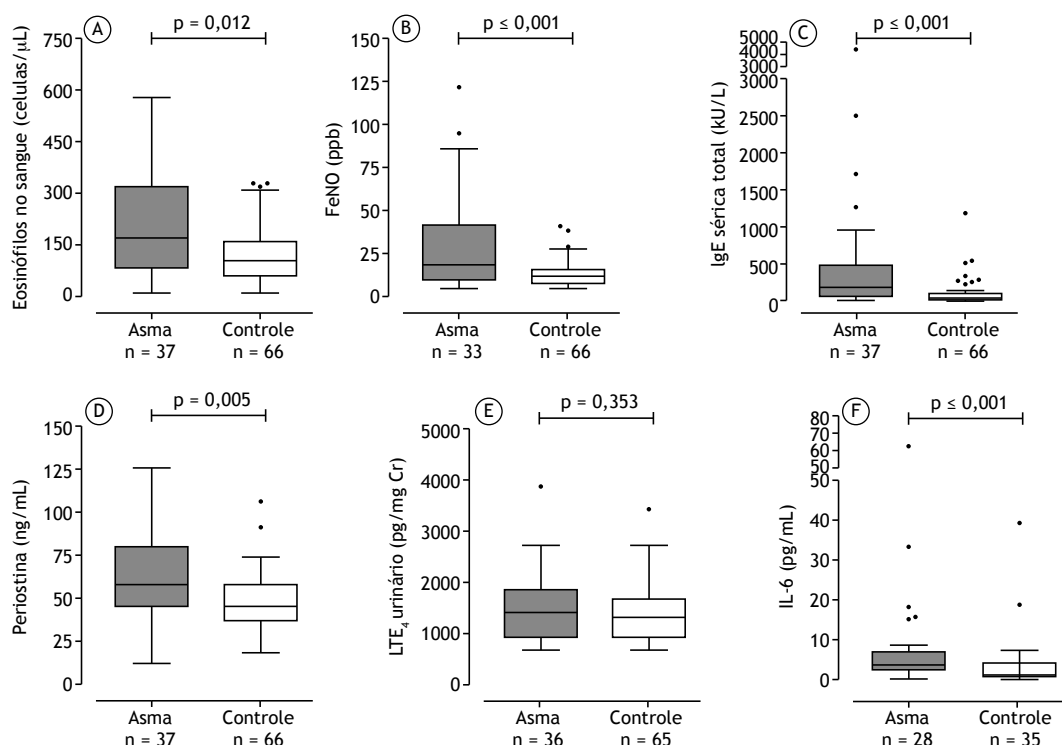


Figura 1. Biomarcadores nos pacientes asmáticos e controles. Caixas verticais representam os intervalos interquartis 25 - 75. As linhas centrais representam as medianas e as hastes indicam os limites inferior e superior. Os pontos representam outliers. FeNO: Fração exalada de óxido nítrico; LTE₄: Leucotrieno E₄ urinário; IL: Interleucina; IgE: Imunoglobulina E.

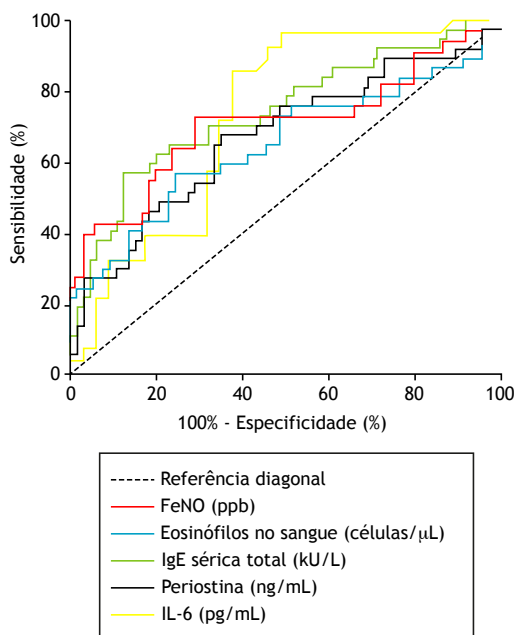


Figura 2. Curva característica de operação do receptor (ROC) com base nos valores dos biomarcadores no contexto clínico da asma. Cada biomarcador tem sua própria curva estimada.

do sono, bronquiectasia, dermatite atópica, urticária crônica, polipose nasal, rinossinusite crônica, rinite alérgica ou disfunção das cordas vocais). Nenhuma

das comorbidades foi associada a valores elevados de biomarcadores (Tabela S1).

Análise comparativa dos biomarcadores em pacientes asmáticos de acordo com as características clínicas e fenótipos

Para avaliar a associação entre os valores dos biomarcadores e os dados clínicos dos pacientes, o grupo asmático foi analisado separadamente quanto às variáveis clínicas estudadas.

Os pacientes com asma mais grave (em níveis mais elevados de tratamento de acordo com a GINA) apresentaram valores mais elevados de IL-6 ($p \leq 0,001$) e IFN- γ ($p = 0,007$) e níveis mais baixos de eosinófilos periféricos ($p = 0,030$) do que pacientes com asma não grave. Na avaliação categórica quanto ao controle da asma, não foram encontradas diferenças nos níveis de biomarcadores em asma não controlada ($TCA < 20$) e controlada ($TCA \geq 20$) ou em asmáticos em uso de corticosteroides orais. Já com relação às variáveis relativas a limitações de fluxo aéreo, menores percentuais ($\leq 80\%$) de CVF foram associados a maiores valores de IL-6 ($p = 0,002$) e IFN- γ ($p < 0,001$). Da mesma forma, percentuais menores ($\leq 80\%$) de VEF₁ também foram correlacionados com maiores valores de IFN- γ ($p = 0,045$).

A asma alérgica, definida como a presença de IgE específica, apresentou valores significativamente maiores de FeNO ($p = 0,008$) e menores de IFN- γ ($p = 0,044$). Quanto à asma tardia, foram encontrados valores

significativamente menores de FeNO ($p = 0,038$). A estratificação dos pacientes de acordo com o fenótipo da obesidade ($IMC \geq 30$) evidenciou valores de IgE total significativamente maiores nos pacientes obesos ($p = 0,033$) (Figura 3).

Na classificação dos pacientes asmáticos pelos parâmetros $FeNO \geq 20$ ppb e eosinófilos periféricos ≥ 150 células/ μL para o estabelecimento da asma T2,⁽⁵⁾ a periostina apresentou níveis significativamente mais elevados na asma T2 ($p = 0,006$), mas não LTE_4 ($p =$

Tabela 2. Resultados da análise da curva ROC e do desempenho analítico dos biomarcadores considerando pontos de corte com especificidade acima de 90%.

Variáveis	AUC	Erro Padrão	Valor-p	Intervalo de confiança 95%		Ponto de corte	Desempenho analítico	
				Limite inferior	Limite superior		Sensibilidade	Especificidade
FeNO (ppb)	0,707	0,062	$\leq 0,001$	0,586	0,828	>27	42,4%	93,9%
Eosinófilos periféricos (células/ μL)	0,649	0,061	0,012	0,530	0,769	>275	29,7%	92,4%
IgE total (kU/L)	0,741	0,053	$\leq 0,001$	0,637	0,845	>265	40,5%	90,9%
Periostina (ng/mL)	0,669	0,058	0,005	0,555	0,782	>75	27,0%	97,0%
IL-6 (ng/mL)	0,731	0,064	0,001	0,605	0,857	>6	32,1%	91,4%

FeNO: Fração exalada de óxido nítrico; IgE: Imunoglobulina E; IL: Interleucina.

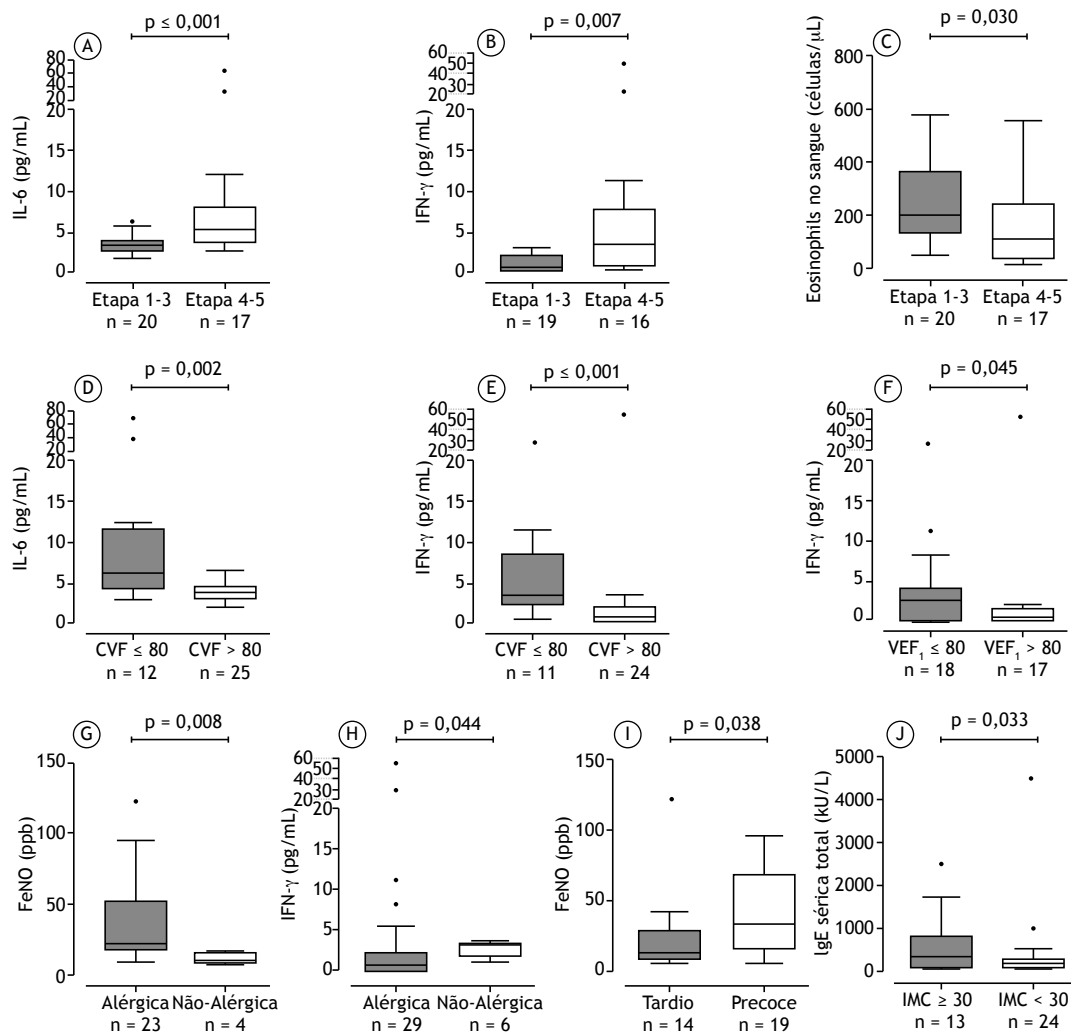


Figura 3. Biomarcadores nos pacientes asmáticos de acordo com suas características clínicas. Caixas verticais representam os intervalos interquartis 25 - 75. As linhas centrais representam as medianas e as hastes indicam os limites inferior e superior. Os pontos representam outliers. FeNO: Fração exalada de óxido nítrico; IL: Interleucina; IFN- γ : Interferon gama; CVF: Capacidade vital forçada; VEF₁: Volume expiratório forçado em 1 segundo; IMC: Índice de massa corporal. (a - c) Etapas de tratamento de acordo com a GINA.

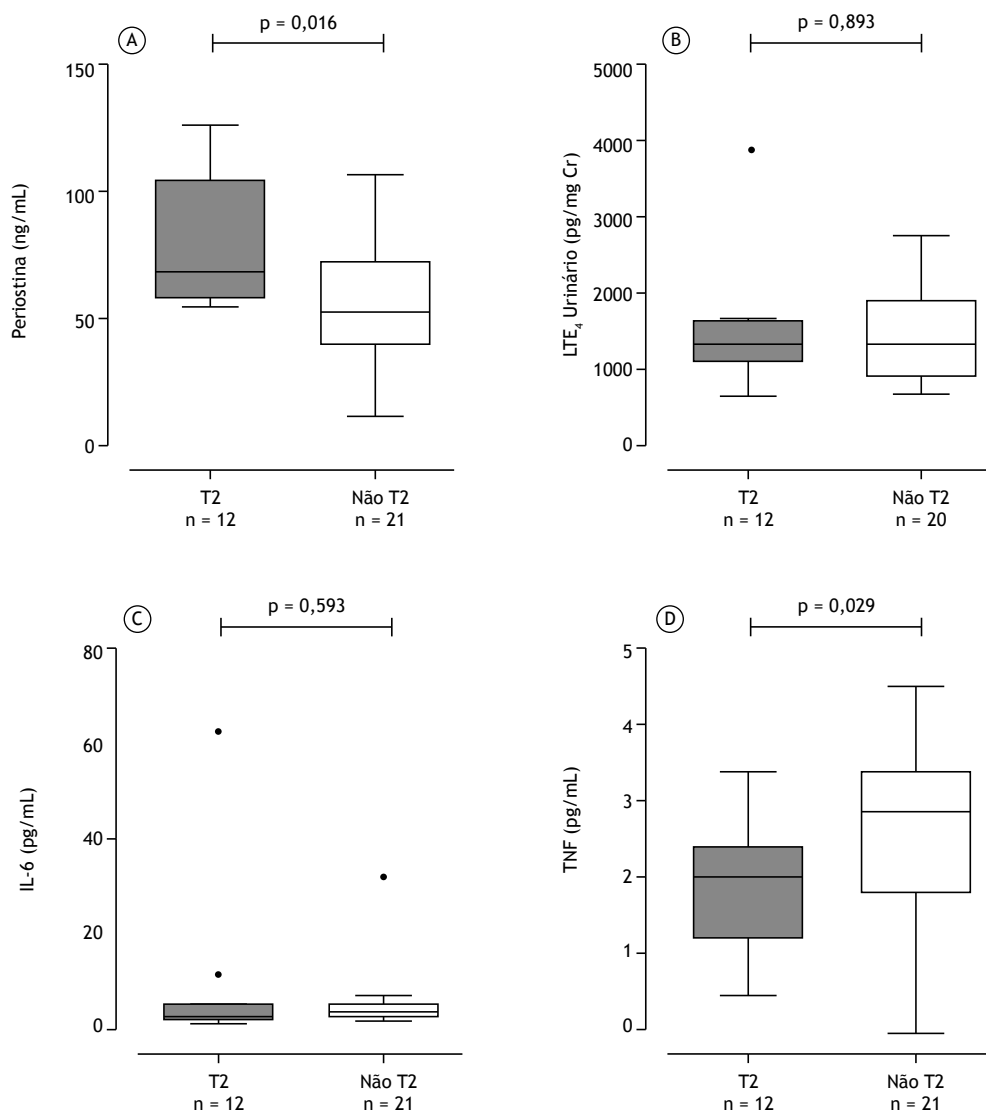


Figura 4. Biomarcadores em pacientes asmáticos de acordo com o fenótipo inflamatório T2. Caixas verticais representam os intervalos interquartis 25 - 75. As linhas centrais representam as medianas e as hastes indicam os limites inferior e superior. Os pontos representam outliers. LTE₄: Leucotrieno E₄ urinário; IL: Interleucina; TNF: Fator de necrose tumoral.

0,893) ou IL-6 ($p = 0,593$). O TNF apresentou valores menores na asma T2 ($p = 0,029$) (Figura 4).

DISCUSSÃO

O objetivo principal do presente estudo foi de validar o uso de um painel de biomarcadores na prática clínica e determinar o desempenho analítico de testes já utilizados e novos para identificar o fenótipo inflamatório da asma. Isso é de suma importância para médicos e pacientes, principalmente no contexto da asma grave, em que a identificação do fenótipo inflamatório é fundamental para a implementação de terapia alvo-específica.⁽⁶⁾ Diante desse objetivo, verificou-se o desempenho analítico (sensibilidade e especificidade) dos ensaios isolados, bem como os benefícios de oferecer um painel de testes com mais informações sobre as características fisiopatológicas dos pacientes.

Corroborando com alguns estudos na literatura,^(19,24) os valores de eosinófilos periféricos e IgE total foram maiores em pacientes asmáticos do que nos controles. Esses biomarcadores são amplamente utilizados atualmente na prática clínica e auxiliam na identificação de fenótipos inflamatórios eosinofílicos e alérgicos. No entanto, a validação analítica direcionada não é realizada no contexto clínico da asma por laboratórios. Níveis mais baixos de eosinófilos no sangue foram encontrados em pacientes asmáticos realizando as etapas 4 e 5 do tratamento GINA, um possível efeito de altas doses de corticosteróides inalatórios e do uso de corticosteróides sistêmicos por esses pacientes, resultando em supressão eosinofílica.⁽²⁵⁾ Um achado previamente descrito, embora pouco estudado, foram níveis mais elevados de IgE total em pacientes obesos.⁽²⁶⁾

A FeNO também é um biomarcador importante não apenas para identificar o fenótipo inflamatório, mas

também como preditor da resposta ao tratamento com anti-IL-4/IL-13.⁽²⁷⁾ Uma das formas de determinar a FeNO é por meio de um dispositivo portátil de fácil manuseio⁽²⁸⁾ na prática clínica. Com a aprovação deste método pela ANVISA, tornou-se possível a utilização desse biomarcador durante o manejo de pacientes asmáticos no Brasil. Este estudo corroborou achados da literatura referentes aos valores aumentados desse biomarcador no contexto clínico da asma e esclareceu suas características analíticas para validação nacional. A correlação entre FeNO e asma alérgica e de início precoce também já foi descrita anteriormente na literatura,^(5,29) reforçando a relação entre FeNO e asma T2.

Dois biomarcadores que atualmente não são utilizados rotineiramente na prática clínica também foram avaliados: periostina sérica e LTE₄ urinário; ambos são relacionados à asma T2,^(14,30) embora o LTE₄ urinário frequentemente apresente resultados controversos na literatura.⁽³¹⁾ A periostina é uma proteína matricelular envolvida em diferentes funções biológicas⁽³²⁾ que foi identificada na asma no processo de remodelação dos tecidos das vias aéreas.⁽³³⁾ Sua expressão é induzida por IL-13, uma citocina que desempenha um papel fundamental na resposta à asma T2 e que está envolvida na hiperresponsividade das vias aéreas.⁽¹³⁾ A periostina é usada como um biomarcador da asma T2 e seu papel na identificação de bons respondedores a corticosteroides⁽³⁴⁾ e anti-IL-13⁽³⁵⁾ já foi descrita. Este estudo não apenas corroborou o aumento dos valores da periostina no contexto clínico da asma, mas também reforçou seu papel complementar no valor preditivo da doença quando comparado aos controles e seus níveis elevados em pacientes com eosinófilos periféricos e FeNO elevados (asma T2). Em relação ao LTE₄ urinário, não foram observadas diferenças entre os valores obtidos nos controles ou quanto às características clínicas.

Outro biomarcador investigado, a IL-6, apresentou valores maiores em pacientes asmáticos do que nos controles e valores ainda mais altos em pacientes com asma não T2. Semelhante aos outros biomarcadores, a IL-6 pode estar elevada em diferentes condições clínicas, como a COVID-19,⁽³⁶⁾ por sua conhecida participação em processos inflamatórios crônicos.⁽³⁷⁾ No presente estudo, valores mais altos de IL-6 também foram preditores de asma e relacionados às etapas 4 e 5 do tratamento GINA e menores percentuais de CVF, refletindo diretamente uma possível relação com a gravidade da doença. Valores mais elevados de IFN- γ também foram observados em pacientes em estágios mais elevados de tratamento, com menor CVF e VEF₁, e na asma não alérgica, mostrando possível ativação imunológica mediada por células Th1.⁽¹⁶⁾ A citocina TNF também apresentou valores mais elevados em asmáticos não T2, fato que reforça a identificação de outras vias fisiopatológicas nesses pacientes.

Os dados obtidos com as curvas ROC evidenciaram pontos de corte com melhor equilíbrio entre especificidade e sensibilidade na asma. Esses pontos são superiores aos indicados pela GINA,⁽⁵⁾ porém mais próximos do ponto de corte, com aplicações clínicas sólidas, como FeNO $\geq$ 25 ppb para indicação de tratamento com anti-IL-4/IL-13⁽²⁷⁾ e eosinófilos periféricos $\geq$ 300 células/ μ L com anti-IL-5/receptor anti-IL-5.^(38,39) A sensibilidade modesta encontrada era esperada, uma vez que todos os biomarcadores avaliados, com exceção da IL-6, estão aumentados na asma eosinofílica, que representa a maioria, mas não todos os casos da doença.⁽⁴⁰⁾ Em relação à especificidade, esta coorte mostrou que a presença de comorbidades associadas à dificuldade de controle da asma não afetou significativamente os níveis dos biomarcadores. No entanto, o número de pacientes analisados foi uma limitação; mais estudos são necessários para sustentar este achado.

Por fim, uma limitação importante do presente estudo foi a ausência da coleta de escarro induzido, um dos testes mais importantes para a identificação do fenótipo inflamatório. Com a pandemia da COVID-19, procedimentos capazes de liberar aerossóis de material respiratório, como nebulização durante a coleta de escarro induzido, foram proibidos fora de contextos de emergência. Portanto, estudos futuros com a adição de testes de escarro induzido podem fortalecer nossos achados. Além disso, o acesso a uma amostra maior de asmáticos graves e pacientes de outros centros no Brasil é fundamental para melhor avaliar a aplicabilidade clínica desse painel, bem como os desfechos relacionados à resposta ao tratamento. É possível que a falta de diferenças referente aos níveis de biomarcadores e pacientes asmáticos não controlados se deva ao pequeno número de pacientes graves.

A utilização de um painel de biomarcadores como teste único, com informação técnico-laboratorial relativa à validação de cada exame no contexto clínico da asma, é uma abordagem fundamental para auxiliar os clínicos e doentes no tratamento individualizado e efetivo. Os biomarcadores já consolidados na prática clínica, juntamente com os novos, oferecidos em conjunto, poderiam fornecer informações confiáveis e precisas para a determinação do fenótipo inflamatório da asma, permitindo assim intervenções direcionadas que poderiam prever sintomas graves e complicações relacionadas à doença.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Concepção e desenho do estudo: DCB e RS; coleta de dados: DCB e JGR; análise e interpretação dos dados: DCB e RS; redação do manuscrito: DCB; revisão crítica do manuscrito: DCB, JGR, MMMP, JEDC, AD e RS; aprovação final do manuscrito: RS.

REFERÊNCIAS

1. Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, Reisner C. Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment.

Respir Med. 2006;100(7):1139-51. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.03.031>.

2. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012;12:204. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-204>.
3. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62(9):758-66. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.070169>.
4. Menezes AM, Wehrmeister FC, Horta B, Szwarcwald CL, Vieira ML, Malta DC. Prevalence of asthma medical diagnosis among Brazilian adults: National Health Survey, 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18 Suppl 2:204-13. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500060018>.
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021.
6. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *J Bras Pneumol*. 2020;46(1):e20190307. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190307>.
7. Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. *J Bras Pneumol*. 2021;47(6):e20210273. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210273>.
8. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896-902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>.
9. Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, Golam S, Gibson D, Hillyer EV, et al. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax*. 2018;73(2):116-24. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210531>.
10. Campo P, Rodríguez F, Sánchez-García S, Barranco P, Quirce S, Pérez-Francis C, et al. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(2):76-88. PMID: 23654073.
11. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716-25. <https://doi.org/10.1038/nm.2678>.
12. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJ, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015;70(2):115-20. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205634>.
13. Izuahara K, Ohta S, Ono J. Using Periostin as a Biomarker in the Treatment of Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(6):491-8. <https://doi.org/10.4168/aa.2016.8.6.491>.
14. Kolmert J, Gómez C, Balmaga D, Sjödin M, Bood J, Konradsen JR, et al. Urinary Leukotriene E₄ and Prostaglandin D₂ Metabolites Increase in Adult and Childhood Severe Asthma Characterized by Type 2 Inflammation. A Clinical Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(1):37-53. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1869OC>.
15. Liang Z, Liu L, Zhao H, Xia Y, Zhang W, Ye Y, et al. A Systemic Inflammatory Endotype of Asthma With More Severe Disease Identified by Unbiased Clustering of the Serum Cytokine Profile. *Medicine*. 2016;95(25):e3774. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003774>.
16. Zhu M, Liang Z, Wang T, Chen R, Wang G, Ji Y. Th1/Th2/Th17 cells imbalance in patients with asthma with and without psychological symptoms. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(2):148-56. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3928>.
17. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965-76. <https://doi.org/10.1056/NEJMa1608969>.
18. Vijverberg SJ, Hilvering B, Raaijmakers JA, Lammers JW, Maitland-van der Zee AH, Koenderman L. Clinical utility of asthma biomarkers: from bench to bedside. *Biologics*. 2013;7:199-210. <https://doi.org/10.2147/BTT.S29976>.
19. Buhl R, Korn S, Menzies-Gow A, Aubier M, Chapman KR, Canonica GW, et al. Prospective, Single-Arm, Longitudinal Study of Biomarkers in Real-World Patients with Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2630-9.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.038>.
20. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1900588. <https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019>.
21. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
22. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-36. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.3.7663792>.
23. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(8):912-30. <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-710ST>.
24. Pavlidis S, Takahashi K, Ng Kee Kwong F, Xie J, Hoda U, Sun K, et al. "T2-high" in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1800938. <https://doi.org/10.1183/13993003.00938-2018>.
25. Lommatzsch M, Klein M, Stoll P, Virchow JC. Impact of an increase in the inhaled corticosteroid dose on blood eosinophils in asthma. *Thorax*. 2019;74(4):417-8. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212233>.
26. Carballo I, Alonso-Sampedro M, Gonzalez-Conde E, Sanchez-Castro J, Vidal C, Gude F, et al. Factors Influencing Total Serum IgE in Adults: The Role of Obesity and Related Metabolic Disorders. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(3):220-8. <https://doi.org/10.1159/000510789>.
27. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>.
28. Hemmingsson T, Linnarsson D, Gambert R. Novel hand-held device for exhaled nitric oxide-analysis in research and clinical applications. *J Clin Monit Comput*. 2004;18(5-6):379-87. <https://doi.org/10.1007/s10877-005-1158-z>.
29. Akar-Ghbiril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):429-40. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.11.008>.
30. Johansson MW, Evans MD, Crisafi GM, Holweg CTJ, Matthews JG, Jarjour NN. Serum periostin is associated with type 2 immunity in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1904-7.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1346>.
31. Lueke AJ, Meeusen JW, Donato LJ, Gray AV, Butterfield JH, Saenger AK. Analytical and clinical validation of an LC-MS/MS method for urine leukotriene E₄: A marker of systemic mastocytosis. *Clin Biochem*. 2016;49(13-14):979-82. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.02.007>.
32. Izuahara K, Nunomura S, Nanri Y, Ogawa M, Ono J, Mitamura Y, et al. Periostin in inflammation and allergy. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(23):4293-303. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2648-0>.
33. Conway SJ, Izuahara K, Kudo Y, Litvin J, Markwald R, Ouyang G, et al. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(7):1279-88. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1494-y>.
34. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, Barker CS, Yang YH, Donnelly S, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(40):15858-63. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707413104>.
35. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1088-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106469>.
36. Coomes EA, Haghighyan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;30(6):1-9. <https://doi.org/10.1002/rmv.2141>.
37. López-Mejías R, González-Gay MA. IL-6: linking chronic inflammation and vascular calcification. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(8):457-9. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0259-x>.
38. Bleeker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J*. 2018;52(4):1800936. <https://doi.org/10.1183/13993003.00936-2018>.
39. Harrison T, Canonica GW, Chupp G, Lee J, Schleif F, Welte T, et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *Eur Respir J*. 2020;56(4):2000151. <https://doi.org/10.1183/13993003.00151-2020>.
40. Hudey SN, Ledford DK, Cardet JC. Mechanisms of non-type 2 asthma. *Curr Opin Immunol*. 2020;66:123-8. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.10.002>.



Características de indivíduos com asma moderada a grave que melhor respondem a treinamento aeróbio: análise de conglomerados

Tiago C Endrigue¹, Adriana C Lunardi¹, Patrícia D Freitas¹,
Ronaldo A Silva¹, Felipe A R Mendes¹, Andrezza França-Pinto¹,
Regina M Carvalho-Pinto², Celso R F Carvalho¹

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

Recebido: 21 junho 2022.

Aprovado: 31 outubro 2022.

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

RESUMO

Objetivo: Determinar as características de indivíduos com asma responsivos a treinamento aeróbio. **Métodos:** Esta análise *post hoc* de dados agrupados provenientes de ensaios clínicos controlados randomizados anteriores envolveu 101 indivíduos com asma moderada a grave submetidos a treinamento aeróbico. Os participantes foram submetidos a um teste de exercício cardiopulmonar máximo e responderam ao *Asthma Control Questionnaire* e ao *Asthma Quality of Life Questionnaire* antes e depois de um programa de treinamento aeróbio de 24 sessões. Melhores e piores respondedores ao treinamento aeróbio foram identificados por análise de conglomerados. **Resultados:** Foram identificados dois conglomerados de acordo com a melhora do $\dot{V}O_2$ de pico após o treinamento aeróbio (melhores e piores respondedores). As características do grupo melhor respondedor foram maior idade, sexo feminino, IMC mais elevado e maior reserva cardíaca basal em comparação com o grupo pior respondedor. Os melhores respondedores também apresentavam pior controle clínico, pior qualidade de vida e menor capacidade física basal. Após o treinamento, os piores respondedores, em comparação com os melhores respondedores, apresentaram metade da melhora no $\Delta\dot{V}O_2$ de pico (7,4% vs. 13,6%; IC95%: -12,1 a -0,92%; $p < 0,05$) e pior controle da asma. Observou-se uma associação negativa fraca, mas significativa ($r = -0,35$; $p < 0,05$) entre controle clínico e aptidão aeróbia apenas no grupo melhor respondedor. Ambos os grupos apresentaram melhora significativa da qualidade de vida. **Conclusões:** Os indivíduos obesos com pior capacidade de exercício, controle clínico e qualidade de vida apresentaram melhora com o treinamento aeróbio. Além disso, os piores respondedores também melhoraram com o treinamento, mas em menor grau.

Descritores: Asma; Terapia por exercício; Análise por conglomerados; Estado asmático; Qualidade de vida; Reabilitação.

INTRODUÇÃO

A asma é definida como uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas.⁽¹⁾ A asma leva a inflamação sistêmica, broncoespasmo induzido pelo exercício e desenvolvimento de comorbidades. Além disso, essa condição promove aumento dos níveis de ansiedade e depressão e redução dos níveis de atividade física, levando à redução da capacidade física desses indivíduos.⁽²⁾ No entanto, o aumento da capacidade de exercício por meio de treinamento físico de intensidade moderada em indivíduos com asma melhora as respostas imunes e reduz a inflamação das vias aéreas.⁽³⁾ O exercício também diminui a broncoconstrição induzida pelo exercício⁽³⁾ e o uso de corticosteroides.⁽⁴⁾ Além disso, o treinamento físico em indivíduos com asma moderada a grave melhora o controle

clínico da asma^(5,6) e os fatores de saúde relacionados à qualidade de vida do indivíduo^(3,7); por outro lado, a associação entre aptidão física e controle clínico ainda é pouco compreendida.

Ainda não se sabe quem se beneficiaria mais de um programa de treinamento físico⁽⁸⁾ e se haveria um determinado subgrupo de indivíduos que não respondem a um programa de treinamento específico.⁽⁹⁾ A reabilitação pulmonar é um programa caro e demorado. Ambrosino e Clini⁽¹⁰⁾ afirmaram a importância de se conhecer os preditores de um programa de reabilitação pulmonar de sucesso em indivíduos com DPOC para otimizar o uso de recursos financeiros nessa área. A resposta a um programa de reabilitação pulmonar é multidimensional.⁽¹¹⁾ Por exemplo, pacientes com DPOC respondedores à reabilitação pulmonar apresentavam sintomas de dispneia

Endereço para correspondência:

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

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

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Processos n. 2018177883 e n.

2018228278), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo n. 31227920183) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Código de Financiamento 001).

mais graves, maior número de hospitalizações, sintomas de ansiedade e depressão mais graves, maior IMC, pior condição de saúde e pior desempenho no exercício antes da intervenção.⁽¹¹⁾ Outro estudo demonstrou que indivíduos obesos com DPOC que apresentavam melhor função pulmonar e piores níveis de atividade física basal se beneficiaram mais de um programa de reabilitação pulmonar.⁽¹²⁾

Apesar dos benefícios bem conhecidos de melhora da capacidade de exercício em indivíduos com asma, os fatores que determinam aqueles que respondem a um programa de reabilitação pulmonar foram relatados exclusivamente em indivíduos com DPOC. Embora esses fatores possam ser óbvios e possam ser aplicados a outras doenças pulmonares crônicas, a determinação desses fatores é obrigatória em virtude das características específicas e do impacto na vida dos pacientes com asma. Até o momento, não há informações sobre quais indivíduos com asma respondem a treinamento aeróbico ou programas de reabilitação pulmonar. Portanto, este estudo teve como objetivo determinar as características de indivíduos com asma moderada a grave que respondem a treinamento aeróbico e a relação dessa resposta com alterações no controle clínico, na qualidade de vida e na capacidade de exercício.

MÉTODOS

Trata-se de uma análise *post hoc* de dados agrupados provenientes de ensaios clínicos controlados randomizados anteriores.^(3,6,13) Esses ensaios envolveram indivíduos com asma moderada a grave que haviam participado anteriormente de um programa de reabilitação pulmonar em nosso centro e foram submetidos a treinamento aeróbico (Quadro 1).^(3,6,13) Não houve sobreposição de indivíduos entre os

estudos. Todos os indivíduos foram acompanhados no mesmo hospital universitário. O comitê de ética em pesquisa da instituição aprovou os estudos clínicos (CAAE n. 0121/10, n. 07137512.9.0000.0068 e n. 18178013.9.0000.0068).^(3,6,13) Todos os participantes concluíram o programa de treinamento aeróbico entre 2015 e 2019. As variáveis do teste de exercício cardiopulmonar (TECP), o controle clínico da asma e a qualidade de vida foram avaliados antes e após a intervenção.

Os indivíduos com idade de 20 a 60 anos e diagnóstico de asma (nível de gravidade segundo os critérios estabelecidos pela *Global Initiative for Asthma*)⁽¹⁴⁾ em cada um dos estudos, com base no nível de tratamento necessário para controlar as exacerbações e sintomas, foram incluídos no presente estudo. Os indivíduos deveriam ter tido acompanhamento médico por pelo menos seis meses, utilizando tratamento médico otimizado para asma, e apresentado estabilidade clínica (pelo menos 30 dias sem necessidade de troca de medicamentos, sem visitas ao pronto-socorro e sem hospitalizações).

Os critérios de exclusão foram apresentar outra doença pulmonar crônica, câncer, doença cardiovascular ou disfunções musculoesqueléticas que pudessem interferir nas avaliações e/ou nos exercícios físicos. Além disso, foram excluídas as gestantes, os fumantes e ex-fumantes (≥ 10 anos-maço), aqueles com incapacidade de compreender as instruções dadas pelos pesquisadores e os participantes de outros protocolos de pesquisa.

Todos os indivíduos foram submetidos a um programa de treinamento aeróbico de 24 sessões. Os parâmetros de treinamento foram determinados pela avaliação do VO_2 durante um TECP pré-reabilitação e foram

Quadro 1. Protocolos de treinamento aeróbico realizados pelos pacientes incluídos nos estudos durante 24 sessões.

Estudos	Duração das sessões	Intensidade	Progressão	Ergômetro
França-Pinto et al. ⁽⁶⁾	30-35 min	60% do VO_2 de pico nas 2 primeiras semanas e então progressão até 70% do VO_2 de pico	Caso o indivíduo não apresentasse sintomas em 2 sessões consecutivas, a intensidade era aumentada em 5% da FC até o máximo de 80%	Esteira
Freitas et al. ⁽¹⁰⁾	60 min	50-60% do VO_2 de pico nas 2 primeiras semanas	Caso o indivíduo não apresentasse sintomas, a intensidade era aumentada em 5% da FC a cada 2 semanas, até o máximo de 75%	Esteira, cicloergômetro ou ergômetro elíptico
Silva et al. ⁽¹⁹⁾ Grupo treinamento contínuo	40 min	60% do VO_2 de pico nas 2 primeiras semanas e então progressão até 70% do VO_2 de pico	Caso o indivíduo não apresentasse sintomas em 2 sessões consecutivas, a intensidade era aumentada em 5% da FC até o máximo de 80%	Cicloergômetro
Silva et al. ⁽¹⁹⁾ Grupo treinamento intervalado	40 min, com ciclos de 30 s de atividade alternados com 30 s de recuperação	Nas 2 primeiras semanas, períodos de alta intensidade (80% da taxa máxima de trabalho) com intervalos de baixa intensidade	Na 3ª e 4ª semanas, a intensidade atingiu 100% da taxa máxima de trabalho. Caso o indivíduo apresentasse redução dos sintomas, a intensidade era aumentada em 5% da carga	Cicloergômetro

semelhantes entre os estudos (Quadro 1). Antes e após a intervenção, a função pulmonar foi avaliada por meio de espirometria,⁽¹⁴⁾ e o VEF₁ e a CVF foram analisados utilizando os valores previstos para a população brasileira.⁽¹⁵⁾ O controle clínico foi avaliado utilizando a versão brasileira do *Asthma Control Questionnaire* com 7 itens (ACQ-7).⁽¹⁶⁾ As questões do ACQ-7 estão relacionadas a sintomas, limitações das atividades, dispneia, sibilância e uso de broncodilatador de resgate na última semana.⁽¹⁶⁾ O último item do ACQ-7 refere-se a uma questão que avalia o VEF₁ (em % do valor previsto, pré-broncodilatador). Esse questionário contém sete itens em uma escala de 7 pontos (0 = sem limitação e 6 = limitação máxima). Pontuações mais altas indicam pior controle clínico. Uma pontuação igual ou superior a 1,5 é considerada asma não controlada.⁽¹⁷⁾ Uma mudança de 0,5 ponto na pontuação do ACQ-7 é considerada clinicamente eficaz.⁽¹⁸⁾ Além disso, a qualidade de vida relacionada à saúde na asma foi avaliada por meio da versão brasileira do *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ).⁽¹⁹⁾ O AQLQ contém 32 itens e é dividido em quatro domínios: limitações das atividades, sintomas, função emocional e exposição ambiental. Pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida. Uma mudança de 0,5 ponto na pontuação do AQLQ é considerada clinicamente eficaz.⁽²⁰⁾

A capacidade de exercício foi avaliada por meio de um TECP máximo até o limite da tolerância, realizado em esteira⁽³⁾ ou cicloergômetro.^(6,13) Os protocolos utilizados foram anteriormente estabelecidos para esteira^(21,22) e cicloergômetro.⁽²³⁾ A comparação entre os valores de VO₂máx previsto obtidos em dois ergômetros foi corrigida de acordo com a equação⁽²⁴⁾:

$$VO_2\text{máx} = 45,2 - 0,35 \times \text{idade} - 10,9 \times \text{sexo} - 0,15 \times \text{peso} + 0,68 \times \text{altura} - 0,46 \times \text{modo de exercício}$$

onde VO₂máx é dado em mL·kg⁻¹·min⁻¹; idade, em anos; sexo, como masculino = 1 e feminino = 2; peso, em libras; altura, em polegadas; e modo de exercício, como esteira = 1 e cicloergômetro = 2. Isso foi necessário em virtude da diferença entre o gasto energético avaliado nos dois ergômetros.⁽²⁵⁾ As variáveis do TECP foram VO₂ basal, em mL/min; limiar anaeróbio (LA), em mL·kg⁻¹·min⁻¹; e pico do exercício, em % do previsto.⁽²⁴⁾ Além disso, V_e, FC máxima e razão de troca respiratória (RER, do inglês *respiratory exchange ratio*) foram registrados ao final do teste.

Os dados foram analisados quanto à normalidade utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov. A análise de conglomerados foi realizada em duas etapas.⁽²⁶⁾ Inicialmente, uma análise hierárquica utilizando o método de Ward determinou automaticamente o número de conglomerados. Em seguida, foi realizada a análise do algoritmo *k-means* para agrupar os indivíduos em conglomerados. A análise de conglomerados foi realizada incluindo as seguintes variáveis: idade; VEF₁ (% do previsto); IMC; LA de VO₂ (VO₂LA) pré-intervenção; VO₂ de pico pré-intervenção; Δpontuação do AQLQ

(pós/pré-intervenção); Δpontuação do ACQ-7 (pós/pré-intervenção); e ΔVO₂ de pico pós/pré-teste. O teste t foi utilizado para comparar os conglomerados. O teste z foi utilizado para comparar proporções entre os conglomerados. Testes de Pearson foram utilizados para analisar a correlação entre ΔVO₂ e ΔACQ-7 em ambos os grupos. Foram utilizados o *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e o software SigmaStat, versão 3.5 (Systat Software Inc., Chicago, IL, EUA). O nível de significância foi estabelecido em 5% (p < 0,05).

RESULTADOS

Este estudo envolveu 101 indivíduos com asma que concluíram um programa de treinamento aeróbio: 22 do estudo de França-Pinto et al.,⁽³⁾ 26 do estudo de Freitas et al.⁽⁶⁾ e 53 do estudo de Aparecido da Silva et al.,⁽¹³⁾ alocados em dois grupos: grupo treinamento intervalado e grupo treinamento contínuo.

De todos os indivíduos incluídos, 55 (54,5%) eram obesos (IMC > 30 kg/m²), 49 (48,5%) apresentavam obstrução moderada das vias aéreas (Tabela 1), e 67

Tabela 1. Características clínicas e antropométricas basais (N = 101).^a

Características	Valores
Sexo feminino	86 (85)
Idade, anos	43,0 (36,5-51,0)
Massa corporal, kg	76,5 (67,8-86,4)
IMC, kg/m ²	30,3 (25,8-34,7)
Asma não controlada ^b	67 (66)
Função pulmonar	
VEF ₁ , % do previsto	74,5 (62,5-87,0)
VEF ₁ /CVF	0,70 (0,63-0,78)
Controle clínico	
ACQ-7, pontuação	1,90 (1,00-2,57)
Qualidade de vida (AQLQ)	
Limitações das atividades	3,84 (2,73-4,75)
Sintomas	4,42 (3,16-5,60)
Função emocional	4,00 (2,40-5,40)
Exposição ambiental	3,75 (2,25-5,00)
AQLQ, pontuação total	4,04 (2,94-5,25)
TECP	
VO ₂ de pico, mL·min ⁻¹	1.608 (1.324-1.886)
mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	21,6 (16,8-26,6)
VO ₂ de pico/VO ₂ máx previsto, % ^c	83,9 (71,1-92,8)
VO ₂ LA, mL·min ⁻¹	1.010 (806,8-1.127)
mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	13,5 (10,3-15,8)
RER de pico	1,16 (1,07-1,22)
Reserva ventilatória, %	25,1 (13,8-47,0)
Reserva cardíaca, %	14,37 (5,94-22,7)

ACQ-7: *Asthma Control Questionnaire* de 7 itens; AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; VO₂LA: limiar anaeróbio de consumo de oxigênio; e RER de pico: *respiratory exchange ratio* (razão de troca respiratória) no pico do esforço. ^aValores expressos em n (%) ou mediana (IIQ). ^bAsma não controlada: pontuação do ACQ-7 ≥ 1,5.⁽¹⁸⁾ ^cScott et al.⁽³⁴⁾

(66,3%) tinham asma não controlada. No tocante à resposta ao TECP máximo, 32 (31,7%) dos indivíduos apresentaram limitações no sistema ventilatório, 51 (50,5%), no sistema cardiovascular, e 65 (64,4%), no sistema muscular periférico.

Após a análise de conglomerados, os dois grupos foram determinados com base na melhora do VO_2 de pico após o treinamento aeróbio. Os grupos foram classificados em melhores e piores respondedores ao treinamento aeróbio (Tabela 2). Antes da intervenção, o grupo melhor respondedor era composto principalmente por mulheres e indivíduos mais velhos com IMC mais elevado e maior reserva cardíaca em comparação com o grupo pior respondedor. Além disso, o grupo melhor respondedor apresentava pior controle clínico e pior qualidade de vida antes do treinamento e menor capacidade física (VO_2 de pico e VO_{2LA}) do que o grupo pior respondedor. Por outro lado, a função pulmonar (VEF_1 e relação VEF_1/CVF) e a reserva ventilatória eram semelhantes entre os grupos. Após o programa de treinamento, o grupo melhor respondedor apresentou uma melhora duas vezes maior no ΔVO_2 de pico do que o grupo pior respondedor. Apenas o grupo melhor respondedor apresentou melhora clinicamente

significativa no controle clínico da asma (diminuição $\geq 0,5$ na pontuação do ACQ-7), que foi associada à melhora da potência aeróbia (Figura 1).

Ambos os grupos apresentaram melhora clinicamente significativa na qualidade de vida relacionada à saúde (aumento $\geq 0,5$ na pontuação do AQLQ) após a intervenção (Tabela 2). As reservas cardíaca e respiratória, o VO_{2LA} e o VO_2 de pico após o TECP foram semelhantes entre os grupos.

DISCUSSÃO

Nossos resultados mostraram as características de indivíduos com asma moderada a grave que responderam significativamente ao treinamento aeróbio. Mulheres e indivíduos mais velhos com IMC mais elevado, bem como com pior capacidade aeróbia, controle clínico e qualidade de vida, apresentaram boa resposta ao treinamento aeróbio. Embora esses resultados pareçam intuitivos, este é o primeiro estudo a investigar tais características clínicas. Além disso, observou-se que ambos os grupos apresentaram melhora clinicamente significativa nos aspectos de saúde relacionados à qualidade de vida.

Tabela 2. Comparação das características basais e do efeito do treinamento aeróbio entre os conglomerados.

Características	Grupos		IC95% da diferença entre os grupos
	Melhor respondedor (n = 67)	Pior respondedor (n = 34)	
Antropométricas			
Sexo feminino	67 (100)	19 (56)	0,29-0,59
Idade, anos	44,7 (38,3-51,0)	39,6 (29,0-50,0)	-9,29 a -0,96
IMC pré, kg*m ⁻²	32,9 (29,7-36,2)	25,3 (21,7-28,4)	-9,62 a -5,59
Função pulmonar			
VEF ₁ pré, % do previsto	73,6 (60,8-87,8)	76,3 (63,0-86,0)	-10,2 a 4,94
VEF ₁ /CVF pré	0,69 (0,61-0,78)	0,72 (0,63-0,81)	-0,08 a 0,03
Controle clínico			
ACQ-7, pontuação pré	2,14 (1,46-2,57)	1,43 (0,57-2,14)	-1,10 a -0,32
ΔACQ-7, pontuação	-0,59 (-0,96 a -0,04)	-0,18 (-0,57 a 0,14)	0,09-0,73
Melhora clínica	39 (58)	9 (26)	0,11-0,53
Qualidade de vida			
AQLQ pré, pontuação total	3,79 (2,73-4,84)	4,52 (3,56-5,84)	0,18-1,27
ΔAQLQ, pontuação total	0,73 (0,01-1,50)	0,68 (0,09-1,31)	-0,51 a 0,41
Melhora clínica	34 (51)	20 (59)	-0,29 a 0,13
TECP			
VO ₂ de pico pré, mL*kg ⁻¹ *min ⁻¹	18,5 (16,0-21,0)	27,7 (26,5-30,2)	7,80-10,68
VO ₂ de pico pré, mL*min ⁻¹	1.466 (1.253-1.623)	1.888 (1.717-2.113)	291,5-551,3
ΔVO ₂ de pico, mL*kg ⁻¹ *min ⁻¹	2,38 (0,90-3,98)	1,78 (0,00-3,90)	-1,73 a 0,53
ΔVO ₂ de pico/VO ₂ de pico pré, %	13,6 (4,57-22,5)	7,14 (0,00-13,8)	-12,1 a -0,92
VO ₂ LA pré, mL*kg ⁻¹ *min ⁻¹	11,6 (9,75-12,7)	17,2 (14,9-20,0)	4,27-6,86
ΔVO ₂ LA, mL*kg ⁻¹ *min ⁻¹	1,43 (0,00-3,15)	1,27(-1,40 a 3,00)	-1,58 a 1,27
Reserva ventilatória pré, %	27,1 (14,8-47,5)	21,1 (4,06-39,4)	-0,19 a 0,07
Δreserva ventilatória, %	-9,84 (-19,1 a 0,00)	-9,83 (-14,3-0,00)	-0,07 a 0,07
Reserva cardíaca pré, %	17,4 (11,0-23,7)	8,37 (-1,55 a 16,3)	-0,14 a -0,04
Δreserva cardíaca, %	-2,59 (-9,49 a 3,57)	-2,14 (-5,37 a 1,10)	-0,03 a 0,04

Pré: pré-intervenção; ACQ-7: *Asthma Control Questionnaire* de 7 itens; AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; e VO_{2LA} : limiar anaeróbio de consumo de oxigênio. ^aValores expressos em n (%) ou mediana (IIQ).

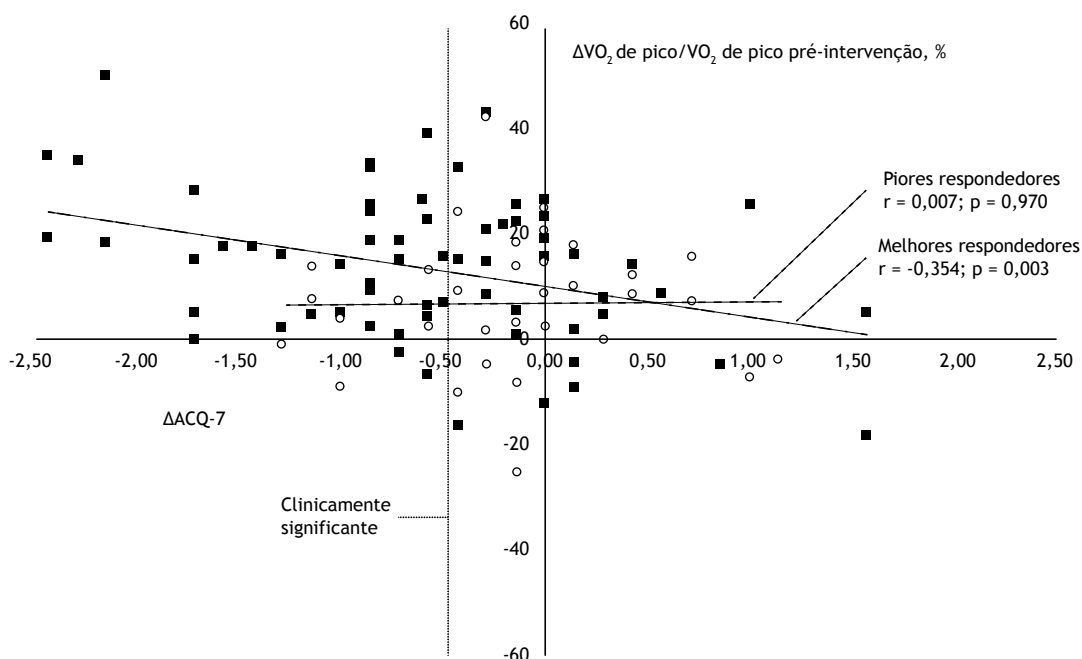


Figura 1. Correlações lineares* entre a variação do controle clínico^a (pontuação do *Asthma Control Questionnaire* de 7 itens [Δ ACQ-7]) e a variação da capacidade de exercício,^a (Δ VO₂ de pico/VO₂ de pico pré-intervenção, in %) em uma amostra de 101 indivíduos com asma moderada a grave submetidos a um programa de treinamento físico (intervenção) e categorizados em melhores ou piores respondedores à intervenção. A linha pontilhada mostra a redução mínima de 0,5 ponto na pontuação do ACQ-7 como melhora clinicamente significativa. As linhas tracejadas mostram uma associação linear no grupo melhor respondedor (preto) e no grupo pior respondedor (cinza). ^aPós-intervenção menos pré-intervenção. *Coeficiente de correlação de Pearson.

Várias revisões sistemáticas investigaram os benefícios do exercício físico na melhora da capacidade de exercício, qualidade de vida e sintomas em indivíduos com asma.⁽²⁷⁻²⁹⁾ No entanto, há informações limitadas sobre quais indivíduos com asma se beneficiam mais do treinamento aeróbico. Neste estudo, houve predomínio do sexo feminino no grupo melhor respondedor, e duas explicações podem justificar esse achado. Em primeiro lugar, há maior prevalência de mulheres adultas com asma moderada a grave.⁽³⁰⁾ Em segundo lugar, mulheres de meia-idade tendem a ser mais sedentárias, ter sobrepeso/obesidade e apresentar pior condicionamento físico mesmo quando não têm asma.^(31,32) Isso também pode explicar as diferenças de idade entre os grupos. Entretanto, não acreditamos que nossos resultados estabeleçam uma prioridade para treinamento físico em mulheres com asma. Em vez disso, a prioridade deve ser para indivíduos com baixo condicionamento físico, obesidade e doença não controlada clinicamente.

Estudos anteriores relataram que indivíduos não obesos com asma controlada^(3,5) e indivíduos obesos com asma não controlada⁽⁶⁾ melhoram seu condicionamento aeróbico e sua qualidade de vida após um programa de treinamento físico. Esses achados corroboram nossos resultados, pois não encontramos diferenças na qualidade de vida entre os grupos após o programa de treinamento físico. No entanto, o grupo melhor respondedor apresentou uma melhora duas vezes maior na capacidade aeróbica (Δ VO₂ de pico) do que o grupo

pior respondedor. Essa melhora não pode ser associada a diferenças entre os programas de treinamento, pois a intensidade do exercício foi estabelecida de forma semelhante com base no TECP em todos os estudos, independentemente da modalidade de treinamento (treinamento contínuo ou intervalado).⁽¹³⁾ Da mesma forma, acreditamos que o uso de esteira para metade da amostra em vez de cicloergômetro não interferiu nos resultados, pois todos os participantes melhoraram sua capacidade aeróbica. Nossos resultados indicaram que os indivíduos com asma moderada a grave com LA e potência aeróbica baixos apresentaram maior aumento do condicionamento físico após o treinamento aeróbico.

Indivíduos com asma não controlada antes do treinamento se beneficiam principalmente do controle dos sintomas da asma e apresentam alteração clinicamente significativa ($> 0,5$ ponto no ACQ-7).^(5,6,17) A obesidade e a falta de controle clínico da asma já foram associadas a pior condicionamento físico⁽³⁰⁾; portanto, é mais comum identificar indivíduos que apresentam mais de um fator associado à resposta ao exercício. Consideramos que a prescrição de treinamento aeróbico para indivíduos com asma deve ser recomendada para aqueles que apresentam falta de controle da asma apesar de tratamento farmacológico otimizado (critérios de inclusão de todos os pacientes do presente estudo). Além disso, nossos resultados confirmam que os benefícios do treinamento físico devem ser analisados de forma diferente em indivíduos com e sem controle da asma em estudos futuros. Essa

abordagem pode melhorar nossa compreensão dos efeitos do treinamento físico nessa população.

Três teorias foram sugeridas para explicar como a melhora da capacidade aeróbia em indivíduos com asma reduz os sintomas e melhora o controle da asma: melhora da capacidade ventilatória,⁽²⁷⁾ melhora da função pulmonar⁽²⁸⁾ e redução da inflamação pulmonar e sistêmica.^(3,6) Nossos resultados mostraram que os indivíduos com asma apresentavam reserva ventilatória basal reduzida (25% em média) em comparação com a população geral (aproximadamente 50%) e próxima ao valor de corte para estabelecer limitação ventilatória (< 20%).⁽²³⁾ Além disso, observamos que os indivíduos com asma apresentavam capacidade aeróbia e reserva cardíaca reduzidas, sugerindo fortemente que eles estavam fisicamente inaptos antes do treinamento físico. Assim, nossos resultados reforçam que o treinamento físico melhora a aptidão aeróbia em indivíduos com asma, exigindo aumento da capacidade ventilatória.

Neste estudo, apenas o grupo melhor respondedor apresentou associação linear entre a melhora do condicionamento físico e o controle clínico. Uma possível explicação para essa associação é que a melhora da aptidão aeróbia melhora a capacidade aeróbia, reduz a ventilação nas atividades cotidianas e reduz os sintomas da asma. Estudos randomizados e controlados anteriores também sugeriram que o treinamento melhora a resposta imune,^(3,6) mas uma revisão sistemática sugeriu que não houve efeito na resposta imune dos pacientes com asma.⁽²⁸⁾ No entanto, a revisão supracitada incluiu pacientes com diferentes níveis de gravidade e controle clínico da asma que podem ter interferido na análise dos dados. Além disso, nem todos os indivíduos incluídos em nosso estudo foram avaliados quanto à inflamação pulmonar e sistêmica, impossibilitando esse tipo de análise.

Antes do treinamento, os indivíduos de ambos os grupos apresentaram menor pontuação do AQLQ em nosso estudo do que em estudos anteriores.^(5,7,33,34) Os melhores respondedores ao treinamento aeróbio apresentaram pontuações do AQLQ ainda menores do que os piores respondedores. Após o treinamento, ambos os grupos apresentaram melhora clinicamente significativa, e estudos anteriores corroboram nossos achados.^(5,7,33,34) Não houve associação entre a melhora da potência aeróbia e a qualidade de vida. Uma hipótese para esse achado seria o aspecto multifatorial da qualidade de vida. O AQLQ possui vários domínios (limitações das atividades, sintomas, função emocional e exposição ambiental) que podem ser modificados pelo treinamento físico, independentemente do condicionamento físico obtido por cada indivíduo.⁽²⁰⁾

Este estudo apresenta limitações. Em primeiro lugar, trata-se de uma análise *post hoc* de dados agrupados provenientes de ensaios clínicos controlados randomizados anteriores, e não de um estudo prospectivo. No entanto, essa limitação é amenizada pelo número de pacientes e de variáveis avaliadas, e todos os indivíduos foram submetidos a treinamento

físico no mesmo centro de pesquisa utilizando uma intensidade de exercício semelhante. Além disso, acreditamos que nenhum outro centro tenha um número tão grande de indivíduos submetidos a treinamento físico, com base em resultados de TECP, sendo avaliados quanto ao controle clínico da asma e a qualidade de vida. Em segundo lugar, a maioria dos indivíduos neste estudo era do sexo feminino; no entanto, isso era esperado em virtude da maior prevalência de asma em indivíduos do sexo feminino e do fato de as mulheres procurarem atendimento médico com mais regularidade do que os homens.⁽³⁰⁾ Além disso, mulheres com asma apresentam alta prevalência de obesidade e de asma não controlada. No entanto, nossas pacientes do sexo feminino apresentaram uma ampla distribuição de indivíduos obesos e não obesos com asma controlada e não controlada. Em terceiro lugar, o efeito sobre os mediadores inflamatórios não foi incluído, pois apenas dois estudos avaliaram esse desfecho,^(6,13) impossibilitando sua inclusão nas análises estatísticas. Além do mais, a força muscular poderia estar associada à resposta do paciente ao programa de treinamento físico, e a melhora da resposta muscular periférica também poderia acrescentar informações importantes; no entanto, essa variável não foi avaliada por nenhum dos estudos aqui incluídos. Por fim, a limitação ao exercício foi categorizada em sistemas cardíaco, ventilatório e muscular periférico, o que pode ser considerado uma forma simplificada de compreender as limitações individuais dos pacientes. No entanto, essa análise já foi considerada em indivíduos com asma⁽³⁵⁾ e em outras populações.⁽²³⁾ Além disso, não utilizamos essas respostas fisiológicas para determinar o principal motivo pelo qual os pacientes necessariamente interromperiam o teste. Em vez disso, essa análise foi utilizada secundariamente para entender a principal limitação de cada conglomerado.

Os resultados deste estudo mostram que os indivíduos obesos com baixa capacidade de exercício, controle clínico e qualidade de vida obtiveram maiores benefícios do programa de treinamento aeróbio. Portanto, indivíduos com essas características devem ser encaminhados prioritariamente para programas de treinamento aeróbio, a fim de reduzir os sintomas da asma. Os melhores e os piores respondedores ao treinamento aeróbio apresentaram melhoras semelhantes na qualidade de vida.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

TCE, ACL, PDF e CRFC: concepção e desenho do estudo. TCE e ACL: análise dos dados e redação do manuscrito. PDF, RAS, FARM e AFP: coleta de dados e revisão crítica do manuscrito. RMCP e CRFC: revisão crítica final do manuscrito. Todos os autores aprovaram o manuscrito final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que os resultados do estudo são apresentados de forma clara, honesta e sem

fabricação, falsificação ou manipulação inadequada de dados. Os autores declaram não ter conflitos de interesse a revelar.

DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS

O banco de dados está disponível no repositório: <https://zenodo.org/record/6326209#.YyospqTMK5c>

REFERÊNCIAS

- Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Bethesda: GINA; c2021 [cited 2021 Jul 1]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2021). [Adobe Acrobat document, 217p.]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
- Carvalho Pinto RM, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. *J Bras Pneumol*. 2021;47(6):e20210173. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210273>
- França-Pinto A, Mendes FA, de Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Cukier A, Stelmach R, et al. Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70(8):732-739. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206070>
- Neder JA, Nery LE, Silva AC, Cabral AL, Fernandes AL. Short-term effects of aerobic training in the clinical management of moderate to severe asthma in children. *Thorax*. 1999;54(3):202-206. <https://doi.org/10.1136/thx.54.3.202>
- Dogra S, Kuk JL, Baker J, Jamnik V. Exercise is associated with improved asthma control in adults. *Eur Respir J*. 2011;37(2):318-323. <https://doi.org/10.1183/09031936.00182209>
- Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, Stelmach R, Carvalho-Pinto RM, Fernandes FL, et al. The Role of Exercise in a Weight-Loss Program on Clinical Control in Obese Adults with Asthma. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):32-42. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0446OC>
- Turner S, Eastwood P, Cook A, Jenkins S. Improvements in symptoms and quality of life following exercise training in older adults with moderate/severe persistent asthma. *Respiration*. 2011;81(4):302-310. <https://doi.org/10.1159/000315142>
- Herigstad M, Faull OK, Hayen A, Evans E, Hardinge FM, Wiech K, et al. Treating breathlessness via the brain: changes in brain activity over a course of pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1701029. <https://doi.org/10.1183/13993003.01029-2017>
- Montero D, Lundby C. Refuting the myth of non-response to exercise training: 'non-responders' do respond to higher dose of training [published correction appears in *J Physiol*. 2018 Apr 1;596(7):1311]. *J Physiol*. 2017;595(11):3377-3387. <https://doi.org/10.1113/JP273480>
- Ambrosino N, Clini EM. Response to pulmonary rehabilitation: toward personalised programmes?. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1538-1540. <https://doi.org/10.1183/13993003.01125-2015>
- Spruit MA, Augustin IM, Vanfleteren LE, Janssen DJ, Gaffron S, Pennings HJ, et al. Differential response to pulmonary rehabilitation in COPD: multidimensional profiling. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1625-1635. <https://doi.org/10.1183/13993003.00350-2015>
- Buekers J, DE Boever P, Theunis J, Houben-Wilke S, Vaes AW, Franssen FME, et al. Physiological Changes Differ between Responders and Nonresponders to Pulmonary Rehabilitation in COPD. *Med Sci Sports Exerc*. 2021;53(6):1125-1133. <https://doi.org/10.1249/MSS.00000000000002578>
- Aparecido da Silva R, Leite Rocco PG, Stelmach R, Mara da Silva Oliveira L, Sato MN, Cukier A, et al. Constant-Load Exercise Versus High-Intensity Interval Training on Aerobic Fitness in Moderate-to-Severe Asthma: A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(10):2596-2604.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.05.023>
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
- Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira Júnior A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):756-763. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001000002>
- Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED; GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006;100(4):616-621. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.012>
- Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. 2005;99(5):553-558. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.10.008>
- De Oliveira MA, Barbiere A, Santos LA, Faresin SM, Fernandes AL. Validation of a simplified quality-of-life questionnaire for socioeconomically deprived asthma patients. *J Asthma*. 2005;42(1):41-44. <https://doi.org/10.1081/JAS-200044772>
- Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(1):81-87. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90036-1](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90036-1)
- Heyward VH. Advanced fitness assessment and exercise prescription. Champaign, IL: Human Kinetics; 1997. p. 322.
- Santos-Silva PR, Fonseca AJ, Castro AV, Greve JM, Hernandez AJ. Reproducibility of maximum aerobic power (VO2max) among soccer players using a modified heck protocol. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(4):391-396. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322007000400004>
- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Pathophysiology of disorders limiting exercise. In: Principles of Exercise Testing and Interpretation. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 1142-1195.
- de Souza E Silva CG, Kaminsky LA, Arena R, Christle JW, Araújo CGS, Lima RM, et al. A reference equation for maximal aerobic power for treadmill and cycle ergometer exercise testing: Analysis from the FRIEND registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(7):742-750. <https://doi.org/10.1177/2047487318763958>
- American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May 15;1451-2]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-277. <https://doi.org/10.1164/rccm.167.2.211>
- Cluster analysis. In: Mooi E, Sarstedt M. A Concise Guide to Market Research. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. p. 237-284. https://doi.org/10.1007/978-3-642-12541-6_9
- Ram FS, Robinson SM, Black PN. Effects of physical training in asthma: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2000;34(3):162-167. <https://doi.org/10.1136/bjsm.34.3.162>
- Hansen ESH, Pitzner-Fabrics A, Toennesen LL, Rasmussen HK, Hostrup M, Hellsten Y, et al. Effect of aerobic exercise training on asthma in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2000146. <https://doi.org/10.1183/13993003.00146-2020>
- Kuder MM, Clark M, Cooley C, Prieto-Centurion V, Danley A, Riley I, Siddiqi A, et al. A Systematic Review of the Effect of Physical Activity on Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(9):3407-3421.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.048>
- de Carvalho-Pinto RM, Cukier A, Angelini L, Antonangelo L, Mauad T, Dolnikoff M, et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir Med*. 2012;106(1):47-56. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.08.013>
- Ribeiro MA, Martins MA, Carvalho CR. Interventions to increase physical activity in middle-age women at the workplace: a randomized controlled trial. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(5):1008-1015. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000190>
- Freitas PD, Xavier RF, McDonald VM, Gibson PG, Cordova-Rivera L, Furlanetto KC, et al. Identification of asthma phenotypes based on extrapulmonary treatable traits. *Eur Respir J*. 2021;57(1):2000240. <https://doi.org/10.1183/13993003.00240-2020>
- Pakhale S, Baron J, Dent R, Vandemheen K, Aaron SD. Effects of weight loss on airway responsiveness in obese adults with asthma: does weight loss lead to reversibility of asthma?. *Chest*. 2015;147(6):1582-1590. <https://doi.org/10.1378/chest.14-3105>
- Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(1):36-49. <https://doi.org/10.1111/cea.12004>
- Ferreira PG, Freitas PD, Silva AG, Porras DC, Stelmach R, Cukier A, et al. Dynamic hyperinflation and exercise limitations in obese asthmatic women. *J Appl Physiol* (1985). 2017;123(3):585-593. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00655.2016>



Desempenho diagnóstico da criobiópsia guiada por EBUS radial com bainha guia para lesões pulmonares periféricas

Hui Chen¹, Xuechan Yu¹, Yiming Yu¹, Lin Zheng², Qidong Zhuang¹, Zhongbo Chen¹, Zaichun Deng¹

1. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Medical School, Ningbo University, Jiangbei District, Ningbo, Zhejiang Province, China.
2. Department of Microbiology, The Affiliated Hospital of Medical School, Ningbo University, Jiangbei District, Ningbo, Zhejiang Province, China.

Recebido: 7 junho 2022.

Aprovado: 31 outubro 2022.

Trabalho realizado no Respiratory Medicine Department, The Affiliated Hospital of Ningbo University, Jiangbei District, Ningbo, Zhejiang Province, China.

RESUMO

Objetivo: A criobiópsia transbrônquica (CBTB) desenvolveu-se rapidamente e tornou-se um dos focos de pesquisa de tecnologia de biópsia pulmonar. O presente estudo buscou avaliar a eficácia da CBTB guiada por EBUS radial com bainha guia sem fluoroscopia no diagnóstico de lesões pulmonares periféricas. **Métodos:** Neste estudo retrospectivo, o teste de McNemar foi usado para comparar a CBTB e a biópsia transbrônquica com pinça (BTB) quanto ao desempenho diagnóstico. Um modelo de regressão logística multivariada foi criado para explorar a relação entre variáveis preditivas e o rendimento diagnóstico da CBTB. **Resultados:** Um total de 168 pacientes foram submetidos a EBUS radial com bainha guia. Destes, 157 apresentavam lesões que puderam ser visualizadas e 11 apresentavam lesões que não puderam ser visualizadas. Dos 157 pacientes, 24 foram excluídos em virtude de dados incompletos ou diagnóstico final incerto. Portanto, 133 pacientes foram submetidos a BTB e CBTB guiadas por EBUS radial com bainha guia. O rendimento diagnóstico combinado da CBTB guiada por EBUS radial com bainha guia foi de 71,5%. O rendimento diagnóstico da CBTB foi significativamente maior que o da BTB (77,4% vs. 59,4%; $p < 0,05$). A análise multivariada indicou que o tamanho e o local da lesão apresentaram relação independente com o rendimento diagnóstico da CBTB (OR = 2,8, $p = 0,03$ e OR = 4,1, $p = 0,01$, respectivamente); o tamanho da criossonda, por sua vez, não apresentou relação com o rendimento diagnóstico da CBTB. Não houve diferença significativa entre a criossonda de 1,1 mm e a de 1,9 mm no que tange ao desempenho diagnóstico (78,4% vs. 76,8%; $p > 0,05$). **Conclusões:** EBUS radial com bainha guia é uma opção prática para guiar a criobiópsia, embora talvez não possa substituir a fluoroscopia. Lesões pulmonares periféricas que não estejam nos lobos superiores ou que tenham mais de 30 mm apresentam relação significativa com maior rendimento diagnóstico da criobiópsia.

Descritores: Broncoscopia; Neoplasias pulmonares; Biópsia.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, em virtude do uso disseminado da TC de tórax no exame físico, foram detectados mais casos de lesões pulmonares periféricas (LPP).⁽¹⁾ Como a biópsia líquida e a baciloscopia e cultura de escarro muitas vezes não são suficientes para diagnosticar LPP, é necessária a biópsia pulmonar, especialmente em casos de suspeita de doença maligna. Desde a década de 1990, a pneumologia intervencionista vem se desenvolvendo rapidamente.⁽²⁾ A maioria das LPP pode ser diagnosticada por meio de biópsia não cirúrgica: biópsia transbrônquica com pinça (BTB), biópsia transtorácica com agulha guiada por TC e criobiópsia transbrônquica (CBTB).^(3,4)

A criossonda é uma nova ferramenta de biópsia que permite a obtenção de tecidos em 360° lateralmente a partir da ponta da sonda. Nos últimos anos, tem sido cada

vez mais usada na biópsia pulmonar. Uma meta-análise demonstrou que o rendimento diagnóstico combinado da CBTB já chegou a 77% (IC95%: 71-84%).⁽⁵⁾ Estudos anteriores concentraram-se na criossonda de 1,9 mm, com pacientes submetidos a CBTB guiada por fluoroscopia ou CBTB sem o auxílio de bainha guia.⁽⁵⁻⁷⁾ Além disso, alguns estudos realizados em um único centro analisaram os fatores que podem afetar a eficácia da criobiópsia. No entanto, ainda há controvérsia quanto ao tamanho da criossonda ser ou não um fator independente.^(3,4,8) Em particular, faltam estudos nos quais a nova criossonda de 1,1 mm e a tradicional criossonda de 1,9 mm sejam comparadas quanto à eficiência diagnóstica. Portanto, o objetivo de nosso estudo foi avaliar o desempenho da CBTB guiada por EBUS radial com bainha guia sem fluoroscopia no diagnóstico de LPP.

Endereço para correspondência:

Zhongbo Chen e Zaichun Deng. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Medical School, Ningbo University, 247, Renmin Road, Jiangbei District, Ningbo, Zhejiang Province, 315020, China.

Tel.: 86 13777125910 e 86 13777121526. E-mail: leonczb@163.com e dengzaichun@nbu.edu.cn

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Affiliated Hospital of the Medical School of Ningbo University Youth Talent Cultivation Program (Processo n. FYQM-LC-202003), do Ningbo Social and Scientific Development Fund (Processo n. 2015C50012), do Ningbo Health Youth Technical Key Talents Training Special Project (Processo n. 2020SWSQNGG-05), da Natural Science Foundation of Ningbo (Processos n. 2018A610271 e 2017A610250), do Ningbo Medical Science and Technology Project (Processo n. 2021Y13), do Medical Health Science and Technology Project of Zhejiang Provincial Health Commission (Processo n. 2016KYB268) e do Zhejiang Provincial Health Science and Technology Plan (Processo n. 2022RC247).

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo realizado entre maio de 2017 e março de 2022 no Departamento de Medicina Respiratória do Hospital Afiliado da Universidade de Ningbo, em Ningbo, na China. Foram incluídos no estudo 225 pacientes com LPP inexplicadas submetidos a criobiópsia. Foram excluídos os pacientes com lesões endobrônquicas, aqueles com dados incompletos a respeito das lesões e aqueles com diagnóstico incerto. Portanto, foram analisados neste estudo 133 pacientes submetidos a BTB e CBTB guiadas por EBUS radial com bainha guia. A Figura 1 mostra o fluxograma do processo de seleção de pacientes. Todos os procedimentos foram realizados em conformidade com o consenso de especialistas chineses a respeito do procedimento padrão e técnica de CBTB, de 2019.⁽⁹⁾ Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Afiliado da Universidade de Ningbo (Protocolo n. XJS20210612), e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. As informações clínicas a respeito das características dos pacientes basearam-se nos prontuários médicos dos pacientes.

Neste estudo, foram usados em conjunto um broncoscópio padrão (BF-1TQ290/BF-1T260; *Olympus Corporation*, Tóquio, Japão; diâmetro externo da extremidade distal: 5,9 mm; canal de trabalho: 3,0/2,8 mm), uma sonda radial (UM-S20-20R; *Olympus Corporation*; diâmetro externo: 1,7 mm), uma bainha

guia (K-203/201; *Olympus Corporation*; diâmetro externo: 2,55/1,95 mm) e uma criossonda de 1,9 mm (*AS Medizintechnik GmbH*, Tuttlingen, Alemanha). Um broncoscópio fino (BF-P260F/BF-F260/BF-260; *Olympus Corporation*; diâmetro externo da extremidade distal: 4,0/5,5/4,9 mm; canal de trabalho: 2,0 mm) foi usado em conjunto com uma sonda radial (UM-S20-17S; *Olympus Corporation*; diâmetro externo: 1,4 mm), uma bainha guia (K-201; *Olympus Corporation*; diâmetro externo: 1,95 mm) e uma criossonda de 1,1 mm (*AS Medizintechnik GmbH*). Como a bainha guia K-203 tinha 2 cm de comprimento a mais que a criossonda de 1,9 mm, aparamos a extremidade distal da bainha para que a ponta da sonda ficasse pelo menos 1 cm para fora da bainha guia (Figura 2). A bainha guia K-201 não precisou de nenhuma modificação para ser usada com a criossonda de 1,1 mm.

Todos os procedimentos foram realizados por broncoscopistas experientes. As amostras citológicas das lesões foram obtidas por meio de escovação, ao passo que as amostras histológicas foram obtidas por meio de BTB e CBTB. A avaliação citopatológica rápida no local foi realizada conforme se descreve rotineiramente. O broncoscópio foi levado até o brônquio-alvo seguindo o trajeto traçado antes da realização do procedimento. A sonda radial na bainha guia foi inserida no canal de trabalho do broncoscópio e posicionada sem orientação fluoroscópica. Após a detecção de uma área hipoeoica, a posição da sonda ultrassonográfica

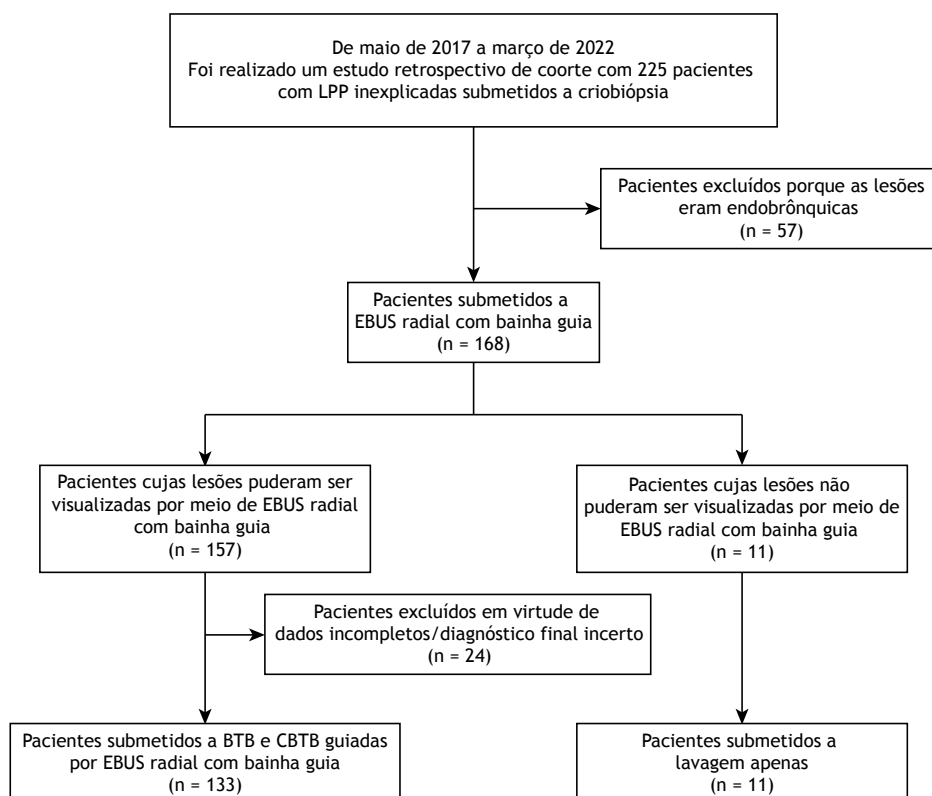


Figura 1. Fluxograma do estudo. LPP: lesões pulmonares periféricas; BTB: biópsia transbrônquica com pinça; e CBTB: criobiópsia transbrônquica.

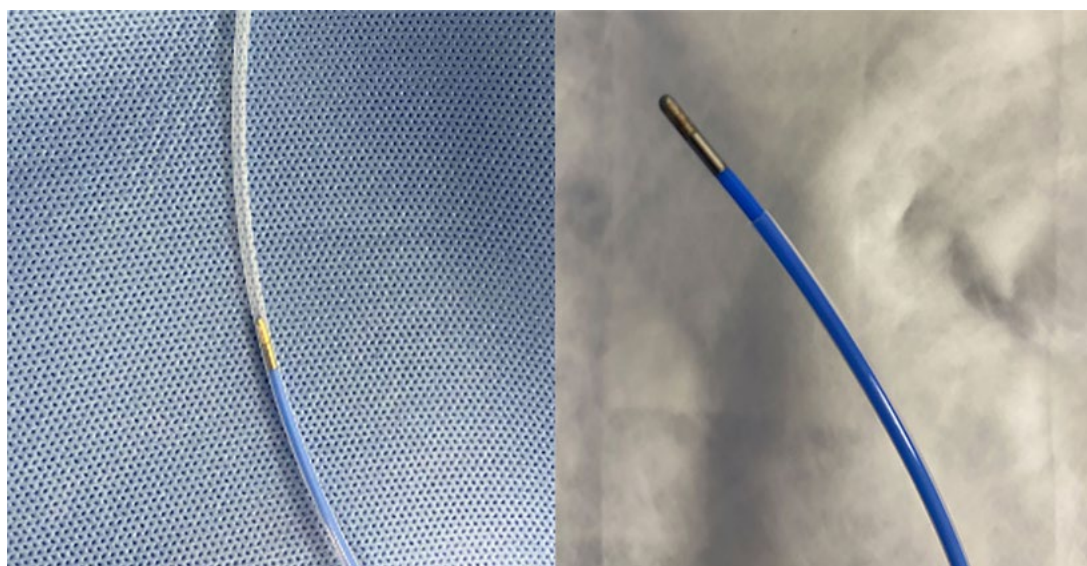


Figura 2. Bainha guia modificada.

foi ajustada até que se atingisse a área máxima da imagem. A sonda foi então removida, mas a bainha guia permaneceu no local para que posteriormente se realizasse a amostragem. Nos casos em que as LPP não puderam ser visualizadas por meio de EBUS radial, não realizamos nem BTB nem CBTB, apenas lavagem local.

Em primeiro lugar, uma pequena pinça de biópsia foi inserida na bainha guia para a coleta de amostras. Para garantir o volume tecidual, foram coletadas cinco amostras de cada lesão.⁽¹⁰⁾ Para a CBTB, após a localização das LPP por meio de EBUS radial, a criossonda foi inserida na bainha guia e ativada com dióxido de carbono a uma pressão de 50 bar durante 4 s.⁽⁹⁾ Em seguida, os tecidos na ponta da criossonda foram retirados juntamente com o broncoscópio. Outro broncoscópio foi inserido imediatamente para avaliar o grau de sangramento das vias aéreas após a retirada do primeiro broncoscópio. Quando não se obtinha nenhuma amostra efetiva, aumentava-se o tempo de congelamento em 2 s para uma nova biópsia. Para reduzir o risco de sangramento e pneumotórax, a CBTB foi realizada no máximo três vezes por local. Uma radiografia de tórax foi realizada para procurar evidências de pneumotórax e outras complicações após cada procedimento.

Os resultados da broncoscopia foram classificados em diagnósticos e não diagnósticos. Os espécimes com características malignas claras foram considerados verdadeiros positivos. Para um diagnóstico benigno, o procedimento foi considerado diagnóstico quando o diagnóstico patológico ou microbiológico da amostra e o diagnóstico clínico final eram consistentes. Lesões sem achados patológicos ou suspeitos foram consideradas casos negativos. Todas as amostras obtidas por meio de biópsia que não foram diagnósticas foram submetidas a outro teste diagnóstico (nova broncoscopia, biópsia guiada por TC, cirurgia ou TC de controle seis meses

mais tarde) para confirmar o diagnóstico clínico. Na análise do rendimento diagnóstico combinado, as lesões que não puderam ser visualizadas foram consideradas não diagnosticadas por biópsia histológica.

Os resultados da análise estatística descritiva estão apresentados em forma de frequência, proporção e média $\pm$ desvio padrão. O teste de McNemar foi usado para analisar o rendimento diagnóstico das amostras obtidas por meio de CBTB e BTB. Modelos de regressão logística univariada e multivariada foram usados para analisar os fatores que afetam o rendimento diagnóstico da CBTB. O nível de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *IBM SPSS Statistics*, versão 26 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Foi realizado um estudo retrospectivo de coorte com 225 pacientes com LPP inexplicadas submetidos a criobiópsia. Lesões endobrônquicas (em 57 pacientes) foram excluídas. Assim, 168 pacientes foram submetidos a EBUS radial com bainha guia. Destes, 157 apresentavam lesões que puderam ser visualizadas por meio de EBUS radial e 11 apresentavam lesões que não puderam ser visualizadas por meio de EBUS radial. Dos 157 pacientes cujas lesões puderam ser visualizadas por meio de EBUS radial, 24 foram excluídos em virtude de dados incompletos ou diagnóstico final incerto. Portanto, 133 pacientes (86 homens e 47 mulheres) submetidos a BTB e CBTB guiadas por EBUS radial com bainha guia foram incluídos nas análises de regressão logística univariada e multivariada. A média de idade foi de $59,1 \pm 13,2$ anos. Aproximadamente metade dos pacientes apresentava nódulos, e a outra metade apresentava lesões de 30 mm ou mais. A maioria das lesões não estava nos lobos superiores (em 102 pacientes; 76,7%), e apenas 31 pacientes (23,3%) apresentavam lesões nos lobos superiores.

Dos 133 pacientes incluídos nas análises, 99 (74,4%) foram incluídos como casos de orientação concêntrica da sonda (em direção ao centro), e apenas 34 (25,6%) foram incluídos como casos de orientação excêntrica e adjacente (em direção ao lado). A criossonda de 1,9 mm foi usada em 82 (61,7%) dos participantes do estudo, e a de 1,1 mm, em 51 (38,3%). As características dos pacientes e das lesões-alvo estão descritas na Tabela 1.

Neste estudo, o rendimento diagnóstico combinado da CBTB guiada por EBUS radial com bainha guia sem fluoroscopia foi de 71,5% (103/144). Para os 133 pacientes submetidos a BTB e CBTB guiadas por EBUS radial com bainha guia, o rendimento diagnóstico da CBTB chegou a 77,4%, significativamente maior que o da BTB (59,4%; $p < 0,05$). Para mostrar mais claramente o desempenho da CBTB e da BTB, as lesões foram divididas em dez grupos com base em cinco fatores distintos (tamanho da lesão, local da lesão, diagnóstico final, orientação da sonda e tamanho da criossonda), apresentados na Tabela 2. Os dados mostram que o rendimento diagnóstico da CBTB foi superior ao da BTB em todos os grupos. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa quando as lesões foram ≥ 30 mm e malignas.

A Tabela 3 mostra cinco fatores que podem afetar o rendimento diagnóstico da CBTB. Análises univariadas e multivariadas indicaram que o tamanho e o local da lesão apresentaram relação independente com o rendimento diagnóstico da CBTB (OR = 2,8, $p = 0,03$ e OR = 4,1, $p = 0,01$, respectivamente). No entanto, não houve diferença significativa entre a criossonda de

1,1 mm e a de 1,9 mm no que tange ao desempenho diagnóstico (78,4% vs. 76,8%; $p > 0,05$).

Em nosso estudo, a maioria dos casos de sangramento foi de grau 0 ou 1, isto é, sangramento que pode parar sozinho ou necessitar de sucção para parar. Apenas alguns dos pacientes submetidos a CBTB com criossonda de 1,9 mm apresentaram sangramento grau 2 com necessidade de impactação, lavagem com solução salina gelada e instilação local de epinefrina (5 mL; 1:10.000),⁽⁹⁾ sem necessidade de intervenção adicional (bloqueador brônquico ou intervenção cirúrgica). Pneumotórax ocorreu em apenas 4 pacientes e foi tratado por meio de drenagem torácica fechada. Dos 4 casos de pneumotórax, 3 foram causados pela criossonda de 1,9 mm e 1 foi causado pela criossonda de 1,1 mm.

DISCUSSÃO

Diversas técnicas (tecnologia robótica, navegação eletromagnética, broncoscopia virtual e EBUS radial) têm sido usadas para diagnosticar LPP, e essas técnicas melhoraram a eficiência diagnóstica.⁽¹¹⁻¹³⁾ Essas tecnologias desempenham um papel na orientação do broncoscópio para localizar a lesão. Em alguns casos, mesmo que a lesão possa ser localizada, ainda é difícil obter amostras patológicas eficazes, porque o volume e a qualidade das amostras são determinados pelas técnicas de biópsia, tais como BTB, CBTB e aspiração por agulha.⁽¹⁴⁾ Portanto, é necessário melhorar as técnicas de biópsia para enfrentar o dilema diagnóstico de LPP.

A criobiópsia é uma nova ferramenta de biópsia. Para lesões com orientação excêntrica e adjacente, nossos resultados mostram que o rendimento diagnóstico da CBTB é significativamente maior que o da BTB, o que é consistente com a literatura.⁽¹⁵⁾ No presente estudo, o rendimento diagnóstico da CBTB foi superior ao da BTB em todos os grupos. Sabe-se bem que as amostras obtidas por meio de criobiópsia são preferidas para testes moleculares e análises imuno-histoquímicas, sendo superiores às amostras obtidas por meio de biópsia com pinça quanto ao volume tecidual.^(5,16) Em um paciente do presente estudo, a amostra obtida por meio de BTB foi limitada, sem nenhuma evidência de doença maligna. No entanto, a amostra obtida por meio de CBTB revelou aglomerados suspeitos de células tumorais. Portanto, as amostras obtidas por meio de CBTB foram usadas para a análise imuno-histoquímica adicional para confirmar o diagnóstico. Vários métodos de coloração e análises de biomarcadores nos levaram a concluir que o paciente apresentava carcinoma pulmonar de células escamosas pouco diferenciado (Figura 3). Portanto, é evidente que a maior qualidade das amostras obtidas por meio de criobiópsia permite o diagnóstico morfológico e a análise de biomarcadores, especialmente no caso de doenças malignas com heterogeneidade histológica mínima. A criobiópsia evita a repetição de procedimentos e contribui para a medicina de precisão contra o câncer de pulmão.

Há relatos de que a bainha guia é importante para garantir que a criobiópsia seja precisa e

Tabela 1. Características dos pacientes e das lesões-alvo.^a

Característica	Resultado
Amostra, N	133
Características dos pacientes	
Idade, anos ^b	59,1 ± 13,2
Sexo	
Masculino	86 (64,7)
Feminino	47 (35,3)
Características da lesão-alvo	
Tamanho da lesão, mm	
< 30	60 (45,1)
≥ 30	73 (54,9)
Local da lesão	
Lobo superior	31 (23,3)
Outros	102 (76,7)
Orientação da sonda	
Em direção ao lado	34 (25,6)
Em direção ao centro	99 (74,4)
Tamanho da criossonda	
1,9 mm	82 (61,7)
1,1 mm	51 (38,3)
Diagnóstico final	
Lesão benigna	93 (69,9)
Lesão maligna	40 (30,1)

^aDados expressos em forma de n (%), exceto onde indicado. ^bDados expressos em forma de média ± dp.

Tabela 2. Comparação entre a biópsia transbrônquica com pinça e a criobiópsia transbrônquica quanto ao rendimento diagnóstico.^a

Variável	Grupo		p*
	BTB	CBTB	
Todas	59,4 (79/133)	77,4 (103/133)	< 0,01
Tamanho da lesão, mm			
< 30	43,3 (26/60)	68,3 (41/60)	< 0,01
≥ 30	72,6 (53/73)	84,9 (62/73)	0,09
Local da lesão			
Lobo superior	51,6 (16/31)	61,3 (19/31)	0,51
Outros	61,8 (63/102)	82,4 (84/102)	< 0,01
Orientação da sonda			
Em direção ao lado	50,0 (17/34)	70,6 (24/34)	0,04
Em direção ao centro	62,6 (62/99)	79,8 (79/99)	< 0,01
Diagnóstico final			
Lesão benigna	63,4 (59/93)	80,6 (75/93)	< 0,01
Lesão maligna	50,0 (20/40)	70,0 (28/40)	0,057
Tamanho da criossonda			
1,9 mm	61 (50/82)	76,8 (63/82)	0,01
1,1 mm	56,8 (29/51)	78,4 (40/51)	0,02

BTB: biópsia transbrônquica com pinça; e CBTB: criobiópsia transbrônquica. ^aDados apresentados em forma de % (n/N). *Teste de McNemar.

Tabela 3. Modelo de regressão logística multivariada do rendimento diagnóstico da criobiópsia transbrônquica.

Categoria	Grupo	Rendimento diagnóstico	Análise univariada		Análise multivariada		
			X ²	p	B	OR (IC95%)	p
Tamanho da lesão, mm	< 30	68,3 (41/60)	5,2	0,04	0	1	0,03
	≥ 30	84,9 (62/73)			1,1	2,8 (1,1-6,9)	
Local da lesão	Lobo superior	61,3 (19/31)	6	0,02	0	1	0,01
	Outros	82,4 (84/102)			1,4	4,1 (1,5-11,3)	
Orientação da sonda	Em direção ao lado	70,6 (24/34)	1,2	0,34	0	1	0,56
	Em direção ao centro	79,8 (79/99)			0,3	1,3 (0,5-3,6)	
Diagnóstico final	Lesão benigna	80,6 (75/93)	1,8	0,26	0	1	0,12
	Lesão maligna	70,0 (28/40)			-0,7	0,5 (0,2-1,2)	
Tamanho da criossonda	1,9 mm	76,8 (63/82)	0,05	0,84	0	1	0,22
	1,1 mm	78,4 (40/51)			0,6	1,9 (0,7-5,0)	

^aDados apresentados em forma de % (n/N).

consistente.^(14,17,18) No entanto, na maioria dos centros, a criobiópsia é realizada sem o auxílio da bainha guia. Neste estudo, uma criossonda de 1,9 mm foi colocada dentro de uma bainha guia K-203 para a realização da amostragem. Como o comprimento da bainha guia era 2 cm maior que o da criossonda de 1,9 mm (que tinha 1.050 mm de comprimento), a bainha guia teve que ser modificada para ser usada na criobiópsia em nosso estudo. Herath et al. apartaram a bainha guia, cortando 3 cm da extremidade distal para permitir o contato com a lesão.⁽¹⁷⁾ A criossonda de 1,1 mm usada no presente estudo foi compatível com a bainha guia K-201 (diâmetro externo: 1,95 mm). Para facilitar o procedimento, todos os instrumentos devem ser selecionados e medidos no pré-operatório, inclusive a sonda radial, a criossonda e a bainha guia.

Alguns estudos mostraram que o desempenho diagnóstico da CBTB nas LPP é igualmente bom com ou sem fluoroscopia.^(19,20) Portanto, é razoável supor

que é possível realizar a criobiópsia sem o auxílio da fluoroscopia. Neste estudo, demonstramos a utilidade da CBTB guiada por EBUS radial com bainha guia sem fluoroscopia na avaliação de LPP. O rendimento combinado de 71,5% é no mínimo bom, embora seja inferior ao da CBTB com fluoroscopia, que é de 97%.⁽⁴⁾ Além disso, há relatos de que a criobiópsia sem fluoroscopia pode aumentar o risco de pneumotórax.^(4,21) Neste estudo, a incidência de pneumotórax foi de apenas 3%, o que talvez possa ser atribuído ao uso da bainha guia durante todo o processo de criobiópsia. Portanto, embora talvez não possa substituir a fluoroscopia na determinação do local preciso para a realização da criobiópsia, a EBUS radial com bainha guia também é segura e eficaz.

Estudos anteriores realizados em um único centro relataram vários fatores que podem afetar o rendimento diagnóstico da criobiópsia, tais como a orientação da sonda, o local da lesão e o tamanho da lesão.^(22,23)

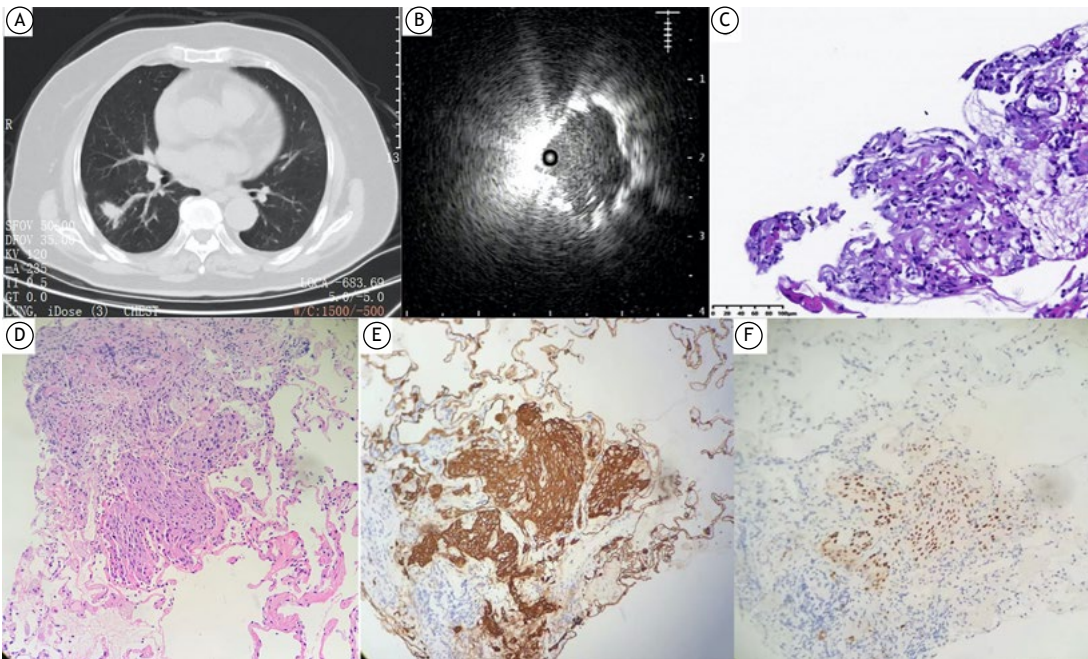


Figura 3. Carcinoma pulmonar de células escamosas pouco diferenciado, diagnosticado por meio de biópsia transbrônquica com pinça e criobiópsia transbrônquica guiadas por EBUS radial com bainha guia.

Com base em estudos anteriores e na experiência clínica, discutimos cinco fatores que podem afetar o rendimento da criobiópsia. A análise univariada e multivariada indicou que LPP que não estavam nos lobos superiores apresentaram relação significativa com maior rendimento diagnóstico da criobiópsia (OR = 4,1; IC95%: 1,5-11,3; $p = 0,01$). LPP nos lobos superiores são notoriamente difíceis de acessar com o broncoscópio.^(22,24) Nós também enfrentamos essa dificuldade. Além disso, o tamanho das lesões foi um fator significativo que afetou o rendimento diagnóstico da criobiópsia, o que é consistente com um estudo que apresentou a maior série de dados sobre a CBTB.⁽⁴⁾

Neste estudo, o rendimento diagnóstico da CBTB realizada com criossonda de 1,1 mm não foi significativamente maior que o da CBTB realizada com criossonda de 1,9 mm (78,4% vs. 76,8%; $p = 0,84$), o que é consistente com os achados de Lonny et al.⁽⁸⁾ Alguns estudos relataram que a criossonda de 1,1 mm é uma melhoria dramática em relação à criossonda de 1,9 mm no diagnóstico de lesões específicas (tais como nódulos em vidro fosco, lesões no lobo superior e lesões próximas da pleura)⁽²⁵⁻²⁷⁾; o rendimento diagnóstico da criossonda de 1,1 mm é, portanto, maior que o de sondas maiores. Estudos anteriores sugerem que quando se usam uma criossonda ultrafina e uma bainha guia para a realização da criobiópsia, não é mais necessário remover em bloco o broncoscópio do paciente na amostragem de tecidos, e isso é benéfico para a realização de uma nova biópsia e para o monitoramento precoce de sangramentos.^(5,28) No entanto, o fato de que a bainha guia usada em conjunto com a criossonda ultrafina também é mais fina significa que as amostras podem ser grandes demais para serem retiradas.⁽²⁶⁾ É

necessário determinar o tempo de ativação adequado, pois a área das amostras aumenta com o aumento do tempo de ativação.⁽⁸⁾ No entanto, no presente estudo, o número de pacientes submetidos a CBTB com criossonda de 1,1 mm foi relativamente limitado, sendo insuficiente para comparar mais detalhadamente as criossondas de 1,1 e 1,9 mm.

Nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, em virtude do desenho retrospectivo, o estudo pode apresentar um viés nas características dos pacientes e das lesões. Em segundo lugar, como o número de pacientes submetidos a CBTB com criossonda de 1,1 mm foi pequeno, são necessários mais estudos.

A criobiópsia é um método seguro e eficaz para diagnosticar LPP. Além disso, EBUS radial com bainha guia é uma opção prática para guiar o procedimento, embora talvez não possa substituir a fluoroscopia. LPP que não estejam nos lobos superiores ou que tenham mais de 30 mm apresentam relação significativa com maior rendimento diagnóstico da criobiópsia, e as criossondas de 1,1 e 1,9 mm têm desempenho diagnóstico semelhante.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos os pacientes que concordaram em participar do estudo e a todos os pesquisadores que contribuíram para o estudo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

ZC: concepção e desenho do estudo; apoio administrativo; coleta, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito; aprovação da versão

final para publicação. HC: concepção e desenho do estudo; coleta, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito; aprovação da versão final para publicação. ZD: apoio administrativo; redação do manuscrito; aprovação da versão final para publicação. YY: materiais/pacientes para o estudo; coleta, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito; aprovação da versão final para publicação. LZ: materiais/pacientes para o estudo; coleta de dados;

redação do manuscrito; aprovação da versão final para publicação. QZ: coleta, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito; aprovação da versão final para publicação. XY: coleta de dados; redação do manuscrito; aprovação da versão final para publicação.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Spelic D, Hiloili M, Farris K, Eicholtz G, Elee J, Ortego J, et al. The Nationwide Evaluation of X-Ray Trends, Part I: More Than 40 Years of Surveying the US Radiology Practice. *J Am Coll Radiol*. 2016;13(6):713-715. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2016.03.013>
- Bolliger CT, Mathur PN, Beamis JF, Becker HD, Cavaliere S, Colt H, et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *European Respiratory Society/American Thoracic Society*. *Eur Respir J*. 2002;19(2):356-373. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00204602>
- Fu YF, Zhang JH, Wang T, Shi YB. Endobronchial ultrasound-guided versus computed tomography-guided biopsy for peripheral pulmonary lesions: A meta-analysis. *Clin Respir J*. 2021;15(1):3-10. <https://doi.org/10.1111/crj.13275>
- Herth FJ, Mayer M, Thiboutot J, Kapp CM, Sun J, Zhang X, et al. Safety and Performance of Transbronchial Cryobiopsy for Parenchymal Lung Lesions. *Chest*. 2021;160(4):1512-1519. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.063>
- Sryma PB, Mittal S, Madan NK, Tiwari P, Hadda V, Mohan A, et al. Efficacy of Radial Endobronchial Ultrasound (R-EBUS) guided transbronchial cryobiopsy for peripheral pulmonary lesions (PPL's): A systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021;S2531-0437(20)30266-X. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.006>
- Ye J, Zhang R, Ma S, Wang L, Jin W. Endobronchial ultrasound plus fluoroscopy-guided biopsy compared to fluoroscopy-guided transbronchial biopsy for obtaining samples of peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Med*. 2017;12(2):114-120. https://doi.org/10.4103/atm.ATM_298_16
- Imabayashi T, Uchino J, Yoshimura A, Chihara Y, Tamiya N, Kaneko Y, et al. Safety and Usefulness of Cryobiopsy and Stamp Cytology for the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):410. <https://doi.org/10.3390/cancers11030410>
- Yarmus LB, Semaan RW, Arias SA, Feller-Kopman D, Ortiz R, Bösmüller H, et al. A Randomized Controlled Trial of a Novel Sheath Cryoprobe for Bronchoscopic Lung Biopsy in a Porcine Model. *Chest*. 2016;150(2):329-336. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.01.018>
- Guo S, Li Q, Jiang J, Luo F, Li Y, Jin F, et al. Chinese expert consensus on the standardized procedure and technique of transbronchial cryobiopsy. *J Thorac Dis*. 2019;11(12):4909-4917. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.36>
- Yamada N, Yamazaki K, Kurimoto N, Asahina H, Kikuchi E, Shinagawa N, et al. Factors related to diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath in small peripheral pulmonary lesions. *Chest*. 2007;132(2):603-608. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0637>
- Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak D, Meziane M, Mehta AC. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(9):982-989. <https://doi.org/10.1164/rccm.200603-344OC>
- Ishida T, Asano F, Yamazaki K, Shinagawa N, Oizumi S, Moriya H, et al. Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial. *Thorax*. 2011;66(12):1072-1077. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.145490>
- Kuo CH, Lin SM, Lee KY, Chung FT, Lo YL, Hsiung TC, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy and brushing: a comparative evaluation for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(5):894-898. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt472>
- Schuhmann M, Bostanci K, Bugalho A, Warth A, Schnabel PA, Herth FJ, et al. Endobronchial ultrasound-guided cryobiopsies in peripheral pulmonary lesions: a feasibility study. *Eur Respir J*. 2014;43(1):233-239. <https://doi.org/10.1183/09031936.00011313>
- Kho SS, Chan SK, Yong MC, Tie ST. Performance of transbronchial cryobiopsy in eccentrically and adjacently orientated radial endobronchial ultrasound lesions. *ERJ Open Res*. 2019;5(4):00135-2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00135-2019>
- Haentschel M, Boeckeler M, Bonzheim I, Schimmele F, Spengler W, Stanzel F, et al. Influence of Biopsy Technique on Molecular Genetic Tumor Characterization in Non-Small Cell Lung Cancer-The Prospective, Randomized, Single-Blinded, Multicenter PROFILER Study Protocol. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(7):459. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10070459>
- Herath S, Yap E. Novel hybrid cryo-radial method: an emerging alternative to CT-guided biopsy in suspected lung cancer. A prospective case series and description of technique. *Respirol Case Rep*. 2017;6(2):e00287. <https://doi.org/10.1002/rcr2.287>
- Nasu S, Okamoto N, Suzuki H, Shiroyama T, Tanaka A, Samejima Y, et al. Comparison of the Utilities of Cryobiopsy and Forceps Biopsy for Peripheral Lung Cancer. *Anticancer Res*. 2019;39(10):5683-5688. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13766>
- Zheng X, Xie F, Li Y, Chen J, Jiang Y, Sun J. Ultrathin bronchoscope combined with virtual bronchoscopic navigation and endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions with or without fluoroscopy: A randomized trial. *Thorac Cancer*. 2021;12(12):1864-1872. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13995>
- Hong KS, Ahn H, Lee KH, Chung JH, Shin KC, Jin HJ, et al. Radial Probe Endobronchial Ultrasound Using Guide Sheath-Guided Transbronchial Lung Biopsy in Peripheral Pulmonary Lesions without Fluoroscopy. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2021;84(4):282-290. <https://doi.org/10.4046/trd.2021.0002>
- Dhooria S, Mehta R, Srinivasan A, Madan K, Sehgal I, Pattabhiraman V, et al. The safety and efficacy of different methods for obtaining transbronchial lung cryobiopsy in diffuse lung diseases. *Clin Respir J*. 2018;12(4):1711-1720. <https://doi.org/10.1111/crj.12734>
- Matsumoto Y, Nakai T, Tanaka M, Imabayashi T, Tsuchida T, Ohe Y. Diagnostic Outcomes and Safety of Cryobiopsy Added to Conventional Sampling Methods: An Observational Study. *Chest*. 2021;160(5):1890-1901. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.05.015>
- Kronborg-White S, Sriharan SS, Madsen LB, Folkersen B, Voldby N, Poletti V, et al. Integration of cryobiopsies for interstitial lung disease diagnosis is a valid and safe diagnostic strategy-experiences based on 250 biopsy procedures. *J Thorac Dis*. 2021;13(3):1455-1465. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-2431>
- Haidong H, Yunye N, Wei Z, Zarogoulidis P, Hohenforst-Schmidt W, Man Y, et al. Multiple guided technologies based on radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of solitary peripheral pulmonary lesions: a single-center study. *J Cancer*. 2017;8(17):3514-3521. <https://doi.org/10.7150/jca.20035>
- Kho SS, Chai CS, Nyanti LE, Ismail AMB, Tie ST. Combination of 1.1mm flexible cryoprobe with conventional guide sheath and therapeutic bronchoscope in biopsy of apical upper lobe solitary pulmonary nodule. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):158. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01199-3>
- Hetzl J, Linzenbold W, Boesmueller H, Enderle M, Poletti V. Evaluation of Efficacy of a New Cryoprobe for Transbronchial Cryobiopsy: A Randomized, Controlled in vivo Animal Study. *Respiration*. 2020;99(3):248-256. <https://doi.org/10.1159/000506017>
- Jiang S, Liu X, Chen J, Ma H, Xie F, Sun J. A pilot study of the ultrathin cryoprobe in the diagnosis of peripheral pulmonary ground-glass opacity lesions. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(5):1963-1973. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-957>
- Verhoeven RLJ, Vos S, van der Heijden EHF. Multi-modal tissue sampling in cone beam CT guided navigation bronchoscopy: comparative accuracy of different sampling tools and rapid on-site evaluation of cytopathology. *J Thorac Dis*. 2021;13(7):4396-4406. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-518>



Efeitos de um programa de reabilitação pulmonar domiciliar com e sem *telecoaching* nos desfechos relacionados à saúde em sobreviventes da COVID-19: estudo clínico controlado randomizado

Hülya Şahin¹, İlknur Naz², Gülistan Karadeniz³, Onur Süneçli⁴,
Gulru Polat³, Ozlem Ediboğlu³

1. Dr. Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Pulmonary Rehabilitation Unit, Izmir, Turkey.
2. Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Faculty of Health Sciences, Izmir Katip Celebi University, Izmir, Turkey.
3. Dr. Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Department of Chest Diseases, Izmir, Turkey.
4. Dr. Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Izmir, Turkey.

Recebido: 2 abril 2022.
Aprovado: 24 outubro 2022.

Trabalho realizado no Dr. Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Izmir, Turquia.

RESUMO

Objetivo: Comparar os efeitos de um programa de reabilitação pulmonar (RP) domiciliar com e sem *coaching* por telefone (*telecoaching*) nos desfechos relacionados à saúde em sobreviventes da COVID-19. **Métodos:** Um total de 42 pacientes com COVID-19 que completaram o tratamento médico foram aleatoriamente divididos em dois grupos: o grupo com *telecoaching* (grupo de estudo; n = 21) e o grupo sem *telecoaching* (grupo controle; n = 21). Ambos os grupos participaram de um programa de RP domiciliar que teve 8 semanas de duração e incluiu educação, exercícios respiratórios, treinamento de força e caminhada regular. O grupo de estudo recebeu telefonemas de um fisioterapeuta uma vez por semana. Ambos os grupos foram avaliados antes e depois do programa por meio de testes de função pulmonar, escala modificada de dispnéia do *Medical Research Council*, teste de caminhada de seis minutos, mensuração da força muscular dos membros superiores e inferiores, *Saint George's Respiratory Questionnaire* (para avaliar a qualidade de vida relacionada à doença), *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* (SF-36, para avaliar a qualidade de vida global) e *Hospital Anxiety and Depression Scale*. **Resultados:** Em ambos os grupos, houve melhoria significativa da CVF; da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; da força dos músculos deltoides direito e esquerdo; da pontuação obtida nos domínios "atividade" e "impacto" do *Saint George's Respiratory Questionnaire*, bem como da pontuação total no questionário; e da pontuação obtida nos domínios "aspectos sociais", "função física", "função emocional" e "dor corporal" do SF-36 (p < 0,05). A redução da dispnéia na vida diária, da dispnéia aos esforços e da fadiga aos esforços foi significativa no grupo de estudo (p < 0,05), e a melhoria da pontuação obtida no domínio "aspectos sociais" do SF-36 foi maior no grupo de estudo (p < 0,05). **Conclusões:** Um programa de RP domiciliar com *telecoaching* melhora os aspectos sociais e diminui a dispnéia na vida diária, a dispnéia aos esforços e a fadiga aos esforços em sobreviventes da COVID-19 em comparação com um programa de RP domiciliar sem *telecoaching*.

Descritores: COVID-19; Exercício físico; Telerreabilitação; Dispnéia; Fadiga.

[Identificador no ClinicalTrials.gov: NCT04791072 (https://www.clinicaltrials.gov/)]

INTRODUÇÃO

A COVID-19, uma doença respiratória altamente contagiosa, se espalhou rapidamente pelo mundo, representando uma ameaça devastadora à saúde, economia e estilo de vida.^(1,2) A COVID-19 afeta predominantemente o sistema respiratório. Embora a maioria dos pacientes seja assintomática, a doença pode apresentar evolução clínica que varia desde sintomas do trato respiratório superior até pneumonia grave potencialmente fatal.⁽³⁾ Sintomas semelhantes aos da gripe, tais como febre, dispnéia, fadiga, tosse, expectoração, dor de garganta e dor de cabeça, são comuns em indivíduos infectados.⁽⁴⁾ Pacientes com

COVID-19 hospitalizados ou não continuam a apresentar múltiplos sintomas, particularmente dispnéia e fadiga, mesmo cerca de 3 meses depois do início dos sintomas. Isso indica a presença de uma "síndrome pós-COVID-19" e ressalta as necessidades de saúde não atendidas de pacientes com COVID-19 leve ou grave.⁽⁵⁾

O tratamento prolongado de pacientes em estado crítico na UTI ou enfermaria, o repouso no leito, a quarentena contínua e o distanciamento social levam os pacientes a permanecer inativos durante longos períodos,⁽⁶⁾ o que resulta em diminuição da massa e força muscular, alterações das fibras musculares, remodelação do tecido muscular, fadiga e inflamação.⁽⁷⁾ A imprevisibilidade do

Endereço para correspondência:

Hülya Şahin. Dr. Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Pulmonary Rehabilitation Unit, Yenışehir, Gaziler Cd No:331 D:28, 35170 Konak, Izmir, Turkey.
Tel.: 90 232 433- 3333, ramal 2141. E-mail: drhdogan@yahoo.com
Apoio financeiro: Nenhum.

estado da doença, a incerteza a respeito de métodos de tratamento eficazes e o fato de ser acometido por uma doença mortal causam estresse. Ansiedade, depressão e transtorno de estresse são muito comuns e graves em pacientes hospitalizados por COVID-19.⁽⁸⁾

Em pacientes com COVID-19, a reabilitação pulmonar (RP) facilita o acompanhamento, fortalece o manejo da saúde e auxilia na recuperação e no retorno à sociedade com mais rapidez e segurança.⁽⁹⁾ As práticas de telessaúde são as mais adequadas porque há risco de transmissão e porque elas permitem o distanciamento social durante a pandemia de COVID-19.⁽¹⁰⁾ Já se demonstrou que a telerreabilitação pulmonar é tão benéfica quanto a RP convencional em pacientes com doenças respiratórias crônicas como DPOC, doença pulmonar intersticial e bronquiectasias, sem questões de segurança.⁽¹¹⁾ Estudos já descreveram diferentes métodos para realizar a RP: por telefone, por meio de aplicativos para telefones celulares, por meio de videoconferência e por meio de sites.⁽¹¹⁾ Embora programas domiciliares e aplicativos de telerreabilitação sejam comumente usados no manejo da COVID-19, não há informações adequadas sobre a melhor estratégia para realizar a RP. O objetivo do presente estudo foi avaliar se a adição de *coaching* por telefone (*telecoaching*) a um programa de RP domiciliar teria algum impacto na eficácia do programa. Para isso, comparamos os efeitos da RP com e sem *telecoaching* na dispneia, capacidade de exercício, força muscular periférica, qualidade de vida e sintomas psicológicos em sobreviventes da COVID-19.

MÉTODOS

Local e participantes do estudo

Trata-se de um estudo controlado randomizado realizado entre fevereiro de 2021 e julho de 2021. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Dr. Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital (Protocolo n. E-49109414-604.02) e registrado em <https://clinicaltrials.gov> (NCT04791072). Todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Os critérios de inclusão foram os seguintes: diagnóstico de COVID-19; internação na UTI ou enfermaria durante mais de 10 dias com ou sem necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI); tratamento com ventilação mecânica não invasiva (VMNI); oxigenoterapia de alto fluxo e tratamento médico concluído. Também foram incluídos pacientes com COVID-19 que receberam tratamento farmacológico ambulatorial antes da hospitalização, aqueles que apresentaram dispneia pela primeira vez na vida por causa da doença e aqueles nos quais a dispneia permaneceu apesar do tratamento.⁽¹²⁾

Esforços foram feitos para incluir pacientes com COVID-19 pós-aguda (isto é, aqueles com sintomas persistentes 4 semanas depois do início dos sintomas).⁽¹³⁾ Foram excluídos do estudo os pacientes que já haviam

passado da fase pós-aguda, os que apresentavam problemas ortopédicos, os que estavam recebendo tratamento para câncer ativo e os que não quiseram participar do estudo. Além disso, pacientes com complicações cardíacas e tromboembólicas foram excluídos do estudo em virtude do tratamento médico contínuo e dos efeitos potencialmente nocivos do exercício.⁽¹⁴⁾

O software G*Power, versão 3.1.9.7 (Heinrich Heine University, Düsseldorf, Alemanha), foi usado para determinar o tamanho amostral necessário para o estudo. Calculou-se que seriam necessários pelo menos 21 participantes em cada grupo para obter um poder de 80%, com tamanho de efeito de 0,80 e erro tipo I de 0,05, para identificar diferenças entre os grupos.⁽¹⁵⁾

Procedimento

A Figura 1 mostra o fluxograma do estudo. Os pacientes encaminhados para nossa unidade de RP foram divididos em dois grupos [grupo de estudo (com *telecoaching*) e grupo controle (sem *telecoaching*)] por meio de um programa de randomização.⁽¹⁶⁾ Exercícios respiratórios e exercícios cujo objetivo era o fortalecimento dos membros inferiores e superiores foram prescritos por um fisioterapeuta para ambos os grupos como parte de um programa de RP domiciliar. Todos os pacientes foram orientados a manter um diário de exercícios para avaliar sua adesão ao programa. Embora o grupo controle não tenha sido contatado, o grupo de estudo foi contatado por um fisioterapeuta toda segunda-feira para coletar informações sobre a adesão ao programa; fez-se um discurso motivacional e enfatizou-se a importância do programa. Durante os telefonemas, o fisioterapeuta conversava com os pacientes sobre seus problemas para realizar os exercícios e sugeria soluções. Um pesquisador, que não sabia a que grupo cada paciente pertencia, inseriu os dados e realizou todas as análises estatísticas.

Desfechos

Fez-se uma anamnese detalhada, e registraram-se as características demográficas e clínicas dos pacientes. O Índice de Comorbidade de Charlson foi calculado para todos os pacientes antes da infecção pelo SARS-CoV-2.⁽¹⁷⁾ Os pacientes relataram se receberam ventilação mecânica ou oxigenoterapia de alto fluxo durante a hospitalização. O sistema respiratório foi avaliado por um pneumologista, e o cardiovascular, por um cardiologista. Os achados da radiografia e TC de tórax foram relatados por um radiologista de nosso hospital. A avaliação funcional foi realizada pessoalmente (em nossa unidade de RP) em ambos os grupos antes e depois da RP.

O desfecho primário deste estudo foi a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6). Os desfechos secundários foram os seguintes: função respiratória; força muscular dos membros superiores e inferiores; percepção de dispneia; qualidade de vida e sintomas psicológicos (ansiedade e depressão).

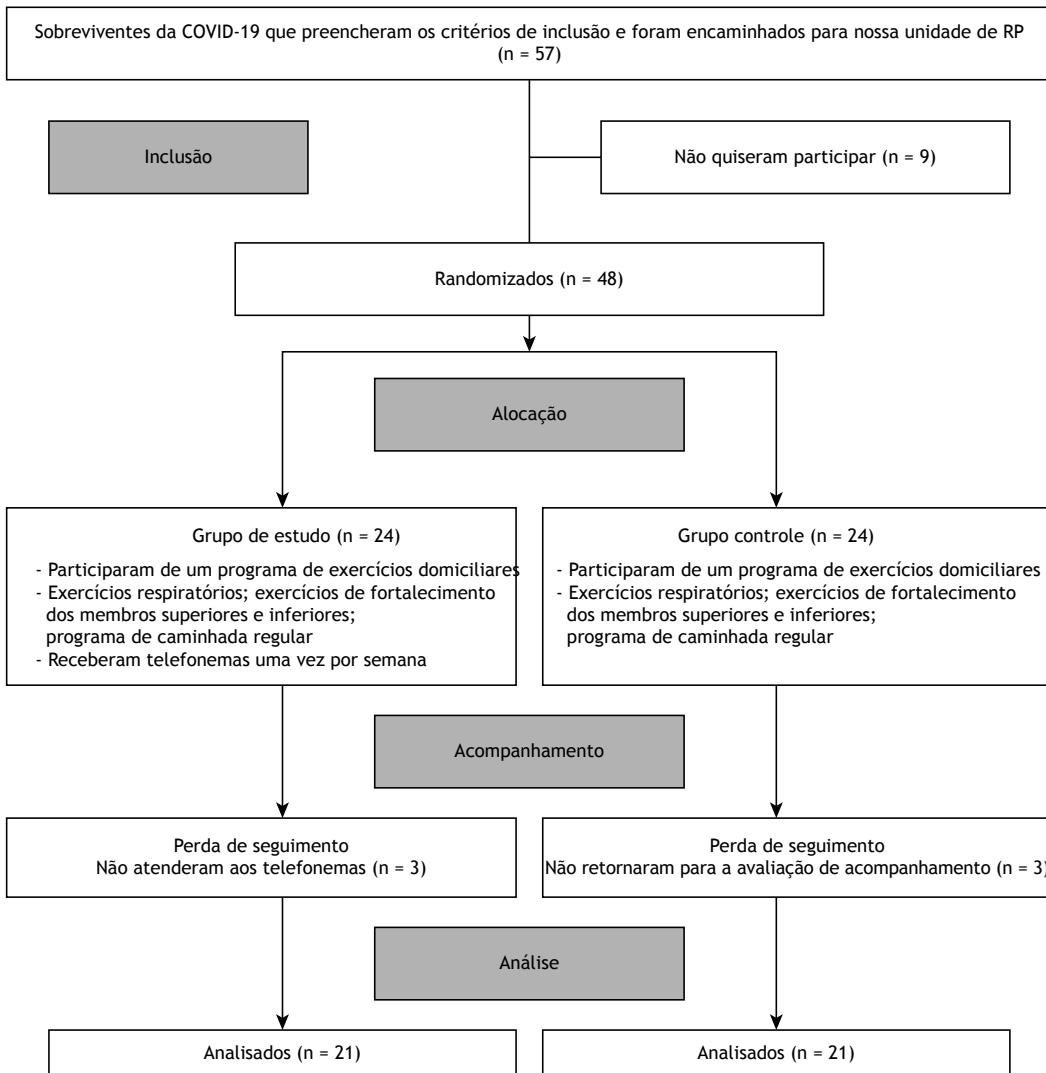


Figura 1. Fluxograma do estudo. RP: reabilitação pulmonar.

Capacidade de exercício

A capacidade de exercício foi determinada pelo teste de caminhada de seis minutos. Os pacientes foram orientados a caminhar a maior distância possível ao longo de um corredor reto de 30 m durante 6 min.⁽¹⁸⁾

Força muscular dos membros superiores e inferiores

A força muscular dos membros superiores e inferiores foi testada contra a resistência do fisioterapeuta avaliador e recebeu nota de 0 (sem contração) a 5 (força normal). O padrão de movimento necessário para cada mensuração foi explicado ao paciente e demonstrado. O paciente foi orientado a realizar o movimento em toda a amplitude contra a gravidade. Quando o paciente conseguia completar o movimento em toda a amplitude disponível contra a gravidade, a articulação era colocada no ângulo apropriado e a resistência era aplicada gradualmente. Os pacientes

receberam feedback e incentivo apropriados durante a mensuração de modo a promover maior esforço. As mensurações foram realizadas em cada paciente, primeiro no lado direito e depois no lado esquerdo.

Para a avaliação da força muscular dos membros superiores, foram avaliados os músculos bíceps e deltoide; para a avaliação da força muscular dos membros inferiores, foi avaliado o quadríceps.⁽¹⁹⁾

Função respiratória

Um pletismógrafo corporal (Zan 500; *nSpire Health, Inc.*, Longmont, CO, EUA) foi usado para avaliar a função respiratória. Os seguintes parâmetros foram avaliados e registrados: VEF₁, CVF e VEF₁/CVF.

Dispneia

A escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* (mMRC),⁽²⁰⁾ com cinco graus, foi usada para determinar a gravidade da dispneia, sendo 0 o melhor

grau e 4 o pior. A escala modificada de Borg,⁽²¹⁾ cuja pontuação vai de 0 a 10, foi usada para avaliar a dispneia e a fadiga aos esforços, sendo 0 a melhor pontuação e 10 a pior.

Sintomas psicológicos

A *Hospital Anxiety and Depression Scale* (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão), composta por 14 perguntas, foi usada para determinar o estado psicológico dos pacientes. Uma pontuação de 0-7 indicou estado normal; uma pontuação de 8-11 indicou estado limítrofe; uma pontuação > 11 indicou ansiedade ou depressão.⁽²²⁾

Qualidade de vida

O *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) foi usado para determinar a qualidade de vida específica da doença. Uma pontuação alta indicou piora da doença e aumento dos sintomas.⁽²³⁾ O *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* (SF-36) foi usado para medir a qualidade de vida global. Quanto maior a pontuação, melhor a qualidade de vida.⁽²⁴⁾

Programa de RP domiciliar

Nosso programa de RP domiciliar foi explicado detalhadamente a todos os pacientes por um fisioterapeuta em nossa unidade de RP. Todos os pacientes foram orientados a manter um diário de exercícios. O programa domiciliar incluiu exercícios respiratórios, treinamento de força e um programa de caminhada regular. A Tabela 1 resume o programa. Técnicas de higiene brônquica foram ensinadas aos pacientes necessitados por meio de auscultação pulmonar. Os exercícios respiratórios incluíram respiração com os lábios semicerrados (respiração frenolabial), respiração diafragmática e exercícios de expansão torácica. Foram realizados exercícios de fortalecimento com pesos livres para os músculos bíceps e deltoide (membros superiores) e quadríceps e gastrocnêmio (membros inferiores). Além disso, para os membros inferiores, os pacientes receberam exercícios de agachamento e elevação da panturrilha, sendo cada exercício repetido 8-10 vezes por série, 1-2 séries por dia, 5-7 dias por semana. Todos os exercícios de fortalecimento foram iniciados sem peso. Durante o programa, meio quilo de peso foi adicionado a cada 6 períodos de exercício com base

na pontuação ≤ 3 na escala modificada de Borg. Todos os pacientes receberam uma cartilha de exercícios. Foi dado um intervalo de 2 min entre os exercícios para descanso. Os pacientes participaram de um programa de exercícios de caminhada durante um total de 20-30 min ao ar livre sem alicate ou em ambiente fechado com boa ventilação e alicate. O exercício foi ajustado de acordo com a FC-alvo e a pontuação obtida na escala modificada de Borg.^(25,26) A duração do exercício foi aumentada quando a pontuação referente à percepção de dispneia e fadiga foi ≤ 3 na escala modificada de Borg. Os pacientes foram orientados a manter a saturação de oxigênio acima de 90% e a FC abaixo de 124 bpm para realizar o exercício dentro dos limites de segurança e evitar complicações cardiopulmonares.⁽²⁶⁾

Os pacientes foram reavaliados 8 semanas depois da conclusão do programa de exercícios domiciliares, e o grupo de estudo recebeu *telecoaching*. A função respiratória, percepção de dispneia, sintomas psicológicos e qualidade de vida foram avaliados pelo mesmo pneumologista, e a capacidade de exercício, força muscular e adesão ao programa foram avaliadas pelo mesmo fisioterapeuta. O diário de exercícios mantido pelos pacientes foi usado para avaliar sua adesão ao programa.

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *IBM SPSS Statistics*, versão 20.0 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA). A normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk e de histogramas. Os resultados da análise estatística descritiva foram expressos em média $\pm$ desvio padrão, mediana (intervalo interquartil) ou proporção. Os resultados foram relatados por meio da comparação dos valores pós-intervenção e basais. O teste t para amostras independentes ou o teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar as características basais, e a ANOVA de duas vias com correção de Bonferroni foi usada para comparar as variáveis antes e depois do tratamento em cada grupo. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Dos 57 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, 9 não quiseram participar do estudo. Os demais

Tabela 1. Programa de reabilitação pulmonar domiciliar para sobreviventes da COVID-19.

Exercícios respiratórios	• Técnicas: respiração diafragmática, respiração com os lábios semicerrados (respiração frenolabial), exercícios de expansão torácica • Frequência: 8-10 repetições por série, 1-2 séries por dia, 5-7 dias por semana
Treinamento de força	• Intensidade: percepção de fadiga ≤ 3 na escala modificada de Borg • Frequência: 8-10 repetições por série, 1-2 séries por dia, 5-7 dias por semana • Progressão: Os pesos foram aumentados quando a percepção de dispneia e fadiga foi ≤ 3 na escala modificada de Borg.
Programa de caminhada	• Intensidade: A fadiga-alvo foi ≤ 3 na escala modificada de Borg. • Frequência: 3-5 dias por semana, 20-30 min por dia • Progressão: Velocidade de caminhada e aumento da duração visando uma pontuação ≤ 3 na escala modificada de Borg para percepção de dispneia e fadiga.

48 foram aleatoriamente divididos em dois grupos: estudo (*telecoaching*) e controle (sem *telecoaching*). Desses 48 pacientes, 3 (todos do grupo de estudo) não atenderam aos telefonemas. Três pacientes do grupo controle não puderam retornar a nossa unidade de RP para a avaliação de acompanhamento: 2 mudaram-se para outra cidade e 1 teve um ataque de vertigem. Portanto, 6 pacientes (3 de cada grupo) foram excluídos da análise. Um total de 42 pacientes com COVID-19 completaram o estudo. Destes, 21 eram do grupo de estudo e 21 eram do grupo controle (Figura 1). Os valores basais dos que saíram do estudo foram semelhantes aos dos que permaneceram no estudo ($p > 0,05$).

A taxa de adesão ao programa de exercícios foi de 90% no grupo de estudo e de 70% no grupo controle. Depois de receber feedback dos pacientes dos dois grupos no fim do programa, determinamos que os pacientes fizeram seus exercícios respiratórios completos, mas não cumpriram o programa de caminhada.

As características demográficas e físicas dos pacientes dos grupos de estudo e controle foram semelhantes ($p > 0,05$), exceto pelo fato de que o grupo controle foi composto por pacientes mais velhos ($p = 0,009$). O número de pacientes com achados radiológicos bilaterais foi maior no grupo de estudo ($p = 0,048$). Além disso, 2 dos pacientes do grupo de estudo apresentaram nódulos e 1 apresentou pleurite, que não esteve presente no grupo controle. O número de

pacientes em oxigenoterapia domiciliar foi maior no grupo controle ($p = 0,044$). O tempo de internação no hospital e na UTI, o número de pacientes que receberam VMI ou VMNI e o número de pacientes que receberam oxigenoterapia de alto fluxo foram semelhantes nos dois grupos ($p > 0,05$; Tabela 2).

A Tabela 3 mostra uma comparação entre os grupos quanto às medidas de desfecho antes e depois do programa de RP domiciliar. Nos grupos de estudo e controle, houve aumento significativo da CVF (em % do previsto); da DTC6; da força dos músculos deltoides direito e esquerdo; da pontuação obtida nos domínios "atividade" e "impacto" do SGRQ, bem como da pontuação total no questionário; e da pontuação obtida nos domínios "aspectos sociais", "função física", "função emocional" e "dor corporal" do SF-36 ($p < 0,05$). A dispneia na vida diária (medida pela escala mMRC), a dispneia e fadiga aos esforços (medidas pela escala modificada de Borg), a força muscular dos membros inferiores e a pontuação obtida nos domínios "função física" e "dor corporal" do SF-36 diminuíram significativamente, embora apenas no grupo de estudo ($p < 0,05$). A Figura 2 mostra as mudanças na DTC6, na pontuação obtida na escala mMRC, na dispneia aos esforços e na fadiga aos esforços antes e depois da RP nos grupos de estudo e controle.

A força dos bíceps direito e esquerdo aumentou, porém apenas no grupo controle ($p < 0,05$). Não foram

Tabela 2. Comparação entre os grupos de estudo e controle quanto às características sociodemográficas e clínicas dos pacientes.^a

Variável	Grupo		p
	Estudo (n = 21)	Controle (n = 21)	
Sexo masculino	13 (68,4)	15 (78,9)	0,714*
Idade, anos	57,67 ± 8,42	63,67 ± 7,90	0,009†
IMC, kg/m ²	29,98 ± 6,37	28,75 ± 3,51	0,352†
Tabagismo			0,203*
Fumante	1 (5,3)	0 (0,0)	
Ex-fumante	8 (42,1)	13 (68,4)	
Nunca fumou	10 (52,6)	6 (31,6)	
Carga tabágica, anos-maço	36,33 ± 21,73	37,50 ± 23,40	0,913†
Presença de comorbidade	14 (73,7)	13 (68,4)	0,721*
ICC	0 [0-1]	1 [0-1]	0,488
Achado radiológico			
Bilateral	14 (73,6)	8 (42,1)	0,048
Unilateral	8 (42,1)	11 (57,8)	0,330
Derrame pleural	1 (5,2)	0 (0,0)	-
Opacidade em vidro fosco	14 (73,6)	16 (84,2)	0,633
Nódulo	2 (10,5)	0 (0,0)	-
Internação hospitalar, dias	12 [5-15]	11 [8-14]	0,975‡
Internação na UTI, dias	0 [0-11]	2,5 [0-9]	0,638‡
VMNI	6 (31,6)	9 (47,4)	0,319*
VMI	2 (10,5)	3 (15,8)	0,631*
OTAF	3 (15,8)	5 (26,3)	0,473*
OTD	9 (47,4)	15 (78,9)	0,044*

ICC: Índice de Comorbidade de Charlson; VMNI: ventilação mecânica não invasiva; VMI: ventilação mecânica invasiva; OTAF: oxigenoterapia de alto fluxo; e OTD: oxigenoterapia domiciliar. ^aValores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [IIQ]. *Teste do qui-quadrado de Pearson. †Teste t para amostras independentes. ‡Teste U de Mann-Whitney.

Tabela 3. Comparação das medidas de desfecho pré e pós-reabilitação.^a

Variável	Grupo de estudo (n = 21)				Grupo controle (n = 21)				F	p [*]
	Antes da RP	Depois da RP	Δ	F	p [*]	Antes da RP	Depois da RP	Δ		
TFP										
VEF ₁ (% do previsto)	85,05 ± 4,44	89,63 ± 4,96	4,57 ± 2,41	3,586	0,066	80,00 ± 4,44	84,68 ± 4,96	4,68 ± 2,41	3,753	0,061
CVF (% do previsto)	83,94 ± 3,76	90,94 ± 4,11	7,01 ± 2,72	6,619	0,014	77,47 ± 3,76	83,57 ± 4,11	6,10 ± 2,72	5,035	0,031
VEF ₁ /CVF	83,47 ± 3,92	86,76 ± 4,05	3,28 ± 2,73	1,445	0,237	86,15 ± 3,92	86,84 ± 4,05	0,68 ± 2,73	0,063	0,804
mMRC	2,63 ± 0,33	1,21 ± 0,300	1,42 ± 0,24	33,38	< 0,001	2,31 ± 0,33	1,84 ± 0,30	0,474 ± 0,24	3,710	0,062
Teste de caminhada de seis minutos										
DTC6	378,1 ± 28,9	440,9 ± 25,8	62,8 ± 15,1	17,222	< 0,001	325,1 ± 28,9	381,7 ± 25,8	56,6 ± 15,1	14,013	0,001
ΔDispneia (mBORG)	2,368 ± 0,38	1,368 ± 0,31	1,00 ± 0,31	10,09	0,003	2,051 ± 0,38	2,158 ± 0,31	0,10 ± 0,31	0,112	0,740
ΔFadiga dos membros inferiores (mBORG)	2,158 ± 0,27	1,263 ± 0,29	0,89 ± 0,30	8,862	0,005	1,789 ± 0,27	1,787 ± 0,29	0,02 ± 0,01	0,001	0,998
Força muscular										
Bíceps direito	4,737 ± 0,12	4,947 ± 0,03	0,211 ± 0,12	3,097	0,087	4,572 ± 0,12	5,00 ± 0,037	0,421 ± 0,12	12,387	0,001
Bíceps esquerdo	4,737 ± 0,12	4,947 ± 0,03	0,211 ± 0,12	3,064	0,089	4,522 ± 0,12	5,00 ± 0,037	0,474 ± 0,12	15,51	< 0,001
Deltóide direito	4,422 ± 0,15	4,895 ± 0,07	0,474 ± 0,12	13,75	0,001	4,474 ± 0,15	4,842 ± 0,07	0,368 ± 0,120	8,321	0,007
Deltóide esquerdo	4,474 ± 0,14	4,895 ± 0,11	0,421 ± 0,11	14,58	0,001	4,368 ± 0,14	4,632 ± 0,11	0,263 ± 0,11	5,696	0,001
Quadríceps direito	4,737 ± 0,09	5,00 ± 0,03	0,263 ± 0,08	8,654	0,006	4,842 ± 0,09	4,947 ± 0,03	0,105 ± 0,08	1,385	0,247
Quadríceps esquerdo	4,737 ± 0,09	5,00 ± 0,00	0,105 ± 0,13	7,627	0,009	4,842 ± 0,09	5,00 ± 0,00	0,001 ± 0,01	2,746	0,106
SGRQ										
Sintomas	40,78 ± 6,19	35,25 ± 5,23	-5,52 ± 3,61	2,340	0,135	36,55 ± 6,19	31,38 ± 5,23	-5,202 ± 3,61	2,070	0,159
Atividade	62,56 ± 4,85	49,06 ± 6,32	-13,49 ± 4,70	8,244	0,007	65,19 ± 4,85	52,95 ± 6,32	-12,24 ± 4,70	6,783	0,013
Impacto	41,46 ± 5,69	30,05 ± 5,77	-11,41 ± 3,42	11,07	0,002	47,24 ± 5,69	33,3 ± 5,77	-13,86 ± 3,42	16,34	< 0,001
Total	47,77 ± 4,97	36,67 ± 5,45	-11,09 ± 2,87	14,94	< 0,001	50,91 ± 4,97	39,03 ± 5,45	-11,88 ± 2,87	17,14	< 0,001
SF-36										
Capacidade funcional	52,36 ± 6,25	66,84 ± 6,97	14,47 ± 6,08	5,653	0,023	52,89 ± 6,25	59,47 ± 6,95	6,579 ± 6,08	1,168	0,287
Aspectos sociais	32,23 ± 6,22	68,42 ± 6,10	36,18 ± 6,13	34,79	< 0,001	44,07 ± 6,22	57,23 ± 6,10	13,15 ± 6,13	4,601	0,039
Função física	15,78 ± 6,90	50,00 ± 8,84	34,21 ± 9,11	14,08	0,001	22,36 ± 6,90	43,42 ± 8,84	21,05 ± 9,11	5,333	0,027
Função emocional	24,36 ± 7,12	50,63 ± 8,57	26,26 ± 8,78	8,937	0,005	27,94 ± 7,21	47,10 ± 8,57	19,15 ± 8,78	4,755	0,036
Estado geral de saúde	57,89 ± 5,53	62,63 ± 5,81	4,737 ± 4,34	1,187	0,283	53,94 ± 5,53	57,36 ± 5,81	3,421 ± 4,34	0,619	0,436
Saúde mental	63,57 ± 4,72	69,21 ± 5,76	5,631 ± 3,63	2,395	0,130	58,10 ± 4,72	64,0 ± 5,76	5,895 ± 0,11	2,624	0,068
Dor corporal	48,94 ± 7,32	78,15 ± 5,22	29,21 ± 6,03	23,45	< 0,001	59,47 ± 7,32	73,50 ± 5,22	14,02 ± 6,03	5,408	0,026
Vitalidade	50,00 ± 4,98	62,63 ± 5,76	12,63 ± 4,72	7,134	0,011	47,10 ± 4,98	53,15 ± 5,76	6,05 ± 4,72	1,638	0,209
HADS										
Ansiiedade	6,263 ± 1,04	5,105 ± 1,10	1,15 ± 0,070	2,263	0,141	7,158 ± 1,04	7,737 ± 1,10	0,57 ± 0,45	0,566	0,457
Depressão	5,895 ± 0,98	6,00 ± 1,10	0,10 ± 0,58	0,033	0,857	7,260 ± 0,09	7,158 ± 1,10	0,10 ± 0,58	0,033	0,857

RP: reabilitação pulmonar; TFP: teste de função pulmonar; mMRC: escala modificada do Medical Research Council; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; mBORG: escala modificada de Borg; SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire; SF-36: Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey; e HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão). ^aDados apresentados em forma de média ± erro padrão da média. ANOVA para medidas repetidas. ^{*}Diferenças dentro de um mesmo grupo. ^{*}Comparação dos valores basais nos grupos.

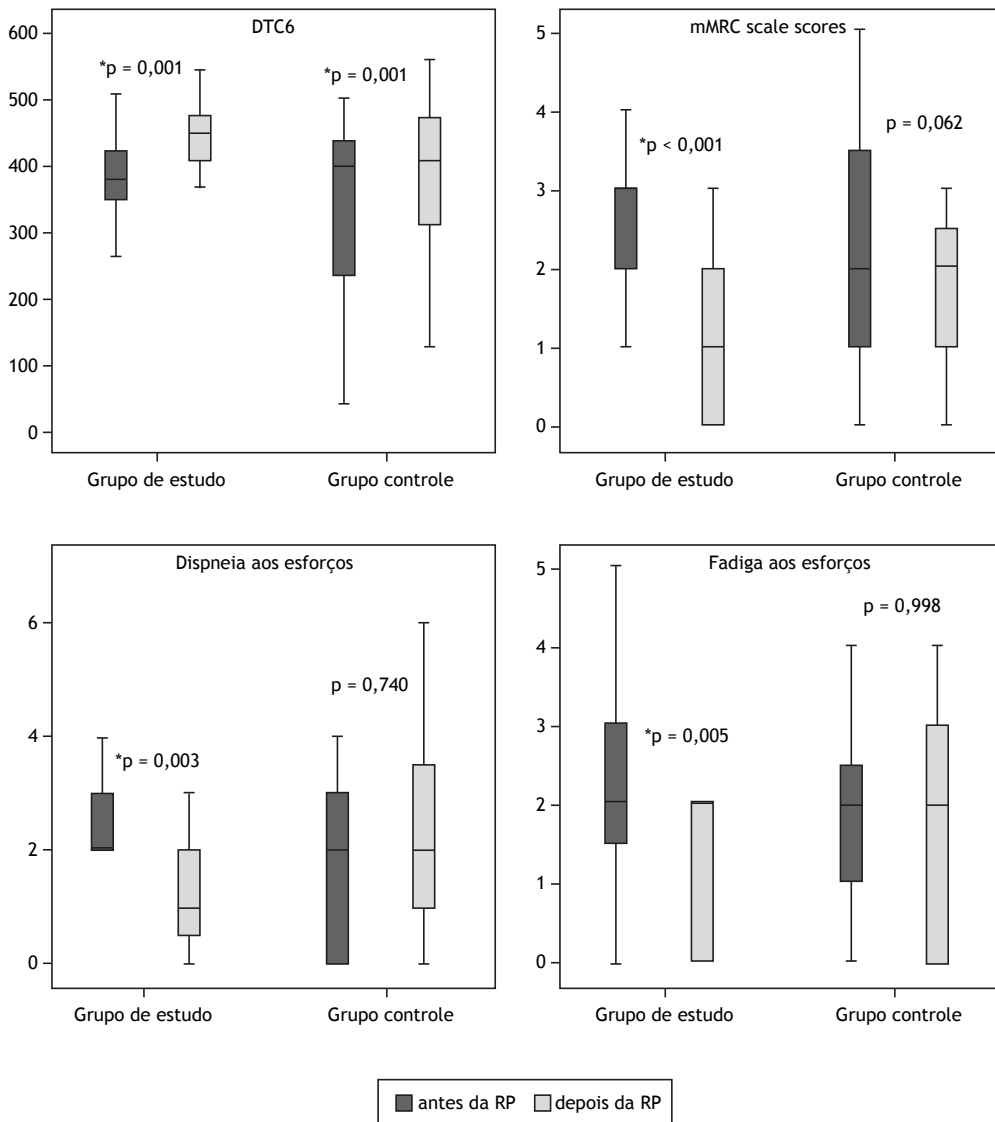


Figura 2. Mudanças na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6), na pontuação obtida na escala modificada do *Medical Research Council* (mMRC), na dispneia aos esforços e na fadiga aos esforços antes e depois da reabilitação pulmonar (RP) no grupo de estudo (com *telecoaching*) e no grupo controle (sem *telecoaching*).

observadas mudanças significativas nem no VEF_1 (em % do previsto) nem na relação VEF_1/CVF , tampouco nas pontuações referentes à ansiedade e depressão ($p > 0,05$; Tabela 3).

Os resultados da ANOVA de duas vias comparando os dois grupos mostraram que a melhoria da dispneia na vida diária, dispneia aos esforços, fadiga aos esforços e pontuação no domínio "aspectos sociais" do SF-36 foi significativamente maior no grupo de estudo ($p < 0,05$; Tabela 4).

DISCUSSÃO

No presente estudo, sobreviventes da COVID-19 participaram de um programa de exercícios domiciliares com duração de 8 semanas, com *telecoaching* no grupo de estudo. A DTC6, a CVF e a qualidade de vida

melhoraram significativamente em ambos os grupos. A força muscular dos membros superiores e inferiores aumentou significativamente no grupo que recebeu *telecoaching*, ao passo que no grupo controle aumentou apenas a força muscular dos membros superiores. A dispneia na vida diária, a dispneia aos esforços e a fadiga aos esforços diminuíram significativamente, embora apenas no grupo que recebeu *telecoaching*. Quando os dois grupos foram comparados quanto aos benefícios do programa, a melhoria da dispneia na vida diária, dispneia aos esforços, fadiga aos esforços e aspectos sociais foi significativamente maior no grupo que recebeu *telecoaching* do que no grupo controle. Nenhum efeito colateral foi observado em nenhum dos dois grupos durante o programa.

Em virtude do risco elevado de disseminação hospitalar, a reabilitação deve ser realizada por telemedicina, com

Tabela 4. Efeito de grupo, efeito de tempo e efeito de grupo-tempo nas variáveis de desfecho.

Variável	Efeito de grupo		Efeito de tempo		Efeito de grupo-tempo ^a		η^2 parcial	Poder estatístico
	F	p	F	p	F	p		
TFP								
VEF ₁ (% do previsto)	2,257	0,142	7,339	0,010	0,001	0,976	0,001	0,050
CVF (% do previsto)	1,745	0,195	11,60	0,002	0,054	0,817	0,001	0,056
VEF ₁ /CVF	0,068	0,796	1,055	0,311	0,453	0,505	0,012	0,100
mMRC	0,143	0,708	17,05	< 0,001	7,420	0,010	0,171	0,755
Teste de caminhada de seis minutos								
DTC6	2,257	0,142	31,152	< 0,001	0,083	0,775	0,002	0,059
Dispneia (mBORG)	0,281	0,599	4,039	0,052	6,163	0,018	0,146	0,676
Fadiga dos membros inferiores (mBORG)	0,055	0,816	4,431	0,042	4,431	0,042	0,110	0,535
Força muscular								
Bíceps direito	0,298	0,589	13,93	0,001	1,544	0,221	0,041	0,228
Bíceps esquerdo	0,664	0,421	16,18	< 0,001	2,394	0,131	0,062	0,325
Deltoide direito	0,001	0,997	21,73	< 0,001	0,340	0,564	0,009	0,088
Deltoide esquerdo	1,208	0,279	19,25	< 0,001	1,025	0,318	0,028	0,167
Quadríceps direito	0,107	0,745	8,486	0,006	1,558	0,220	0,041	0,229
Quadríceps esquerdo	0,610	0,440	9,763	0,004	0,610	0,440	0,017	0,118
SGRQ								
Sintomas	0,274	0,604	4,406	0,043	0,004	0,949	0,001	0,050
Atividade	0,203	0,655	14,99	< 0,001	0,036	0,851	0,001	0,054
Impacto	0,347	0,559	27,16	< 0,001	0,255	0,616	0,007	0,078
Total	0,150	0,701	32,05	< 0,001	0,038	0,847	0,001	0,054
SF-36								
Capacidade funcional	0,170	0,683	5,980	0,019	0,841	0,365	0,023	0,145
Aspectos sociais	0,002	0,966	32,34	< 0,001	7,045	0,012	0,164	0,733
Função física	0,001	0,998	18,37	< 0,001	1,042	0,314	0,028	0,168
Função emocional	0,001	0,998	13,36	0,001	0,327	0,571	0,009	0,086
Estado geral de saúde	0,386	0,538	1,761	0,193	0,046	0,832	0,001	0,055
Saúde mental	0,584	0,450	5,016	0,031	0,003	0,960	0,001	0,050
Dor corporal	0,137	0,713	25,69	< 0,001	3,169	0,083	0,081	0,410
Vitalidade	0,816	0,372	7,805	0,008	0,968	0,332	0,026	0,160
HADS								
Ansiedade	1,549	0,221	0,283	0,598	2,546	0,119	0,066	0,342
Depressão	0,792	0,379	0,001	0,998	0,065	0,800	0,002	0,057

TFP: teste de função pulmonar; mMRC: escala modificada do *Medical Research Council*; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; mBORG: escala modificada de Borg; SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*; SF-36: *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*; e HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale* (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão). ^aO efeito de grupo-tempo também é conhecido como comparação de valores de Δ . ANOVA para medidas repetidas.

o mínimo de contato. Para pacientes com COVID-19, podem-se realizar consultas remotas (*telecoaching*) ou treinamento on-line (*telerreabilitação*). Neste estudo, optamos pelo *telecoaching* em virtude da facilidade de uso dos telefones celulares e de seu uso generalizado.

Em nosso estudo, opacidade em vidro fosco foi o achado radiográfico mais comum. Achados bilaterais foram mais comuns no grupo de estudo que no grupo controle (73% vs. 42%). Em nosso estudo, não houve diferença entre os dois grupos quanto ao tempo de internação na enfermaria/UTI ou ao uso de VMI e VMNI. Embora os dois grupos tenham sido semelhantes quanto ao número de pacientes que receberam oxigenoterapia de alto fluxo, o número de pacientes que receberam oxigenoterapia domiciliar foi maior no grupo controle. Sabe-se que a oxigenoterapia tem efeitos positivos na recuperação funcional e na qualidade de vida.⁽²⁷⁾ Portanto, a melhoria dos parâmetros funcionais e da qualidade de vida apesar da menor adesão ao programa

no grupo controle pode ser decorrente do elevado número de pacientes em oxigenoterapia nesse grupo.

Em nosso estudo, os pacientes do grupo de estudo eram mais jovens que os do grupo controle. Embora isso não seja uma limitação, já que nosso estudo foi um estudo controlado randomizado, quando avaliamos o efeito da idade nos resultados, os valores respiratórios, funcionais e psicológicos medidos antes do programa foram semelhantes nos dois grupos. Os ganhos poderiam parecer maiores se as funções físicas basais fossem piores no grupo mais velho. Portanto, em nossa opinião, os pacientes mais jovens do grupo de estudo não inflaram os resultados. No entanto, é possível que a adesão à telerreabilitação seja maior em pacientes mais jovens, e isso poderia explicar por que a melhoria foi maior no grupo de estudo.

Já se demonstrou que a RP aumenta a capacidade de exercício, aumenta a força muscular, melhora a qualidade de vida e reduz a dispneia.⁽³⁾ Em um estudo

no qual se investigou o efeito da telerreabilitação, não houve melhoria da função respiratória de sobreviventes da COVID-19 cuja percepção de dispneia após a alta foi de 2-3 na escala mMRC.⁽²⁸⁾ Em nosso estudo, observou-se um aumento significativo dos valores de CVF tanto no grupo de estudo como no grupo controle.

Em um estudo, a capacidade de exercício aumentou significativamente após a telerreabilitação fornecida aos pacientes com COVID-19 após a alta, e a dispneia diminuiu significativamente.⁽²⁹⁾ De modo semelhante, em nosso estudo, houve aumento da DTC6 e diminuição da percepção de dispneia no grupo de estudo. No grupo controle, a DTC6 aumentou, e a percepção de dispneia não diminuiu.

Em um estudo, exercícios de força muscular dos membros inferiores foram incluídos no programa de exercícios de telerreabilitação e observou-se que a força muscular aumentou no fim do programa.⁽⁹⁾ Em nosso estudo, foram aplicados exercícios de força muscular dos membros superiores e inferiores. Embora a força muscular dos membros inferiores e superiores tenha aumentado no grupo de estudo, apenas a força muscular dos membros superiores aumentou no grupo controle. O maior aumento da força muscular dos membros inferiores no grupo de estudo pode ter ocorrido em virtude da maior adesão ao programa de caminhada e do fortalecimento periférico.

A telerreabilitação fornecida a sobreviventes da COVID-19 melhora a qualidade de vida dos pacientes.⁽³⁰⁾ Em nosso estudo, houve melhoria de todos os parâmetros, à exceção da pontuação obtida no domínio "sintomas" do SGRQ em ambos os grupos. Houve melhoria da maioria dos domínios do SF-36 no grupo de estudo, ao passo que no grupo controle menos domínios do SF-36 melhoraram. Não houve mudança na pontuação referente à ansiedade e depressão em nenhum dos dois grupos. Esse resultado sugere que sobreviventes da COVID-19 com sintomas de ansiedade e depressão devem buscar apoio psicológico profissional.

Em nosso estudo, a taxa de adesão ao programa de telerreabilitação foi de 90%. Como esperado, a adesão ao programa foi maior no grupo que recebeu *telecoaching*. Essa taxa é próxima à relatada em

outro estudo (88%).⁽⁹⁾ Em um estudo no qual apenas exercícios respiratórios foram prescritos para pacientes idosos com COVID-19, a função respiratória, a DTC6 e a qualidade de vida dos pacientes melhoraram.⁽³¹⁾

Em nosso estudo, a avaliação de acompanhamento revelou que os pacientes do grupo controle realizaram exercícios respiratórios e exercícios de força muscular periférica, mas não caminharam regularmente. O aumento da força muscular dos membros superiores dos pacientes do grupo controle pode ter ocorrido em virtude do aumento do uso dos membros superiores na vida diária. A força muscular dos membros inferiores dos pacientes do grupo controle pode não ter aumentado porque eles não aderiram ao programa de caminhada.

O número relativamente pequeno de pacientes que participaram do estudo nos impediu de fazer mais comparações entre os grupos. A avaliação da força muscular dos membros superiores e inferiores, a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde e específica da doença, e o exame de sintomas psicológicos são alguns dos pontos fortes do presente estudo.

Concluimos que um programa de RP domiciliar aumenta a capacidade de exercício, a força muscular e a qualidade de vida em sobreviventes da COVID-19. A adição de *telecoaching* ao programa resulta em melhorias mais significativas da dispneia na vida diária, dispneia aos esforços, fadiga aos esforços e aspectos sociais. Fornecer aos sobreviventes da COVID-19 um programa de exercícios domiciliares (e *telecoaching*, se possível) reduz os efeitos negativos da doença.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

HŞ: concepção e planejamento do estudo; redação do manuscrito. İN: análise dos dados; redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito. OS: acompanhamento dos pacientes; edição dos dados; implantação do programa. GK: revisão crítica do manuscrito. GP e ÖE: coleta de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Woods JA, Hutchinson NT, Powers SK, Roberts WO, Gomez-Cabrera MC, Radak Z, et al. The COVID-19 pandemic and physical activity. *Sports Med Health Sci.* 2020;2(2):55-64. <https://doi.org/10.1016/j.smhs.2020.05.006>
2. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020;54(16):949-959. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102596>
3. Grigoletto I, Cavalheri V, Lima FF, Ramos EMC. Recovery after COVID-19: The potential role of pulmonary rehabilitation. *Braz J Phys Ther.* 2020;24(6):463-464. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.07.002>
4. Carli A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
5. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?. *ERJ Open Res.* 2020;6(4):00542-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>
6. Salawu A, Green A, Crooks MG, Brixey N, Ross DH, Sivan M. A Proposal for Multidisciplinary Tele-Rehabilitation in the Assessment and Rehabilitation of COVID-19 Survivors. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(13):4890. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134890>
7. Sagarra-Romero L, Viñas-Barros A. COVID-19: Short and Long-Term Effects of Hospitalization on Muscular Weakness in the Elderly. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(23):8715. <https://doi.org/10.3390/ijerph17238715>
8. Zandifar A, Badrfam R, Yazdani S, Arzaghi SM, Rahimi F, Ghasemi S, et al. Prevalence and severity of depression, anxiety, stress and perceived stress in hospitalized patients with COVID-19. *J Diabetes*

- Metab Disord. 2020;19(2):1431-1438. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00667-1>
9. Vitacca M. Will the COVID tsunami be able to impose tele-rehabilitation as a system opportunity?. *Pulmonology*. 2020;26(6):338-339. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.08.005>
10. Zhao HM, Xie YX, Wang C; Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Respiratory Rehabilitation Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Cardiopulmonary Rehabilitation Group of Chinese Society of Physical Medicine and Rehabilitation. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(13):1595-1602. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000848>
11. Cox NS, Dal Corso S, Hansen H, McDonald CF, Hill CJ, Zanaboni P, et al. (2021). Telerehabilitation for chronic respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1(1):CD013040. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013040.pub2>
12. British Thoracic Society. Delivering rehabilitation to patients surviving COVID-19 using an adapted pulmonary rehabilitation approach - BTS guidance; 2020.
13. Alschuler L, Chaiasson AM, Horwitz R, Sternberg E, Crocker R, Weil A, et al. Integrative medicine considerations for convalescence from mild-to-moderate COVID-19 disease. *Explore (NY)*. 2022;18(2):140-148. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2020.12.005>
14. Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, Seddon P, Zeidel ML. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *Am J Med*. 2000 Jun 1;108(8):609-13. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00371-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00371-5)
15. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007 May;39(2):175-91. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
16. Urbaniak GC, Plous S. Research Randomizer (Version 4.0) [Computer software]. Retrieved on June 22, 2013, from <http://www.randomizer.org/>
17. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom*. 2022;91(1):8-35. <https://doi.org/10.1159/000521288>
18. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 May 15;193(10):1185]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-117. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
19. Cuthbert SC, Goodheart GJ Jr. On the reliability and validity of manual muscle testing: a literature review. *Chiropr Osteopat*. 2007;15:4. <https://doi.org/10.1186/1746-1340-15-4>
20. Sweer L, Zwillich CV. Dyspnea in the patient with chronic obstructive pulmonary disease. Etiology and management. *Clin Chest Med*. 1990;11(3):417-445. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(21\)00710-3](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(21)00710-3)
21. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-381. <https://doi.org/10.1249/00005768-198205000-00012>
22. Aydemir O, Guvenir T, Kuey L, Kultur S. Reliability and validity of the Turkish version of hospital anxiety and depression scale [Article in Turkish]. *Turkish J Psychiat*. 1997;8:280-287.
23. Polatlı M, Yorgancıoğlu A, Aydemir Ö, Yılmaz Demirci N, Kırkıl G, Atış Naycı S, et al. Validity and reliability of Turkish version of St. George's respiratory questionnaire [Article in Turkish]. *Tuberk Toraks*. 2013;61(2):81-87. <https://doi.org/10.5578/tt.5404>
24. Kocyiğit H, Aydemir O, Fisek G, Olmez N, Memis A. Validity and reliability of Turkish version of Short form SF-36 [Article in Turkish]. *Turk Drug Ther*. 1999;12:102-106.
25. Wang TJ, Chau B, Lui M, Lam GT, Lin N, Humbert S. Physical Medicine and Rehabilitation and Pulmonary Rehabilitation for COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;99(9):769-774. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001505>
26. Yang LL, Yang T. Pulmonary rehabilitation for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Chronic Dis Transl Med*. 2020;6(2):79-86. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2020.05.002>
27. Eaton T, Lewis C, Young P, Kennedy Y, Garrett JE, Kolbe J. Long-term oxygen therapy improves health-related quality of life. *Respir Med*. 2004;98(4):285-293. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2003.10.008>
28. Li J, Xia W, Zhan C, Liu S, Yin Z, Wang J, et al. Effectiveness of a telerehabilitation program for COVID-19 survivors (TERECO) on exercise capacity, pulmonary function, lower limb muscle strength, and quality of life: a randomized controlled trial. *medRxiv*. Preprint posted online March 9, 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.08.21253007>
29. Paneroni M, Vitacca M, Bernocchi P, Bertacchini L, Scalvini S. Feasibility of tele-rehabilitation in survivors of COVID-19 pneumonia. *Pulmonology*. 2022;28(2):152-154. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.03.009>
30. Tanguay P, Marquis N, Gaboury I, Kairy D, Touchette M, Tousignant M, et al. Telerehabilitation for Post-Hospitalized COVID-19 Patients: A Proof-of-Concept Study During a Pandemic. *Int J Telerehabil*. 2021;13(1):e6383. <https://doi.org/10.5195/ijt.2021.6383>
31. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract*. 2020;39:101166. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101166>



Internações hospitalares e taxas de mortalidade por doenças respiratórias não COVID-19 no sistema público de saúde do Brasil durante a pandemia de COVID-19: um estudo observacional nacional

Diogo de Azevedo Resende de Albuquerque¹, Marcelo Dantas Tavares de Melo¹,
Thiago Lins Fagundes de Sousa², Paulo Garcia Normando¹,
Juliana Góes Martins Fagundes², Jose de Arimateia Batista Araujo-Filho³

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa (PB) Brasil.
2. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.
3. Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP), Brasil.

Recebido: 13 setembro 2022.

Aprovado: 27 setembro 2022.

Estudo realizado na Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a influência da pandemia de COVID-19 nas taxas de internações hospitalares (IH), óbitos intra-hospitalares (OH) e letalidade intra-hospitalar (LH) relacionadas a outras doenças respiratórias (DR) que não a COVID-19 no Brasil. **Métodos:** Este estudo observacional de série temporal foi realizado por meio da análise comparativa das IH, OH e LH relacionadas a DR não COVID-19 registradas entre março e dezembro de 2020 pelo Sistema Único de Saúde na plataforma DataSUS Tabnet, tendo como referência o valores registrados no mesmo período de 2019 e aqueles projetados pelos métodos de regressão linear para 2020, considerando o período de 2015 a 2019. O nível de significância estatística adotado foi de 5% ($p < 0,05$). **Resultados:** Comparado a 2019, em 2020, houve uma redução de 42% nas IH e de 7,4% nos OH totais relacionados a DR não COVID-19, seguido de um aumento de 60% nas taxas de LH associadas a esse grupo de doenças. As IH e as taxas de LH registradas em 2020 diferiram significativamente da tendência projetada para aquele ano por regressão linear ($p < 0,05$). Vale ressaltar que foi observada uma redução significativa das internações por asma (-46%), doença pulmonar obstrutiva crônica (-45%), bronquiectasia (-54%), pneumonia (-46%) e bronquite aguda (-73%). **Conclusão:** Durante os primeiros 8 meses da pandemia, houve um declínio nas IH e um aumento das taxas de LH relacionadas a DR não COVID-19 no Brasil, o que pode, hipoteticamente, refletir desafios logísticos e atrasos no manejo desse grupo de doenças.

Palavras-chave: Doença pulmonar, COVID-19, não COVID-19, Internação, Mortalidade.

INTRODUÇÃO

O Brasil é considerado um dos países mais afetados no mundo pela COVID-19. O registro do primeiro caso da doença foi em 26 de fevereiro de 2020, e o primeiro óbito foi constatado em 17 de março do mesmo ano, ambos no estado de São Paulo. Em 24 dias, o vírus já havia se espalhado pelo país. Desde então, o número de casos no Brasil tem flutuado de acordo com a história natural da doença, baseada em ondas de infecção.⁽¹⁾ Em julho de 2020, o Brasil enfrentou o primeiro pico da doença, com mais de 1.000 mortes por dia, e foi classificado como o segundo país do mundo em número de casos e mortes por COVID-19, atingindo atualmente mais de 22 milhões de casos confirmados e mais de 650.000 mortes pelo vírus.⁽²⁾

Algumas das restrições adotadas durante o primeiro ano da pandemia de COVID-19 no país incluíram quarentenas, restrições relacionadas a aglomerações públicas e privadas e o fechamento de escolas, locais de trabalho públicos e empresas privadas. Além disso,

foi necessário ampliar o número de leitos em unidades de terapia intensiva e enfermarias, suspender consultas, exames complementares e procedimentos eletivos, bem como direcionar a maior parte dos recursos para o cuidado dos pacientes infectados pela doença.⁽³⁻⁵⁾ Nesse contexto, estudos populacionais têm registrado mudanças nos padrões de internação de outras condições, incluindo câncer^(6,7) e doenças cardiovasculares (DCV),⁽⁸⁾ além de doenças respiratórias, com redução das internações por doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma. Os autores de um estudo coreano levantaram a hipótese de que a queda nas internações se devia à diminuição da transmissibilidade de outros vírus, como o influenza, em decorrência das medidas para conter o avanço da COVID-19, reduzindo a incidência de tais doenças.⁽¹¹⁾ Por exemplo, o padrão de DCV mostrou uma diminuição relativa nas internações; no entanto, foi associada a um aumento na taxa de mortalidade de pacientes com DCV naquele período.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Essa mudança de paradigma também se estendeu a outras doenças não relacionadas à COVID-19.⁽¹²⁾

Correspondência para:

Marcelo Dantas Tavares de Melo. Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal da Paraíba - Jardim Universitário, S/N. CEP 58051-900, Campus I, Castelo Branco, João Pessoa, PB - Brasil.
Tel.: +55 (83) 99846-4272. E-mail: marcelot@alumni.usp.br

À luz do exposto, o objetivo do presente estudo foi de investigar as mudanças nas taxas de internação e mortalidade relacionadas a doenças respiratórias não COVID-19 durante os primeiros 10 meses da pandemia de COVID-19 no Brasil utilizando registros de saúde de base nacional e populacional.

MÉTODOS

Este estudo observacional de série temporal incluiu internações hospitalares (IH), óbitos intra-hospitalares (OH), taxas de letalidade intra-hospitalar (porcentagem de óbitos dentre as internações) (LH) e procedimentos hospitalares e ambulatoriais realizados pelo sistema público de saúde brasileiro (SUS) entre março e dezembro de 2015 a 2020. Os dados foram extraídos em março de 2021 por meio de acesso ao Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS) e o Sistema Ambulatorial do SUS (SIA/SUS), ambos disponíveis na plataforma DataSUS Tabnet. Vale ressaltar que se tratam de dados públicos e anônimos, em conformidade com o Artigo I da Resolução 510/2016 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.⁽¹³⁾

A seleção dos procedimentos ambulatoriais e hospitalares foi baseada nos códigos do Sistema de Gestão da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do SUS (SIGTAP). A realização hospitalar e ambulatorial de cada procedimento selecionado foi registrada, considerando todos os códigos de procedimentos relacionados, e agrupadas por similaridade como exames laboratoriais, exames de imagem, testes de função respiratória e gasometria, como mostra a Tabela S1.

Os dados referentes a registros de diagnósticos secundários relacionados a patologias respiratórias foram selecionados com base na Lista de Morbidade da 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) e incluíram o número de internações e óbitos intra-hospitalares e as taxas de letalidade intra-hospitalar. As doenças listadas na plataforma DataSUS Tabnet são categorizadas de acordo com sua similaridade fisiopatológica como agudas, crônicas, outras e restritivas. Doenças respiratórias agudas: faringite e amigdalite aguda; laringite e traqueíte aguda; bronquite e bronquiolite aguda; Influenza [gripe]; pneumonia; outras infecções agudas das vias aéreas superiores. Doenças respiratórias crônicas: sinusite crônica; doenças crônicas das amígdalas e adenoides; enfisema, bronquite e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas; asma; bronquiectasia. Outras doenças respiratórias: pneumoconiose; outras doenças do nariz e seios da face; outras doenças do trato respiratório superior; outras doenças do aparelho respiratório. Esses dados estão disponíveis na Tabela S2.

Análise estatística

Foi realizada uma análise descritiva do número de consultas ambulatoriais e hospitalares em termos de números absolutos e percentuais em relação ao número total de consultas. Os dados foram analisados

com base nos procedimentos realizados (tipo de procedimento) e na região federativa (Centro-Oeste, Nordeste, Norte, Sudeste e Sul) e estado (incluindo os 26 estados e o Distrito Federal). O número de internações e óbitos respiratórios não COVID-19 foram avaliados quantitativamente, e em percentual do total, e segmentados por patologia (categoria da doença) (Tabela S2); natureza do serviço (eletivo ou urgente), faixa etária (0 a 19 anos, 20 a 59 anos e 60 anos ou mais), raça, sexo (Tabela S4) e região federativa e estado (Tabelas S5 e S6).

As análises estatísticas foram realizadas tanto para os grupos (e.g., exames laboratoriais e doenças respiratórias agudas) quanto para os componentes de cada uma das respectivas categorias (e.g., biópsia e lavado broncoalveolar para exames laboratoriais). Assim, foi possível avaliar cada um dos procedimentos/patologias individualmente, bem como de forma geral, por categoria.

Foram comparados os valores registrados entre 2019 e 2020 e a variação percentual correspondente entre eles, mostrando uma queda ou aumento percentual naquele período. No entanto, é importante ressaltar que a variação anual não pode ser atribuída diretamente à pandemia; desta forma, é necessário avaliar a tendência estabelecida nos anos anteriores para melhor compreender as possíveis mudanças relacionadas à pandemia.

No intervalo de 2015 a 2019, o número de procedimentos, internações e óbitos e a taxa de mortalidade estimada para o ano de 2020 no período de março a dezembro foram calculados por meio de regressão linear. Com base nesses valores estimados, foi possível determinar se os dados apresentaram uma tendência de crescimento ou queda para o ano de 2020 e compará-los com os valores reais registrados. Nesse sentido, é possível avaliar tanto a tendência histórica quanto as variações estatísticas ocorridas em anos anteriores.

Como a regressão linear está sujeita ao erro gaussiano, utilizou-se o teste t de Student para comparar os valores projetados com aqueles registrados em 2020, rejeitando-se a hipótese nula com valor-p menor que 0,05 (intervalo de confiança de 95%). Os programas Microsoft® Excel® e Scilab® 6.1.0 foram usados para realizar as análises estatísticas.

RESULTADOS

De março a dezembro de 2015 a 2020, o número de internações foi de 5.764.727 e o número de óbitos foi de 482.193. Considerando o ano anterior e o primeiro ano da pandemia de COVID-19 (2019 e 2020, respectivamente), foi identificado um total de 102.504.443 procedimentos, sendo 132.593 referentes a procedimentos hospitalares e 102.371.850 a procedimentos ambulatoriais. No mesmo período, foram avaliadas as diferenças nos números de internações por doenças respiratórias agudas, crônicas e outras não COVID-19, demonstrando uma redução no número

absoluto de internações por essas condições, com aumento da mortalidade intra-hospitalar, conforme mostra a Figura 1.

Com relação aos dados referentes aos procedimentos ambulatoriais e hospitalares levantados entre os anos de 2015 e 2020, de março a dezembro, e considerando as projeções para 2020, calculadas a partir dos dados de 2015 a 2019 por meio de regressão linear, observou-se uma tendência crescente no número de procedimentos (linhas pontilhadas na Figura 2) para o ano de 2020. No entanto, os dados extraídos do DataSUS mostraram uma diminuição no número de procedimentos realizados em 2020 comparado à tendência calculada e ao ano anterior, conforme mostra a Figura 2A. Da mesma forma, com base no número de internações e óbitos intra-hospitalares registrados, considerando todas as doenças levantadas e as projeções para 2020 (linhas pontilhadas), nota-se que houve uma redução significativa no número de internações e óbitos; tal discrepância foi acentuada quando comparados os valores esperados para 2020 (conforme a tendência calculada) e aqueles extraídos da plataforma DataSUS, como mostra a Figura 2B.

Também foi percebido um aumento significativo nas taxas de letalidade intra-hospitalar em 2020 quando comparadas aos números registrados em anos anteriores, mostrando um comportamento diferente

dos critérios analisados anteriormente (procedimentos, internações e óbitos), conforme mostra a Figura 2. A taxa projetada para 2020 foi de 8,23% ($p < 0,005$) versus 12,89% da taxa real de mortalidade intra-hospitalar registrada naquele ano.

O número de procedimentos realizados de março a dezembro, considerando os anos de 2019 e 2020, está apresentado na Tabela 1. Houve uma queda de 15% no número total de procedimentos, com redução de 15% nos procedimentos ambulatoriais e de 5% nos procedimentos hospitalares. Além disso, foi observada uma redução de 65% nos testes de função respiratória, um aumento de 91% nas TCs de tórax e um aumento de 33% nas gasometrias realizadas. Infelizmente, não há como diferenciar se o motivo da solicitação de exames, como tomografia de tórax e gasometria, estava relacionado à COVID-19.

Esses dados obtidos foram comparados com a tendência do número de procedimentos estimados para o ano de 2020 (março a dezembro), mostrando uma diferença significativa ($p = 0,02$) de 2.974.340 de procedimentos entre o número total estimado e o realizado. Também houve diferença significativa entre o número total de exames de imagem realizados e os estimados para 2020 ($p = 0,001$), de 3.194.339, sendo a radiografia de tórax a que apresentou maior disparidade absoluta, com 3.794.046 de exames

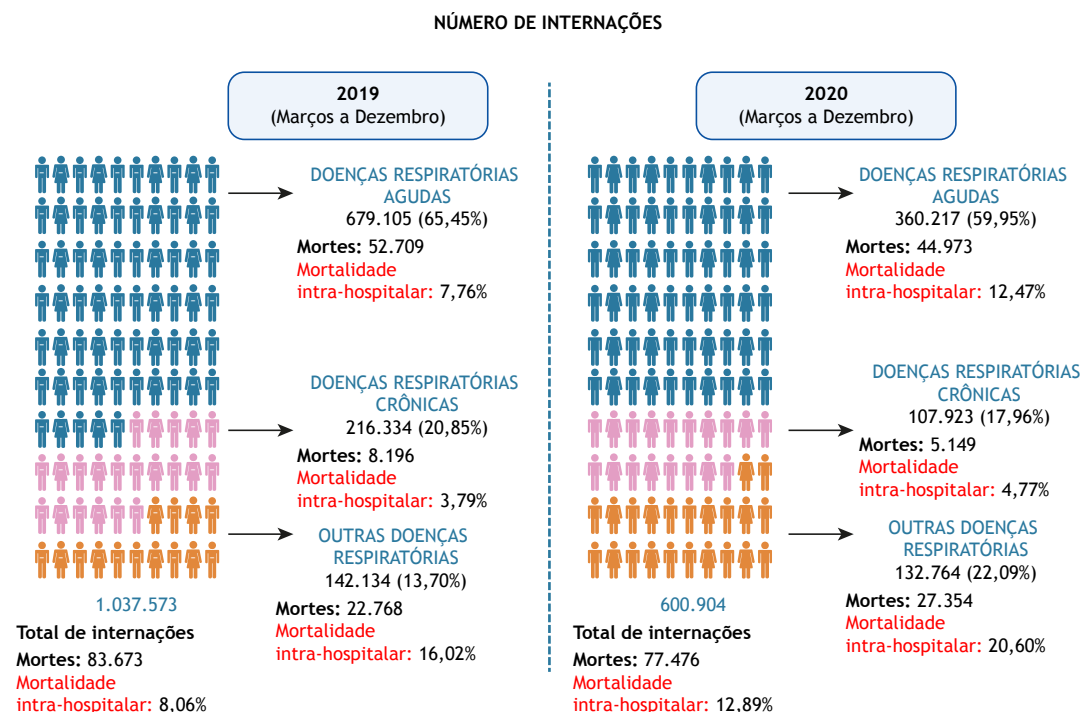
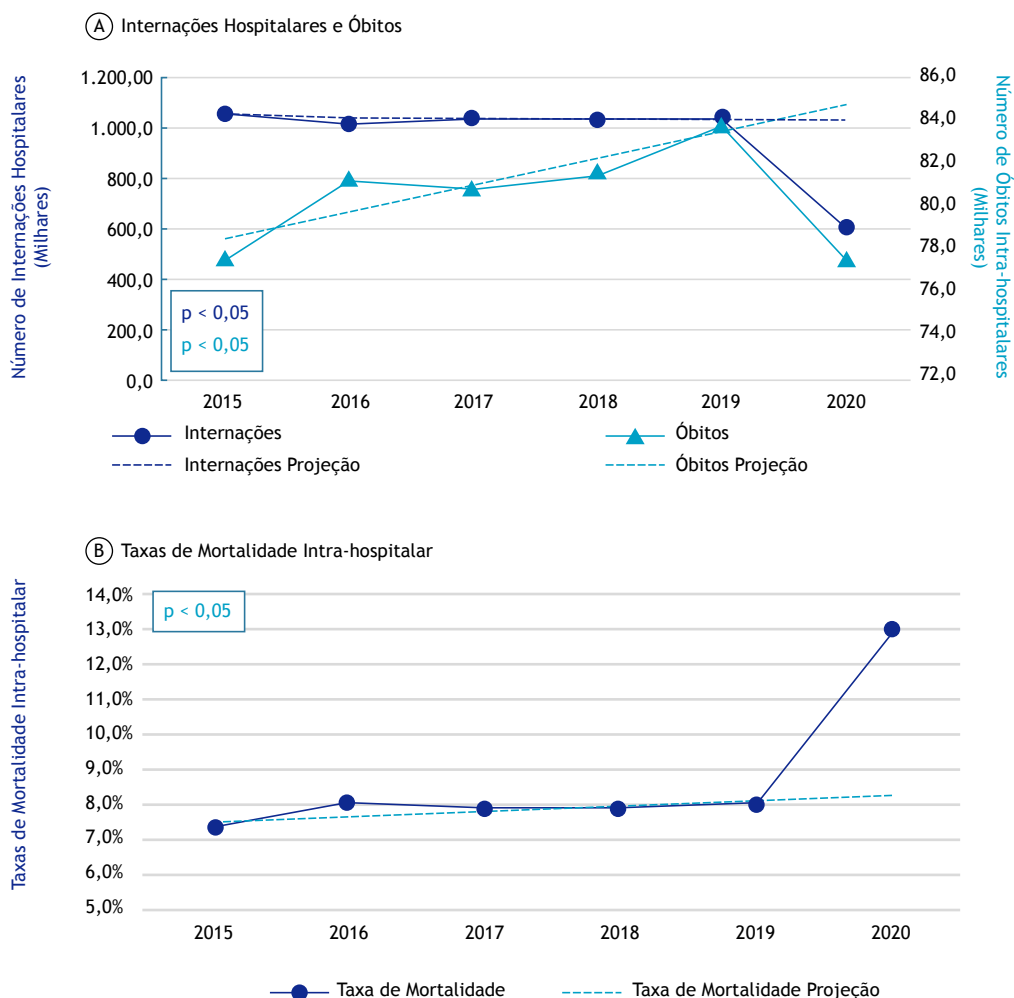


Figura 1. Análise descritiva do número de internações e óbitos e das taxas de mortalidade intra-hospitalar de março a dezembro de 2019 a 2020 para avaliar os possíveis impactos da pandemia do novo coronavírus nas doenças respiratórias. Doenças respiratórias agudas: faringite aguda e amigdalite aguda; laringite aguda e traqueíte aguda; bronquite aguda e bronquiolite aguda; Influenza [gripe]; pneumonia; outras infecções agudas das vias aéreas superiores. Doenças respiratórias crônicas: sinusite crônica; doenças crônicas das amígdalas e adenoides; enfisema, bronquite e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas; asma; bronquiectasia. Outras doenças respiratórias: pneumoconiose; outras doenças do nariz e seios da face; outras doenças do trato respiratório superior; outras doenças do aparelho respiratório. Esquema gerado usando o software online BioRender.



¹ Intervalos Temporais: março a dezembro dos anos respectivos.

² Projeções calculadas por regressão linear, distribuição t de Student.

Figura 2. Análise da tendência de A) o número de internações e óbitos e B) as taxas de mortalidade intra-hospitalar de março a dezembro de 2015 a 2020. Valor-p calculado a partir da diferença entre os valores projetados e aqueles registrados em 2020 usando a distribuição t de Student. Gráficos gerados usando o software online BioRender

realizados abaixo do número estimado (15.745.559). Por outro lado, observou-se um aumento no número de TCs de tórax realizados (1.447.082) em relação ao valor estimado (819.941), o que reflete uma diferença de 627.141 exames a mais esperados, ambos com significância estatística ($p < 0,05$).

Comparando o número de internações por acometimento do trato respiratório no período de março a dezembro de 2020 com o mesmo período do ano anterior, observou-se uma redução de 42% no número total de internações, conforme listado na Tabela S3. Uma queda considerável foi observada nas internações por Doenças Respiratórias Crônicas (-50%) e Doenças Respiratórias Agudas (-47%), com destaque para as Doenças Inflamatórias Agudas, que reduziram em 70%, enquanto as Infecções das Vias Aéreas reduziram em apenas 44%, principalmente devido aos 37% de aumento nas internações classificadas

como Influenza [gripe], o que compensou o processo de retração no número de internações por infecções agudas das vias aéreas.

Com base na análise de tendência do número estimado de internações para o ano de 2020 (março a dezembro), em geral, os valores registrados no DataSUS ficaram bem abaixo dos valores absolutos calculados estatisticamente para aquele ano, exceto para influenza (valor esperado de 14.349 e valor notificado de 22.341, representando um aumento de 7.992 internações) e outras doenças respiratórias (valor esperado de 113.494 e valor notificado de 120.339, representando um aumento de 6.845 internações). Vale ressaltar que todos os valores estimados apresentaram significância estatística ($p < 0,05$).

Considerando o número absoluto de óbitos por DR não COVID-19, uma queda no número total de óbitos

Tabela 1. Análise estatística do número de procedimentos nos meses de março a dezembro, comparando os anos de 2019 e 2020.

	Março a Dezembro 2019	Março a Dezembro 2020	% diferença	Número estimado de procedimentos	(IC > 95%)	valor-p
Exames laboratoriais						
Biópsia	2.164	1.874	-13%	2.123	2.292 - 1.954	0,0011
Lavado broncoalveolar	4.254	2.810	-34%	4.253	7.972 - 533	0,0405
Total	6.418	4.684	-27%	6.376	10.104 - 2.647	0,0001
Exames de imagem						
Broncografia	6	6	0%	5	51 - 0	0,4469
Broncoscopia	18.882	11.433	-39%	19.051	21.692 - 16.409	0,0002
Cintilografia	3.949	1.725	-56%	3.854	2.783 - 4.925	0,0005
IRM de tórax	12.576	13.289	6%	12.363	7.891 - 16.834	0,1302
Raio-X de tórax	15.652.349	11.951.513	-24%	15.745.559	14.861.700 - 16.629.416	0,0000
TC de tórax	758.520	1.447.082	91%	819.941	747.732 - 892.148	0,0000
Traquescopia	15.385	10.291	-33%	16.284	15.917 - 16.651	0,0000
Ultrassom de tórax	18.238	9.623	-47%	22.086	14.061 - 30.110	0,0010
Videotoracoscopia	906	817	-10%	974	807 - 1.139	0,0040
Total	16.480.811	13.445.779	-18%	16.640.118	15.688.098 - 17.592.137	0,0001
Testes de função respiratória						
Espirometria	75.061	20.187	-73%	74.574	70.898 - 78.248	0,0000
Espirometria	10.087	2.514	-75%	6.909	0 - 15.697	0,0222
Função respiratória	307.189	112.967	-63%	325.002	312.167 - 337.836	0,0000
Total	392.337	135.668	-65%	406.485	389.782 - 423.186	0,0000
Gasometria (Total)	1.658.394	2.206.684	33%	1.714.176	1.362.836 - 2.065.516	0,0013
Total Geral	18.537.960	15.792.815	-15%	18.767.155	17.551.319 - 19.982.990	0,0002

IRM: imagem por ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

entre março e dezembro de 2019 e 2020 foi observada, passando de 83.673 óbitos em 2019 para 77.476 em 2020, representando uma redução de 7%. No entanto, ao analisar os óbitos por influenza, outras infecções agudas das vias aéreas superiores e outras doenças respiratórias individualmente, houve um aumento no número de óbitos de 2019 para 2020, representando incrementos de 194% (1.164), 84% (166) e 20% (4.586) na mortalidade, respectivamente.

Na análise de tendência, por sua vez, houve um número de óbitos menor que a estimativa generalizada, com exceção dos casos relacionados à influenza (591 casos estimados versus 1.765 registrados, diferença: +199%), outras infecções agudas das vias aéreas superiores (202 casos estimados versus 363 registrados, diferença: +80%) e outras doenças respiratórias (22.416 casos estimados versus 27.354 registrados; diferença: +22%). É importante salientar que os valores estimados para doenças respiratórias agudas (total), influenza, outras infecções agudas das vias aéreas superiores, outras doenças respiratórias, doenças respiratórias crônicas e o total geral também diferiram estatisticamente dos valores registrados ($p < 0,05$), como mostra a Tabela S3.

DISCUSSÃO

Os impactos da pandemia podem ser analisados de diversas formas, desde os resultados agudos, com a realocação de recursos materiais e humanos para tratamento, até a mudança em todo o sistema de saúde, visando uma força-tarefa de gestão. Esses

fatores supostamente justificariam a maior taxa de letalidade intra-hospitalar quando comparada ao valor previsto para aquele ano, apesar da redução no número de internações por DR não COVID-19. Em outras palavras, a sobrecarga do sistema de saúde devido à infecção pelo coronavírus provavelmente reduziu a disponibilidade de leitos para pacientes com DR não COVID-19, fato que pode ter implicado na restrição de internações para casos mais graves dessa classe de doenças, assim influenciando a mortalidade intra-hospitalar. De acordo com a Tabela 1, pode-se notar que o impacto dessa realocação foi considerável nos métodos diagnósticos de doenças respiratórias. Houve uma diminuição significativa no número de biópsias e lavados broncoalveolares, bem como nos métodos de avaliação da função pulmonar. Tal fato se deveu ao impedimento de sua realização por conta do fechamento de laboratórios de função pulmonar em todo o país. Se, por um lado, houve uma redução na realização de procedimentos nesses setores, com a pandemia, houve um aumento significativo de tomografias de tórax e gasometrias devido à maior disponibilidade e necessidade de classificar a COVID-19 segundo os critérios de Berlim, que incluem envolvimento pulmonar.⁽¹⁴⁾

Chama-se a atenção para a redução significativa da internação de pacientes por outras doenças respiratórias que não a COVID-19. Esta queda, que no total chegou a 42%, ocorreu também nas internações por asma (-46%), DPOC (-45%), bronquiectasias (-54%), pneumonia (-46%) e bronquite aguda (-73%), como

pode ser visto na Tabela S3. Diversas hipóteses têm sido levantadas, inclusive o fato de que um maior isolamento ambiental e o uso de máscaras podem contribuir para a redução das exacerbações de doenças crônicas, visto que infecções virais estão relacionadas à exacerbação de tais doenças, como DPOC e asma. Além disso, o padrão temporal das exacerbações de doenças crônicas mostra uma correlação entre infecções virais respiratórias e exacerbações de doenças pulmonares obstrutivas crônicas.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ O uso de máscaras, o distanciamento social e o aumento dos cuidados de higiene podem contribuir para a diminuição de infecções virais. No entanto, esta não é a única hipótese válida; a redução da realização de métodos diagnósticos também contribuiu para erros diagnósticos e a não classificação das internações.

Ao avaliar o número total de óbitos por doenças respiratórias, de modo geral, houve uma redução, com aumento do número de óbitos por influenza. Esse fato parece ser decorrente do menor número de internações por doenças respiratórias. Entretanto, em termos de letalidade, houve um aumento geral de 60% em 2020 em relação a 2019. O aumento da mortalidade e morbidade por doenças não COVID-19 foi percebido em outros países;⁽¹⁸⁾ no entanto, a causa raiz permanece pouco clara. Os sistemas médicos sobrecarregados (como observado na Itália, Estados Unidos, Brasil e Índia) e a interrupção dos padrões de atendimento foram relatados como algumas das principais causas do aumento da mortalidade e morbidade, embora com baixos níveis de certeza.⁽¹⁸⁾ Acredita-se que esse fato esteja relacionado aos desafios logísticos observados mundialmente para garantir o acesso de pacientes com DR crônicas a centros especializados para tratamento durante o primeiro ano da pandemia.

Algumas limitações deste estudo merecem consideração. O sistema nacional de saúde brasileiro possui 2 ramos, o SUS e o setor de saúde suplementar, que inclui planos de saúde privados, seguros de saúde e profissionais de saúde privados. Para minimizar a heterogeneidade dos dados apresentados, o presente estudo desconsiderou intencionalmente os pacientes do setor de saúde suplementar (aproximadamente 30% da população brasileira). Nesse contexto, é importante destacar as limitações dos dados do DataSUS (SIA e SIH/SUS). Os dados referentes aos últimos seis meses anteriores à coleta de dados poderiam ter sido atualizados, o que inclui o período de outubro a dezembro de 2020. Além disso,

atualizações esporádicas, flutuações relacionadas à sazonalidade das doenças respiratórias e falhas na atualização dos departamentos de saúde podem ocorrer. Portanto, não há como atestar que todos os dados estão consolidados, independentemente do ano. A subnotificação de casos e erros na classificação ou diagnóstico de doenças respiratórias e virais também podem ter ocorrido, principalmente na primeira onda da pandemia, devido à disponibilidade limitada de exames confirmatórios. Vale ressaltar também que, com base no teorema do limite central, assumiu-se que os dados eram normais ao longo do tempo, visto que os dados de cada ano consistem na totalização de diversas variáveis aleatórias. Como o DataSUS não fornece dados totalmente individualizados, é impossível verificar completamente sua homocedasticidade. Por fim, esses resultados devem ser interpretados com cautela. Estudos adicionais são necessários para esclarecer se nossas observações representam uma taxa de mortalidade significativamente maior ajustada para a gravidade da doença ou apenas refletem o aumento do autogerenciamento ou do cuidado primário de condições menos graves.

Em conclusão, foram registrados um declínio nas IH e um aumento nas LH relacionadas a DR não-COVID-19 durante os primeiros 8 meses da pandemia de COVID-19 no Brasil. Do nosso ponto de vista, isso pode, hipoteticamente, refletir desafios logísticos e atrasos no manejo desse grupo de doenças. Tais medidas servem de alerta para o desenvolvimento de políticas públicas, por meio da gestão de leitos hospitalares e treinamento médico, para o diagnóstico correto e indicações adequadas de internação em cada caso, garantindo que não haja atrasos no tratamento e agravamento da mortalidade.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DARA e MDTM: concepção e planejamento do estudo; DARA, MDTM, TLFS, PGN, JGMF e JABA: coleta, processamento e interpretação dos dados; PGN: análise estatística e tabulação dos dados; DARA, MDTM, TLFS, JGMF e JABA: redação e revisão das versões preliminar e final do manuscrito; DARA, MDTM e TLFS: aprovação da versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Fan G, Yang Z, Lin Q, Zhao S, Yang L, He D. Decreased Case Fatality Rate of COVID-19 in the Second Wave: A study in 53 countries or regions. *Transbound Emerg Dis*. 2021 Mar;68(2):213–215. <https://doi.org/10.1111/tbed.13819>.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CORONAVÍRUS BRASIL. PAINEL DE CASOS DE DOENÇA PELO CORONAVÍRUS 2021 (COVID-19) NO BRASIL [Internet]. 2021 [cited 2021 Jan 11]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/https://covid.saude.gov.br/>.
3. Cimerman S, Chebabo A, Cunha CAD, Rodríguez-Morales AJ. Deep impact of COVID-19 in the healthcare of Latin America: the case of Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2020 Mar-Apr;24(2):93–95. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.04.005>.
4. Castro MC, Resende De Carvalho L, Chin T, Kahn R, França GVA, Macário EM, et al. Demand for hospitalization services for COVID-19 patients in Brazil. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047662>.

5. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):2049–2055. <https://doi.org/10.1056/NEJMs02005114>.
6. Fonseca GA, Normando PG, Loureiro LVM, Rodrigues REF, Oliveira VA, Melo MDT, et al. Reduction in the Number of Procedures and Hospitalizations and Increase in Cancer Mortality During the COVID-19 Pandemic in Brazil. *JCO Glob Oncol*. 2021 Jan;7:4–9. <https://doi.org/10.1200/JGO.20.00471>.
7. 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 Oct 23;46(6):e20200398. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200398>.
8. Normando PG, Araujo-Filho JA, Fonseca GA, Rodrigues REF, Oliveira VA, Hajjar LA, et al. Reduction in Hospitalization and Increase in Mortality Due to Cardiovascular Diseases during the COVID-19 Pandemic in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Mar; 116(3):371–380. <https://doi.org/10.36660/abc.20200821>.
9. Toniolo M, Negri F, Antonutti M, Masè M, Facchin D. Unpredictable Fall of Severe Emergent Cardiovascular Diseases Hospital Admissions During the COVID-19 Pandemic: Experience of a Single Large Center in Northern Italy. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jul 7;9(13):e017122. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.017122>.
10. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
11. Huh K, Kim YE, Ji W, Kim DW, Lee EJ, Kim JH, et al. Decrease in hospital admissions for respiratory diseases during the COVID-19 pandemic: a nationwide claims study. *Thorax*. 2021 Sep;76(9):939–941. <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216526>.
12. Ojetti V, Covino M, Brigida M, Petruzzello C, Saviano A, Migneco A, et al. Non-COVID Diseases during the Pandemic: Where Have All Other Emergencies Gone? *Medicina (Kaunas)*. 2020 Oct 1;56(10):512. <https://doi.org/10.3390/medicina56100512>.
13. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. DOU nº 98. 2016 May 24;44–6. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>.
14. The ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526–2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
15. Satia I, Cusack R, Greene JM, O'Byrne PM, Killian KJ, Johnston N. Prevalence and contribution of respiratory viruses in the community to rates of emergency department visits and hospitalizations with respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *PLoS One*. 2020 Feb 6;15(2):e0228544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228544>.
16. Zwaans WA, Mallia P, van Winden ME, Rohde GG. The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease—a systematic review. *J Clin Virol*. 2014 Oct;61(2):181–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.06.025>.
17. Chan KPF, Ma TF, Kwok WC, Leung JKC, Chiang KY, Ho JCM, et al. Significant reduction in hospital admissions for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong during coronavirus disease 2019 pandemic. *Respir Med*. 2020 Sep;171:106085. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106085>.
18. Lau VI, Dhanoa S, Cheema H, Lewis K, Geeraert P, Lu D, et al. Non-COVID outcomes associated with the coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic effects study (COPES): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Jun 24;17(6):e0269871. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269871>.



Antifibróticos em pacientes com fibrose pulmonar idiopática candidatos a transplante de pulmão e submetidos a reabilitação pulmonar

Monica Pruss Pereira¹, Gisele Branchini¹, Fernanda Bordignon Nunes¹,
Stephan Altmayer², Guilherme Moreira Hetzel³, Iveth Romero¹,
Adalberto Sperb Rubin², Juliessa Florian⁴, Douglas Zaione Nascimento^{1,4},
Guilherme Watte^{1,2}

1. Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Serviço de Pneumologia, Pavilhão Pereira Filho, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Serviço de Transplante Pulmonar, Pavilhão Pereira Filho, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 5 julho 2022.

Aprovado: 16 novembro 2022.

Trabalho realizado na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Investigar o impacto da reabilitação pulmonar (RP) em desfechos funcionais e na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) em lista de espera para transplante de pulmão e em tratamento com antifibróticos (AF). **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo com pacientes consecutivos com FPI em tratamento com pirfenidona ou nintedanibe (grupo AF) submetidos a RP entre janeiro de 2018 e março de 2020. O grupo AF e o grupo controle (pacientes com FPI que não estavam em tratamento com AF) participaram de um programa de RP com 36 sessões ao longo de 12 semanas. Após o término do programa, os participantes foram avaliados quanto à distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) e à QVRS. A DTC6 e a QVRS pré e pós-RP foram comparadas intra e intergrupos. **Resultados:** Não houve diferença significativa entre os grupos AF e controle quanto às características basais, incluindo idade, limitação do fluxo aéreo, comorbidades e necessidade de oxigênio. O grupo AF apresentou um aumento significativo da DTC6 após 12 semanas de RP (tamanho do efeito: 0,77; $p < 0,05$); esse aumento também foi significativo na comparação intergrupos (tamanho do efeito: 0,55; $p < 0,05$). O grupo AF apresentou melhora significativa no componente físico da QVRS após 12 semanas (tamanho do efeito: 0,30; $p < 0,05$). **Conclusões:** Em pacientes com FPI submetidos a RP, a melhora na DTC6 e no componente físico da QVRS parece ser maior naqueles que estejam recebendo tratamento com AF do que naqueles que não o estejam.

Descritores: Fibrose pulmonar idiopática; Transplante de pulmão; Reabilitação.

INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença pulmonar progressiva e irreversível que atualmente é a segunda indicação mais comum de transplante de pulmão em todo o mundo.⁽¹⁾ O prognóstico da FPI é ruim, com média de expectativa de vida de 2-5 anos após o diagnóstico. O curso da FPI é irreversível, e a maioria dos pacientes apresenta episódios de exacerbação pulmonar aguda, sendo necessárias hospitalizações recorrentes para suporte respiratório e controle dos sintomas em muitos casos.⁽²⁾ Além disso, a hipóxia progressiva e o comprometimento da tolerância ao exercício levam à redução da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).⁽³⁾

Há atualmente dois antifibróticos (AF) que sabidamente retardam a progressão da FPI, reduzem o declínio da CVF e diminuem a mortalidade por qualquer causa: a pirfenidona e o nintedanibe.^(4,5) No entanto, esses AF não melhoram a dispneia, a tolerância ao exercício ou a QVRS.⁽⁶⁾ Por outro lado, sabe-se que a reabilitação pulmonar (RP) melhora significativamente esses desfechos funcionais (e

a QVRS) e, por isso, ainda é um componente central no manejo da FPI.⁽⁷⁻⁹⁾ Embora a maioria dos estudos tenha mostrado que os AF não têm impacto significativo nos desfechos funcionais, ainda não se investigou a fundo, particularmente no Brasil, se a resposta funcional à RP em pacientes tratados com AF é melhor que naqueles que não estejam recebendo esse tipo de tratamento.

O objetivo do presente estudo foi investigar o impacto da RP em desfechos funcionais e na QVRS em pacientes com FPI em lista de espera para transplante de pulmão e em tratamento com AF.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo realizado em um centro de referência para transplante de pulmão em Porto Alegre (RS). Foram incluídos no estudo pacientes consecutivos que receberam diagnóstico de FPI e foram submetidos a RP entre janeiro de 2018 e março de 2020 enquanto estavam em lista de espera para transplante de pulmão. Foram considerados

Endereço para correspondência:

Guilherme Watte. Serviço de Pneumologia, Pavilhão Pereira Filho, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Avenida Independência, 75, CEP 90020-160, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3228-2789. E-mail: g.watte@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

casos aqueles que estivessem usando pirfenidona ou nintedanibe antes do início do programa de RP. Foram considerados controles aqueles que não estivessem em tratamento com AF antes do início do programa de RP. Uma equipe multidisciplinar composta por pneumologistas, radiologistas, patologistas e generalistas discutiu achados de imagem e achados histopatológicos para descartar causas secundárias de doença pulmonar fibrótica. Casos selecionados foram submetidos a biópsia pulmonar cirúrgica. O diagnóstico de FPI baseou-se nos achados da TCAR e da biópsia pulmonar cirúrgica em pacientes selecionados, em conformidade com as diretrizes de 2011 ou 2018 da *American Thoracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Asociación Latinoamericana de Tórax*; as diretrizes de 2018 foram usadas para pacientes com diagnóstico mais recente.^(10,11) Durante o programa de RP, foram coletados dados demográficos, histopatológicos, clínicos e funcionais.

Os pacientes com hipoxemia em repouso clinicamente significativa ($\text{SpO}_2 \leq 88\%$ em repouso) receberam prescrição de oxigenoterapia de longa duração. Os dados foram analisados retrospectivamente a partir dos prontuários médicos dos pacientes, inclusive os dados pré e pós-RP (quando disponíveis). A definição adotada de conclusão do programa de RP foi ter participado de pelo menos 36 sessões⁽¹²⁾ e de todas as avaliações pós-RP, incluindo um teste de caminhada de seis minutos (TC6) e um questionário de QVRS.^(13,14) Este estudo foi aprovado pelo conselho de revisão institucional (Protocolo n. 04453412.7.0000.5335) com dispensa de consentimento.

O programa de RP consistiu em consultas médicas com a equipe de RP a cada dois meses e incluiu avaliação psiquiátrica, orientação nutricional, assistência social e palestras educacionais mensais.⁽¹²⁾ O componente de treinamento físico do programa foi administrado por dois fisioterapeutas, com três sessões por semana, num total de 36 sessões. Durante o treinamento físico, os pacientes realizaram um aquecimento inicial e, em seguida, fortalecimento muscular e exercícios aeróbicos. O aquecimento consistiu em exercícios respiratórios (ciclo respiratório) e elevação dos braços. O fortalecimento muscular baseou-se em exercícios de braços e pernas realizados com carga inicial de 30% do teste de uma repetição máxima, com uma série de dez repetições por exercício. A carga foi aumentada em 0,5 kg a cada sete sessões, dependendo da tolerância ao exercício.⁽¹²⁾ Os exercícios aeróbicos foram realizados em esteira a 70% da velocidade atingida no TC6; a velocidade foi aumentada progressivamente a cada 6 min, num total de 30 min de exercício. A velocidade foi aumentada em 0,3 km/h a cada sete sessões. Os exercícios foram interrompidos nos casos de dispneia ou fadiga dos membros inferiores (pontuação > 4 na escala modificada de Borg) ou de $\text{SpO}_2 = 92\%$. Nos casos de $\text{SpO}_2 < 92\%$, a intensidade do exercício foi reduzida e o fluxo de oxigênio foi aumentado na tentativa de manter o esforço do exercício e incentivar os pacientes a tolerar a dispneia. No fim de cada

sessão, os pacientes realizaram alongamentos de todos os principais grupos musculares envolvidos. Durante a RP, todos os pacientes receberam oxigenoterapia contínua conforme a prescrição e foram constantemente monitorados por meio de oximetria de pulso para que a SpO_2 se mantivesse $\geq 92\%$. A escala modificada de Borg foi usada para avaliar a dispneia e o desconforto nos membros inferiores.

Os prontuários médicos dos pacientes foram analisados em busca de informações a respeito de tratamento com pirfenidona ou nintedanibe antes do programa de RP, e os pacientes que estivessem usando qualquer um desses medicamentos antes do início do programa de RP foram incluídos no grupo AF. A dose mínima de pirfenidona foi de 267 mg (2 comprimidos) três vezes por dia, e a de nintedanibe foi de 100 mg duas vezes por dia. Os pacientes cujo tratamento com AF havia sido interrompido 12 semanas antes do início do programa de RP foram incluídos no grupo controle.⁽¹⁵⁾

Os testes de função pulmonar foram realizados em conformidade com os procedimentos técnicos e critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*.^(16,17) Todos os testes de função pulmonar foram realizados em nosso laboratório de função pulmonar, certificado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Além de administrar os testes de função pulmonar, os mesmos fisioterapeutas aplicaram o TC6, em conformidade com as recomendações da *American Thoracic Society*,⁽¹³⁾ e o *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36)*,⁽¹⁴⁾ para avaliar a QVRS.

Nosso desfecho primário foi avaliar o impacto da RP em desfechos funcionais e na QVRS por meio do TC6 e do SF-36, respectivamente. A distância percorrida no TC6 (DTC6) e a QVRS pré e pós-RP foram comparadas intra e intergrupos, sendo que a DTC6 e a QVRS pós-RP foram comparadas entre os grupos AF e controle. Os dados foram apresentados em forma de frequências absolutas e relativas, média $\pm$ desvio padrão (intervalo de confiança de 95%) ou mediana (intervalo interquartil). A distribuição normal dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. As proporções foram comparadas por meio do teste do qui-quadrado (no caso das variáveis categóricas) e do teste t de Student (no caso das variáveis contínuas). No caso das diferenças dentro de um mesmo grupo, o tamanho do efeito foi calculado em conformidade com Cohen,⁽¹⁸⁾ dividindo-se a diferença entre os valores médios na linha de base e no acompanhamento pelo desvio padrão combinado de ambos os valores. No caso das diferenças entre grupos, o tamanho do efeito foi calculado em conformidade com Carlson & Smith,⁽¹⁹⁾ usando-se o desvio padrão pré-teste combinado para ponderar as diferenças das médias pré-pós.⁽²⁰⁾ O tamanho do efeito foi classificado em pequeno (0,2), médio (0,5) e grande (0,8). Um valor de p bilateral = 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas por

meio do programa *Stata*, versão 15 (*StataCorp LP*, College Station, TX, EUA).

RESULTADOS

Foram incluídos no presente estudo 32 pacientes com FPI. Destes, 16 fizeram parte do grupo AF e 16, do grupo controle. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, tinha 60 anos de idade ou mais, apresentava histórico de tabagismo (26-30 anos de tabagismo) e recebia oxigenoterapia de longa duração (Tabela 1). Não houve diferenças entre os grupos AF e controle quanto ao VEF_1 , à CVF ou à relação VEF_1/CVF (Tabela 1). Não houve diferença significativa entre os grupos AF e controle quanto à DTC6 no início do estudo.

As Tabelas 2 e 3 resumem os efeitos da RP na DTC6 e na QVRS nos grupos AF e controle. Embora não tenha mudado significativamente no grupo controle após 12 semanas, a DTC6 aumentou no grupo AF (tamanho do efeito: 0,77; $p < 0,05$). Houve uma diferença significativa na DTC6 pré e pós-RP entre os dois grupos (tamanho do efeito: 0,554; $p < 0,05$). Os outros parâmetros medidos durante o TC6 (frequência cardíaca, saturação de oxigênio, dispneia e desconforto nos membros inferiores) não foram significativamente diferentes após 12 semanas quando comparados intra ou intergrupos.

No que tange ao SF-36, quase todos os componentes físicos e mentais melhoraram entre os grupos e dentro do grupo AF antes e depois do programa de RP. No grupo AF, observou-se uma melhoria do componente físico após o programa de RP (tamanho do efeito: 0,30; $p < 0,05$); no grupo controle, porém, não se observou essa melhoria. No entanto, não foi significativa a diferença entre os grupos quanto ao componente físico.

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da RP em desfechos funcionais e na QVRS em pacientes com FPI em lista de espera para transplante de pulmão e em tratamento com AF em comparação com aqueles que não estivessem recebendo tratamento com AF. Observamos que aqueles que estavam recebendo tratamento com AF apresentaram melhoria significativa da DTC6 após 36 sessões (12 semanas) de RP nas comparações intra e intergrupos, além de melhoria significativa da capacidade funcional, avaliado pelo SF-36, na comparação intragrupo.

Um programa de RP inclui treinamento para melhorar a força muscular, treinamento aeróbico para melhorar a resistência e ações voltadas para a educação dos pacientes, com uma equipe multidisciplinar composta por generalistas, fisioterapeutas, nutricionistas e psicólogos.^(7,21) Dentre os efeitos da RP estão o aumento da tolerância ao exercício, a diminuição da dispneia, o aumento da duração do exercício, o aumento da DTC6 e, consequentemente, a melhora da QVRS.^(9,12,22) A RP é segura, com baixo risco de eventos adversos em pacientes com FPI, e a duração recomendada é de 12 semanas em centros especializados.⁽²³⁾

A dispneia é um dos sintomas predominantes em pacientes com FPI e piora a QVRS quando é acompanhada de fraqueza muscular, contribuindo assim para um quadro de depressão.⁽²⁴⁾ Pacientes hipoxêmicos com doença avançada podem ter grande necessidade de oxigênio para realizar treinamento aeróbico, e a oxigenoterapia em repouso ou durante o exercício é essencial para melhorar a dispneia, que pode ser minimizada por meio de RP.^(25,26) Neste estudo, embora não tenha havido nenhuma mudança significativa nem na SAO_2 nem na dispneia avaliada pela

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

Variável	Grupo controle (n = 16)	Grupo AF (n = 16)	Valor de p
Sexo masculino	13 (81,3)	12 (75,0)	1,000
Idade, anos	60 ± 9	63 ± 5	0,373
IMC, kg/m ²	25,9 ± 1,42	27,8 ± 4,54	0,113
VEF_1 , L	1,70 ± 0,46	1,68 ± 0,40	0,919
VEF_1 , % do previsto	55 ± 13	55 ± 14	0,953
CVF, L	1,98 ± 0,64	1,93 ± 0,54	0,818
CVF, % do previsto	51 ± 14	49 ± 14	0,694
Relação VEF_1/CVF	0,87 ± 0,08	0,88 ± 0,08	0,785
DL_{CO} , % do previsto	39 ± 11	37 ± 5	0,591
PSAP, mmHg	45,5 ± 11,5	45,0 ± 14,9	0,919
DTC6, m	429 ± 104	358 ± 100	0,164
Hipertensão	7 (43,8)	4 (25,0)	0,458
Diabetes mellitus	2 (12,5)	2 (12,5)	1,000
Osteopenia	4 (25,0)	1 (6,3)	0,333
Doença isquêmica do coração	5 (31,3)	3 (18,8)	0,685
Ex-fumante	11 (68,8)	8 (50,0)	0,473
Tabagismo, anos	26 [18-31]	30 [5-37]	0,817
Oxigenoterapia de longa duração	12 (85,7)	13 (81,3)	1,000
Fluxo de oxigênio, L/min	5,00 ± 1,96	4,81 ± 1,42	0,765

^aDados apresentados em forma de n (%), média ± dp ou mediana [IIQ]. AF: antifibróticos; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; e DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos.

Tabela 2. Efeitos da reabilitação pulmonar em parâmetros medidos durante o teste de caminhada de seis minutos.^a

Desfecho	RP	Média ± dp		Comparação intragrupo dos valores pré e pós-RP	Comparação intergrupos dos valores pré e pós-RP
		Pré-RP	Pós-RP	Diferença média (IC95%); Tamanho do efeito ^{b,c,d} *	Diferença média (IC95%); Tamanho do efeito ^{b,c,d} *
Teste de caminhada de seis minutos					
DTC6, m	GC	429 ± 104	448 ± 107	18 (-17 a 55); 0,18	59 (11 a 105); 0,554**
	AF	358 ± 100	435 ± 99	77 (43 a 111); 0,77**	
FC pós-RP, bpm	GC	120 ± 26	132 ± 22	12 (1 a 24); 0,49	2 (-16 a 18); 0,087
	AF	115 ± 18	129 ± 21	14 (1 a 27); 0,71	
SpO ₂ pós-RP, %	GC	76 ± 6	76 ± 8	0 (-2,0 a 0,4); 0,00	-1,0 (-7,3 a 5,6); 0,110
	AF	81 ± 11	80 ± 7	-1,0 (-2,7 a 1,1); 0,10	
Dispneia pós-RP, pontuação na escala modificada de Borg	GC	5 ± 3	4 ± 2	-1,0 (-2,0 a 2,8); 0,32	0,0 (-2,0 a 2,5); 0,000
	AF	5 ± 3	4 ± 1	-1,0 (-2,7 a 1,0); 0,44	
Desconforto nos membros inferiores pós-RP, pontuação na escala modificada de Borg	GC	2 ± 2	2 ± 2	0,0 (0,0 a 0,0); 0,00	0,0 (0,0 a 0,0); 0,000
	AF	2 ± 2	2 ± 2	0,0 (0,0 a 0,0); 0,00	

^aDados apresentados em forma de média ± dp ou diferença média (IC95%). RP: reabilitação pulmonar; GC: grupo controle; e AF: grupo antifibróticos. ^bNo caso das diferenças dentro de um mesmo grupo, o tamanho do efeito foi calculado em conformidade com Cohen,⁽¹⁸⁾ dividindo-se a diferença entre os valores médios na linha de base e no acompanhamento pelo desvio padrão combinado de ambos os valores. No caso das diferenças entre grupos, o tamanho do efeito foi calculado em conformidade com Carlson & Smith,⁽¹⁹⁾ usando-se o desvio padrão pré-teste combinado para ponderar as diferenças das médias pré-pós.⁽²⁰⁾ **p < 0,05.

Tabela 3. Efeitos da reabilitação pulmonar na qualidade de vida relacionada à saúde.^a

Desfecho	RP	Média ± dp		Comparação intragrupo dos valores pré e pós-RP	Comparação intergrupos dos valores pré e pós-RP
		Pré-RP	Pós-RP	Diferença média (IC95%); Tamanho do efeito ^{b,c,d} *	Diferença média (IC95%); Tamanho do efeito ^{b,c,d} *
SF-36					
Resumo do componente físico	GC	33 ± 14	36 ± 17	3 (–5 a 10); 0,19	3 (–6 a 12); 0,134
	AF	36 ± 15	41 ± 18	6 (0 a 12); 0,30**	
Resumo do componente mental	GC	54 ± 18	61 ± 19	7(–3 a 18); 0,37	–4 (–19 a 10); 0,154
	AF	56 ± 20	60 ± 27	3 (–8 a 15); 0,16	

^aDados apresentados em forma de média ± dp ou diferença média (IC95%). RP: reabilitação pulmonar; GC, grupo controle; AF: grupo antifibróticos; e SF-36: *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*. ^bNo caso das diferenças dentro de um mesmo grupo, o tamanho do efeito foi calculado em conformidade com Cohen,⁽¹⁸⁾ dividindo-se a diferença entre os valores médios na linha de base e no acompanhamento pelo desvio padrão combinado de ambos os valores. No caso das diferenças entre grupos, o tamanho do efeito foi calculado em conformidade com Carlson & Smith,⁽¹⁹⁾ usando-se o desvio padrão pré-teste combinado para ponderar as diferenças das médias pré-pós.⁽²⁰⁾ **p < 0,05.

escala modificada de Borg, os participantes do estudo relataram melhoria significativa do componente físico da QVRS avaliado pelo SF-36, que é um substituto para melhor desempenho físico ao término de 36 sessões de RP.

Apesar dos efeitos positivos dos AF na função pulmonar e na sobrevida, sabe-se que esses medicamentos não melhoram nem a QVRS nem a dispneia. Por isso, a RP tornou-se um importante adjuvante no manejo de pacientes com FPI, particularmente daqueles em lista de espera para transplante de pulmão. No entanto, faltam estudos que investiguem se AF podem ter um efeito adjuvante em parâmetros funcionais e, consequentemente, na QVRS quando usados em conjunto com RP, já que tanto AF como a RP retardam a

progressão da doença. Assim, nossos achados sugerem que o uso de AF pode aumentar os efeitos benéficos da RP em desfechos funcionais nesses pacientes. Uma explicação para isso é que pacientes que não estejam em tratamento com AF apresentam um declínio mais rápido da função pulmonar e, portanto, beneficiam-se menos da RP do que aqueles que estejam recebendo tratamento com AF.

Nosso estudo tem limitações. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo realizado em um único centro, com uma amostra pequena. Isso limita a generalização de nossos resultados e pode ter influenciado algumas das diferenças entre os grupos. Em segundo lugar, trata-se de um estudo observacional retrospectivo, e não de um ensaio de intervenção controlado por placebo, com todas

as limitações inerentes a esse tipo de delineamento. Portanto, potenciais variáveis de confusão, inclusive o efeito placebo, podem ter contribuído para a melhoria aqui observada, embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto às características demográficas basais. Além disso, nossos dados refletem pragmaticamente a prática clínica do mundo real e devem ser interpretados como tal.

Neste estudo observacional retrospectivo realizado em um centro de referência para transplante de pulmão no Brasil, achados exploratórios sugerem que AF apresentam relação com melhoria da DTC6 após 36 sessões de RP. Além disso, o grupo de pacientes que estavam em tratamento com AF durante o programa

de RP relatou uma mudança positiva do componente físico da QVRS após 12 semanas de RP.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MMPP, GB, SA e GW: conceituação; metodologia; investigação; curadoria de dados; redação do manuscrito. JF, DZN, ASR, GMH, FBN e IR: investigação; curadoria de dados; redação do manuscrito; revisão e edição do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D Jr., Hsich E, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(10):1042-1055. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.001>
- Baddini-Martinez J, Baldi BG, Costa CH, Jezler S, Lima MS, Rufino R. Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2015;41(5):454-466. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000152>
- Janssen K, Rosielle D, Wang Q, Kim HJ. The impact of palliative care on quality of life, anxiety, and depression in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized controlled pilot study. *Respir Res*. 2020;21(1):2. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1266-9>
- Petrnak T, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Moua T. Impact of Antifibrotic Therapy on Mortality and Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2021;160(5):1751-1763. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.049>
- Maher TM, Strek ME. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. *Respir Res*. 2019;20(1):205. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1161-4>
- Graney BA, Lee JS. Impact of novel antifibrotic therapy on patient outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: patient selection and perspectives. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018;9:321-328. <https://doi.org/10.2147/PROM.S144425>
- Downman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD006322. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006322.pub4>
- Florian J, Watte G, Teixeira PJZ, Altmayer S, Schio SM, Sanchez LB, et al. Pulmonary rehabilitation improves survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing lung transplantation. *Sci Rep*. 2019;9(1):9347. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45828-2>
- Hanada M, Kasawara KT, Mathur S, Rozenberg D, Kozu R, Hassan SA, et al. Aerobic and breathing exercises improve dyspnea, exercise capacity and quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis patients: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2020;12(3):1041-1055. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.27>
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>
- da Fontoura FF, Berton DC, Watte G, Florian J, Schio SM, Camargo JJP, et al. Pulmonary Rehabilitation in Patients With Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis Referred for Lung Transplantation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38(2):131-134. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000315>
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 May 15;193(10):1185]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-117. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
- Campolina AG, Ciconelli RM. SF-36 and the development of new assessment tools for quality of life [Article in Portuguese]. *Acta Reumatol Port*. 2008;33(2):127-133.
- Leuschner G, Stocker F, Veit T, Kneidinger N, Winter H, Schramm R, et al. Outcome of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis with previous anti-fibrotic therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2017;S1053-2498(17)31886-7. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.002>
- Pereira CAC, Baddini-Martinez JA, Baldi BG, Jezler SFO, Rubin AS, Alves RLR, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):e20180414. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180414>
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
- McGraw K, Wong S. A Common Language Effect Size Statistic. *Psychol Bull*. 1992;111:361-365. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.111.2.361>
- Carlson KD, Schmidt FL. Impact of experimental design on effect size: Findings from the research literature on training. *J Appl Psychol*. 1999;84(6):851-862. <https://doi.org/10.1037/0021-9010.84.6.851>
- Morris SB. Estimating Effect Sizes From Pretest-Posttest-Control Group Designs. *Organ Res Methods*. 2008;11(2):364-386. <https://doi.org/10.1177/1094428106291059>
- Hoffman M, Chaves G, Ribeiro-Samora GA, Britto RR, Parreira VF. Effects of pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates: a systematic review. *BMJ Open*. 2017;7(2):e013445. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013445>
- Yu X, Li X, Wang L, Liu R, Xie Y, Li S, et al. Pulmonary Rehabilitation for Exercise Tolerance and Quality of Life in IPF Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8498603. <https://doi.org/10.1155/2019/8498603>
- Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 1;192(5):644. Dosage error in article text]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3-e19. <https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1063ST>
- Caminati A, Lonati C, Cassandro R, Elia D, Pelosi G, Torre O, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: an underestimated issue. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190044. <https://doi.org/10.1183/16000617.0044-2019>
- Downman LM, McDonald CF, Hill CJ, Lee AL, Barker K, Boote C, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72(7):610-619. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208638>
- Wickerson L, Brooks D, Reid WD, Singer LG, Granton J, Mathur S. Exertional Oxygen Requirements During Exercise Training in Advanced Interstitial Lung Disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38(6):419-424. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000338>



Assistência ao paciente em centros de fibrose cística: análise do mundo real no Brasil

Elenara da Fonseca Andrade Procianoy^{1,2}, Norberto Ludwig Neto^{2,3}, Antônio Fernando Ribeiro^{2,4}

1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística – GBEFC – São Paulo (SP) Brasil.
3. Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis (SC) Brasil.
4. Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.

Recebido: 23 agosto 2022.

Aprovado: 31 outubro 2022.

Trabalho realizado no Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística – GBEFC – São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características dos centros de tratamento de fibrose cística (CTFC) no Brasil. **Métodos:** Entre maio e setembro de 2021, um questionário foi enviado aos coordenadores de todos os 51 CTFC registrados. **Resultados:** A taxa de resposta foi de 100%. O Sudeste do Brasil é a região onde está a maioria dos CTFC do país (21 centros; 41%), seguida pelas regiões Sul e Nordeste (11 centros cada; 21,5%), Centro-Oeste (6; 12%) e Norte (2; 4%). No total, 4.371 pacientes com fibrose cística (FC) foram atendidos no Brasil durante o período do estudo, variando de 7 a 240 pacientes por centro (média de 86 pacientes/centro; mediana de 75 pacientes/centro); 2.197 pacientes (50%) foram atendidos em centros da região Sudeste, particularmente no estado de São Paulo (33%), e os demais receberam atendimento nas regiões Sul (1.014 pacientes, 23%), Nordeste (665 pacientes, 15%), Centro-Oeste (354 pacientes, 8%) e Norte (141 pacientes, 4%). Do total de CTFC, 47 (92%) relataram que a equipe multidisciplinar estava incompleta; em 4 centros (8%), as equipes multidisciplinares careciam de membros essenciais; 6 centros (12%) careciam de fisioterapeuta; 5 (10%) careciam de dietista; 17 (33%) careciam de cuidados ambulatoriais de enfermagem; 13 (25%) careciam de serviços ambulatoriais de assistência social; 14 (27%) careciam de psicólogo e 32 (63%) careciam de farmacêutico clínico. Sete CTFC (14%) nas regiões Norte e Nordeste relataram que a qualidade da triagem neonatal de FC era ruim. Todos os centros relataram dificuldades de acesso a medicamentos para FC. **Conclusões:** Os CTFC brasileiros enfrentam múltiplos problemas: pessoal inadequado, infraestrutura inadequada, testes inadequados e fornecimento inadequado de medicamentos. Há uma necessidade urgente de regulamentar a implantação de centros de referência em FC e de uma rede adequada para o diagnóstico e acompanhamento de pacientes com FC com base nas recomendações para o tratamento ideal da doença.

Descritores: Fibrose cística; Triagem neonatal; Qualidade de vida; Doenças genéticas inatas; Pneumopatias.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética multissistêmica de curso crônico e progressivo que afeta principalmente os sistemas respiratório e digestivo; o principal motivo pelo qual a expectativa de vida dos pacientes é baixa é a insuficiência respiratória decorrente da doença pulmonar.⁽¹⁾ O diagnóstico cada vez mais precoce, atualmente feito principalmente por meio da triagem neonatal, e a maior eficácia do tratamento realizado em centros especializados em FC estão relacionados com melhoria da qualidade de vida e aumento da sobrevida em pacientes com FC.⁽²⁾ Novos medicamentos cujo objetivo é corrigir a disfunção da *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR, proteína reguladora de condutância transmembrana em fibrose cística) são conhecidos como moduladores da CFTR e prometem resultados ainda melhores.⁽¹⁻⁷⁾ Em virtude da complexidade da FC, a assistência ao paciente envolve diversas especialidades médicas.

A assistência especializada de rotina em centros de tratamento de FC (CTFC) está relacionada com melhor qualidade de vida, melhor estado nutricional e maior sobrevida em pacientes com FC. Em conformidade com modelos internacionais, os pacientes com FC acompanhados nos CTFC são atendidos por uma equipe multidisciplinar, o que permite tratamentos mais abrangentes e eficazes.⁽¹⁻⁷⁾ A equipe multidisciplinar deve ser suficientemente treinada e composta por profissionais de saúde que cuidam dos diversos aspectos clínicos da FC em crianças, adolescentes e adultos. Além disso, a equipe multidisciplinar deve ensinar os pacientes a realizar a higiene brônquica corretamente e orientá-los a respeito do desempenho pulmonar, da nutrição adequada e dos cuidados necessários para o uso de todos os medicamentos, cateteres e dispositivos. A equipe também deve cuidar dos aspectos emocionais e sociais da FC de forma padronizada.^(2,7) Além da equipe multidisciplinar, é preciso que haja nos CTFC uma infraestrutura adequada de atendimento e uma equipe

Endereço para correspondência:

Elenara da Fonseca Andrade Procianoy. Avenida Carlos Gomes, 1111/1201, CEP 90480-004, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 3331-4693. E-mail: efaprocianoy@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística.

treinada para atender às necessidades referentes ao diagnóstico, acompanhamento e tratamento da FC.⁽⁷⁾

No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal de 2001 incluiu triagem de FC em todos os recém-nascidos a partir da fase III da implantação. O Programa estipula que os pacientes que recebam diagnóstico de FC devem ser tratados no Sistema Único de Saúde (SUS), o sistema público de saúde nacional financiado por impostos federais e operado pelos governos estaduais e municipais, em um ambulatório multidisciplinar especializado em FC ou em um CTFC que possa oferecer aconselhamento, monitoramento e tratamento adequados ao paciente e também contar com uma rede de serviços complementares.⁽⁸⁾ Deve estar disponível uma rede hospitalar de apoio com UTI pediátrica e de adultos, pronto-socorro e unidades de internação. O fluxo de atendimento ao paciente deve seguir protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT) atualizados para o tratamento da FC.⁽⁸⁾ No entanto, o Ministério da Saúde do Brasil não fornece uma definição clara, bem estabelecida e atualizada da composição e qualificação dos CTFC nem qualquer tipo de padronização para a prestação de cuidados de saúde. Na verdade, os governos estaduais são responsáveis pela acreditação dos CTFC no SUS, e os próprios CTFC são responsáveis pela organização dos serviços e equipes.

Há vários CTFC no Brasil. No entanto, desconhecemos suas características e limitações no que tange ao pessoal, infraestrutura e acesso a exames e medicamentos. Na presente análise, buscamos compreender e descrever criticamente a situação dos CTFC brasileiros para propor ações de adaptação e padronização desses centros de modo a padronizar a assistência prestada em todo o país.

MÉTODOS

Os dados foram fornecidos pelos coordenadores de todos os CTFC registrados no Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) e em associações de pacientes com FC. O GBEFC é uma associação não governamental sem fins lucrativos composta por diversos profissionais de saúde especializados no diagnóstico e tratamento da FC. Os objetivos do GBEFC são disseminar o conhecimento a respeito da FC no Brasil, auxiliando os profissionais de saúde no diagnóstico da doença; estimular o interesse de profissionais de saúde, hospitais e órgãos públicos e privados pela FC, a fim de produzir maior conhecimento científico por meio da participação em congressos e do envolvimento em pesquisas; e discutir, elaborar e atualizar os PCDT para a FC no Brasil.

Todos os coordenadores dos CTFC receberam por e-mail ou mensagem instantânea no celular um questionário com perguntas a respeito do seguinte: 1) total de pacientes com FC no CTFC; 2) endereço do CTFC; 3) especialidade médica do coordenador e idade dos pacientes atendidos; 4) se a infraestrutura do centro é adequada (caso não seja, explique por que não é); 5) se fazem parte da equipe médica os

seguintes especialistas: pneumologista pediátrico, gastroenterologista pediátrico, pneumologista de adultos e gastroenterologista de adultos; 6) se estão envolvidos no atendimento multidisciplinar os seguintes especialistas: fisioterapeuta, dietista, enfermeiro, assistente social, psicólogo, farmacêutico clínico e educador físico; 7) se o CTFC está vinculado a algum programa de triagem neonatal de FC; 8) se a qualidade da triagem neonatal de FC no CTFC é considerada muito boa, boa ou ruim (caso seja ruim, justifique); 9) se o teste genético para FC está disponível no CTFC; 10) se o teste do suor está disponível para o diagnóstico de FC; 11) qual técnica é usada para realizar o teste do suor (condutividade, Gibson-Cooke ou titulação coulométrica); 12) se há alguma reclamação a respeito do teste do suor (caso haja alguma, explique); 13) se o CTFC tem acesso aos seguintes medicamentos: pancrelipase, dornase alfa e tobramicina inalatória; 14) se há alguma reclamação a respeito de medicamentos para FC (caso haja alguma, explique). O questionário foi enviado entre maio e setembro de 2021. Todos os dados foram inseridos em uma planilha do programa Microsoft Excel para serem processados e analisados.

Como a maioria dos dados é qualitativa, foi realizada uma análise descritiva com frequências absolutas e relativas. Os dados quantitativos foram expressos em forma de média e/ou mediana.

RESULTADOS

No total, 51 CTFC no Brasil preencheram os critérios de inclusão, e todos os coordenadores desses centros preencheram o questionário. Dos coordenadores, 48 (94%) são pneumologistas pediátricos ou de adultos e 3 (6%) são gastroenterologistas pediátricos. Em cinco estados (Acre, Amapá, Roraima, Rondônia e Tocantins), todos na região Norte, não há nenhum CTFC que tenha preenchido os critérios de inclusão. Nos demais estados brasileiros, há pelo menos 1 CTFC por estado. O Sudeste do Brasil é a região onde está a maioria dos CTFC (21 centros, 41%), seguida das regiões Sul (11 centros, 21,5%), Nordeste (11 centros, 21,5%), Centro-Oeste (6 centros, 12%) e Norte (2 centros, 4%). Dos 51 CTFC brasileiros que preencheram os critérios de inclusão, 40 (78%) estão em capitais estaduais, ao passo que 11 (22%) estão em grandes cidades do interior; quase todos os CTFC são afiliados a hospitais universitários. Trinta e quatro CTFC (67%) atendem mais de 50 pacientes, ao passo que 17 (33%) atendem menos de 50 pacientes (Tabela 1).

Vinte e um CTFC (41%) oferecem atendimento exclusivamente pediátrico; entretanto, a definição de idade pediátrica varia: de 0-12 anos, 0-14 anos ou 0-18 anos. Dezenove CTFC (37%) atendem crianças e adultos, ao passo que 11 (22%) atendem apenas pacientes adultos. Os CTFC para pacientes adultos estão nos estados do Ceará, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina, bem como no Distrito Federal.

Durante o período do estudo, 4.371 pacientes foram atendidos nos 51 CTFC. O número de pacientes atendidos

Tabela 1. Características dos centros de tratamento de fibrose cística no Brasil (N = 51) entre maio e setembro de 2021.^{a,b}

Tipo de centro de tratamento de fibrose cística			
Centro pediátrico		21 (41)	
Centro pediátrico/adulto		19 (37)	
Centro adulto		11 (22)	
Região	Centro/paciente	Centro por estado/paciente por estado	
Norte	2 (4)/141 (4)	Acre	-/-
		Amapá	-/-
		Amazonas	1/9
		Tocantins	-/-
		Roraima	-/-
		Rondônia	-/-
		Pará	1/132
Nordeste	11 (21,5)/665 (15)	Alagoas	1/38
		Bahia	2/220
		Ceará	2/121
		Maranhão	1/25
		Paraíba	1/20
		Pernambuco	1/120
		Piauí	1/30
		Rio Grande do Norte	1/37
		Sergipe	1/54
		Brasília	2/138
Centro-Oeste	6 (12)/354 (8)	Goiás	2/116
		Mato Grosso	1/51
		Mato Grosso do Sul	1/49
		Espírito Santo	2/135
		Minas Gerais	6/560
Sudeste	21 (41)/2.197 (50)	Rio de Janeiro	3/289
		São Paulo	10/1.213
		Paraná	3/372
		Rio Grande do Sul	4/416
Sul	11 (21,5)/1.014 (23)	Santa Catarina	4/226

^aValores expressos em forma de n (%) ou n/n. ^bTotal de pacientes = 4.371.

em cada centro variou bastante: 7-240 pacientes (média de 86 pacientes/centro; mediana de 75 pacientes/centro). Metade dos pacientes (2.197 pacientes) foi atendida em centros na região Sudeste, particularmente no estado de São Paulo, onde 33% (1.213) dos pacientes brasileiros com FC receberam atendimento, sendo o restante atendido nas regiões Sul (1.014 pacientes, 23%), Nordeste (665 pacientes, 15%), Centro-Oeste (354 pacientes, 8%) e Norte (141 pacientes, 4%). Com base nas estimativas de densidade populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística em julho de 2020,⁽⁹⁾ a distribuição dos pacientes com FC é proporcional ao número de indivíduos nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Norte. No entanto, na região Sul, há maior densidade de pacientes com FC (23% do total de pacientes brasileiros com FC) e menor densidade populacional (14% da população brasileira), ao passo que na região Nordeste há menor densidade de pacientes com FC (15% do total de pacientes brasileiros com FC) e maior densidade populacional (27% da população brasileira). Além disso, 3 centros oferecem somente atendimento ambulatorial e são

altamente dependentes das características locais do SUS para hospitalizar pacientes, se necessário.

Todos os CTFC já enfrentaram dificuldades. Houve muitas reclamações a respeito da infraestrutura dos centros, incluindo (em ordem de frequência) a falta de salas para atendimento adequado, falta de locais para a segregação de pacientes, falta de leitos hospitalares para internação, assistência inadequada a pacientes adultos (prestada por equipes pediátricas em ambulatorios pediátricos), falta de um programa de transição da pediatria para a assistência ao paciente adulto, demora na realização de exames e falta de exames básicos, tais como a dosagem da elastase fecal para a determinação de insuficiência pancreática e testes de função pulmonar (espirometria), entre outros (Quadro 1).

Em todos os CTFC, a equipe médica que prestava atendimento ambulatorial compartilhado contava com pelo menos um pneumologista pediátrico e/ou de adultos, mas apenas 29 (57%) contavam com um gastroenterologista para atendimento ambulatorial simultâneo. Três centros relataram que o número

Quadro 1. Principais problemas relatados nos centros de tratamento de fibrose cística no Brasil, 2021.

- falta de salas para atendimento adequado
- falta de locais para segregação de pacientes
- falta de leitos hospitalares para internação
- assistência inadequada a pacientes adultos (prestada por equipes pediátricas em ambulatórios pediátricos)
- falta de um programa de transição da pediatria para a assistência ao paciente adulto
- demora na realização de exames
- falta de exames básicos, tais como dosagem da elastase fecal para determinar insuficiência pancreática e testes de função pulmonar (espirometria) para avaliar a evolução da doença pulmonar
- número insuficiente de médicos para atender à demanda de pacientes
- acesso limitado a outras especialidades médicas
- equipe multidisciplinar incompleta
- membros da equipe multidisciplinar compartilhados com outros serviços
- membros da equipe multidisciplinar substituídos ou designados para outras funções
- triagem neonatal irregular em alguns estados
- teste do suor não coberto pelo sistema público de saúde brasileiro para pacientes com mais de dois anos de idade
- alto custo de insumos para a coleta e análise de cloreto no suor
- falta de pessoal treinado para realizar o teste do suor
- fornecimento irregular de medicamentos, com escassez frequente e distribuição ineficiente

de médicos era insuficiente para atender à demanda de pacientes. Uma reclamação comum foi o acesso limitado a outras especialidades médicas (tais como endocrinologia, psiquiatria e reumatologia), restritas a processos de referência e contrarreferência entre instituições ou entre serviços dentro da mesma instituição.

Quarenta e sete CTFC (92%) relataram que contavam com uma equipe multidisciplinar, mas a equipe geralmente estava incompleta; em 4 CTFC (8%), as equipes multidisciplinares careciam de membros essenciais. Seis centros (12%) careciam de fisioterapeuta, 5 (10%) careciam de dietista, 17 (33%) careciam de cuidados ambulatoriais de enfermagem, 13 (25%) careciam de serviços ambulatoriais de assistência social, 14 (27%) careciam de psicólogo e 32 (63%) careciam de farmacêutico clínico. Apenas 1 centro contava com um educador físico no ambulatório. Além de uma equipe incompleta, todos os coordenadores relataram que os membros da equipe multidisciplinar eram compartilhados com outros serviços ou frequentemente substituídos e designados para outras funções. Durante a pandemia de COVID-19, o desvio de profissionais de saúde, especialmente pneumologistas de adultos e fisioterapeutas, para atender pacientes com COVID-19 foi um fator agravante que teve grande impacto no atendimento de adultos com FC.

Todos os CTFC pediátricos relataram que estavam vinculados a centros de triagem neonatal de FC. No entanto, não temos informações a respeito da triagem neonatal nos estados da região Norte nos quais não há um CTFC. Sete CTFC (14%) nas regiões Norte e Nordeste relataram que a qualidade da triagem neonatal de FC era ruim, com atraso significativo na coleta da segunda amostra para o teste de tripsinogênio imunorreativo e na comunicação dos resultados dos testes de triagem, além de irregularidades na realização/qualidade do teste do suor na triagem. Nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, a qualidade da triagem neonatal de FC foi considerada boa ou muito boa, com problemas

ocasionais relacionados à falta de materiais e/ou pessoal. O teste genético, que deveria complementar o diagnóstico, não estava prontamente disponível em todas as regiões via serviços de saúde do SUS.

Em cada estado, pelo menos um laboratório é acreditado para realizar o teste do suor, sendo muitas vezes vinculado ao centro de referência em triagem neonatal, mas não necessariamente ao CTFC. No entanto, o SUS subsidia o teste do suor apenas para pacientes de até 2 anos de idade. A técnica utilizada para coletar e medir o cloreto no suor variou de centro para centro: 2 centros empregavam medidas de condutividade, 5 centros empregavam a titulação manual (método de Gibson-Cooke), e os demais centros eram afiliados a laboratórios que empregavam a titulação coulométrica. As principais reclamações a respeito do teste do suor foram a falta de cobertura do SUS para pacientes com idade > 2 anos, o alto custo dos insumos para a coleta e medição do cloreto do suor, a falta de insumos e a falta de pessoal treinado.

Todos os CTFC relataram que tinham acesso aos medicamentos listados nos PCDT de 2017 para a FC no Brasil,⁽¹⁰⁾ isto é, pancrelipase, dornase alfa e tobramicina inalatória. No entanto, todos os centros reclamaram do fornecimento irregular de medicamentos, com escassez frequente e distribuição ineficiente. Vários coordenadores relataram que a falta de adesão do paciente ao tratamento poderia estar relacionada ao fornecimento irregular de medicamentos.

DISCUSSÃO

Esta breve análise da situação dos CTFC brasileiros revela as diferentes realidades enfrentadas pelos pacientes com FC em todo o país e a presença de dificuldades em 100% dos CTFC. A padronização da assistência nos CTFC pode ser um desafio em um país de dimensões continentais como o Brasil, com uma população cultural e socialmente diversa, recursos financeiros limitados e considerável variabilidade das

políticas públicas de saúde nos diferentes estados e municípios. Sem recursos adequados, os CTFC correm o risco de oferecer assistência fragmentada, não abrangente, não padronizada e ineficaz, aumentando assim o ônus financeiro sobre nosso sistema de saúde. Devemos, portanto, estabelecer prioridades e sugerir melhorias.

Todos os 51 CTFC brasileiros registrados no GBEFC e espalhados pelo país se empenham em seguir as recomendações para oferecer aos pacientes com FC assistência multidisciplinar padronizada. No entanto, há problemas crônicos em todos os centros: há poucos médicos para muitos pacientes; os centros carecem de especialistas e especialidades médicas, o que torna as equipes multidisciplinares incompletas; os membros da equipe são compartilhados com outros serviços e são frequentemente designados para outras funções; a qualificação e treinamento dos profissionais de saúde variam consideravelmente. Além disso, apenas alguns centros estão habilitados a atender pacientes adultos; a maioria dos centros está nas capitais estaduais, e os pacientes precisam percorrer longas distâncias; a infraestrutura dos CTFC é seriamente inadequada; os centros carecem de salas para atendimento adequado; a triagem neonatal não é realizada regularmente; o teste do suor é frequentemente interrompido, e há atraso no diagnóstico; os centros carecem de exames para avaliar a evolução da doença e de leitos hospitalares para a internação de pacientes. Em suma, os profissionais de saúde se esforçam para fornecer cuidados adequados, e os pacientes brasileiros com FC têm dificuldade em obter acesso a um tratamento eficaz.

Os pacientes estão distribuídos de forma heterogênea nos CTFC brasileiros, com muitos pacientes nas regiões Sudeste e Sul (68%) e poucos na região Norte (4%). Essa distribuição corrobora a incidência variável de FC previamente relatada no Brasil,⁽¹¹⁾ sabidamente relacionada a características étnicas regionais e à miscigenação decorrente do processo de colonização/imigração no país. Essa grande variabilidade é um desafio para os médicos e gestores de centros especializados, pois cabe às secretarias de saúde de cada estado o planejamento e a distribuição desses centros, que devem estar de acordo com as taxas de nascidos vivos e a incidência de FC no estado a fim de garantir um fluxo operacional adequado para facilitar o acesso ao usuário e a cobertura assistencial, reduzindo custos desnecessários e/ou o uso inadequado dos recursos existentes. No entanto, apesar da publicação de alguns de nossos dados e de dados provenientes do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), os resultados da triagem neonatal são mal divulgados no âmbito nacional/estadual.

Os CTFC brasileiros enfrentam um amplo espectro de problemas, que vão desde grandes centros com muitos pacientes, mas com equipe insuficiente para atender à demanda, até pequenos centros com poucos pacientes e muitas dificuldades de implantação da assistência multidisciplinar. Um melhor planejamento da distribuição dos pacientes nos CTFC poderia levar a

melhor assistência ao paciente e melhor organização das equipes, eliminando a necessidade de deslocamento dos pacientes por longas distâncias. Atualmente, 78% dos CTFC estão nas capitais estaduais, ao passo que os demais centros estão nas principais cidades do interior, muitas vezes afiliados a faculdades de medicina. Segundo dados do relatório anual de 2018 do REBRAFC, 43 pacientes registrados nasceram nos estados da região Norte nos quais não há nenhum CTFC.⁽¹²⁾ Esses pacientes provavelmente estão sendo atendidos em outros estados ou se mudaram para outra cidade para receber tratamento.

As equipes brasileiras de assistência aos pacientes com FC muitas vezes estão incompletas, e os membros das equipes são frequentemente substituídos, o que afeta negativamente a qualidade do atendimento. Esses profissionais de saúde não têm um contrato específico para atender pacientes com FC e muitas vezes precisam assumir múltiplos papéis. As instituições não têm incentivos financeiros para apoiar a implantação dos CTFC, o que revela pouco interesse em manter grandes equipes capacitadas para cuidar exclusivamente de pacientes com FC. Além disso, a falta de recursos específicos dificulta a disponibilidade não apenas de exames complementares mais caros, especialmente o teste do suor, mas também de simples testes de função pulmonar e dosagem da elastase fecal para a determinação de insuficiência pancreática.

Apesar das dificuldades, o Brasil como um todo tem um número crescente de pacientes com FC chegando à idade adulta (cerca de 25% dos pacientes têm mais de 18 anos), e o diagnóstico cada vez mais precoce está relacionado com a triagem neonatal. Segundo dados do relatório anual de 2018 do REBRAFC, 1.406 casos foram diagnosticados por meio da triagem neonatal desde 2009, representando quase 60% de todos os novos diagnósticos.⁽¹²⁾ No entanto, a qualidade do processo de triagem neonatal e confirmação diagnóstica infelizmente ainda é inadequada e altamente variável. Em alguns estados, há demora na comunicação dos resultados dos testes de triagem e, consequentemente, na confirmação do diagnóstico, o que é incompatível com todo o investimento no diagnóstico precoce. Portanto, é fundamental identificar as dificuldades e organizar melhor os serviços. Melhorar a interação entre os serviços de triagem de FC e os CTFC pode facilitar esse processo.

A realização do teste do suor é outro ponto crítico. Como se trata de um teste caro que envolve uma técnica complexa, a disponibilidade é muito limitada e há problemas no tocante à qualidade. A reformulação das políticas de financiamento do teste do suor é de suma importância.

Todos os centros relataram o fornecimento irregular de medicamentos, com escassez frequente e distribuição ineficiente, inclusive dos medicamentos incluídos nos PCDT de 2017 para a FC no Brasil. O acesso a outros medicamentos, vitaminas, suplementos, dispositivos, oxigênio e outros recursos necessários aos pacientes com FC é ainda mais problemático, o que

Quadro 2. Características exigidas dos centros de referência em fibrose cística, de acordo com o Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística.

1. Uma equipe multidisciplinar de profissionais de saúde especializados em FC:
 - a. Pneumologista pediátrico e/ou de adultos e gastroenterologista pediátrico e/ou de adultos
 - b. Fisioterapeuta
 - c. Dietista
 - d. Enfermeiro
 - e. Psicólogo
 - f. Farmacêutico clínico
 - g. Assistente social
 - i. A equipe deve ser treinada e qualificada para atender pacientes com FC.
 - ii. Recomenda-se que a proporção entre médicos assistentes e pacientes seja de 1:50.
 - iii. A carga horária recomendada para cada profissional de saúde deve ser a seguinte: médico coordenador: 96 h/semana; pneumologista: 120 h/semana; gastroenterologista: 48 h/semana; fisioterapeuta: 240 h/semana; dietista: 96 h/semana; enfermeiro: 240 h/semana; psicólogo: 96 h/semana; farmacêutico: 72 h/semana; assistente social: 96 h/semana.
 - iv. Uma equipe de assistência à saúde de adultos deve estar disponível quando o número de pacientes com idade > 18 anos no centro for > 20.
 - v. As consultas devem ser oferecidas aos pacientes a cada 2-3 meses.
 - vi. A equipe multidisciplinar deve ser apoiada por meio de treinamento e desenvolvimento profissional contínuo.
2. Acesso a outras especialidades médicas, tais como genética, endocrinologia, psiquiatria, reumatologia, cirurgia pediátrica, cirurgia torácica, nefrologia, otorrinolaringologia, manejo especializado da dor e cuidados paliativos
3. As instalações devem ser adequadas em virtude da possibilidade de contaminação/infecção cruzada entre pacientes e devem ter um número suficiente de salas para permitir a segregação adequada dos pacientes.
4. Laboratórios próprios/afiliados para a realização de testes diagnósticos auxiliares:
 1. Dosagem de cloreto no suor em conformidade com documentos internacionais de referência⁽¹⁴⁾
 2. Sequenciamento do gene regulador de condutância transmembrana em fibrose cística (CFTR)
5. Atendimento de emergência disponível 24 horas por dia
6. Disponibilidade de leitos hospitalares de apoio para internações
7. Acesso a:
 1. Testes de função pulmonar
 2. Um laboratório de microbiologia com experiência e recursos para identificar patógenos tipicamente associados à FC
 3. Radiografia de tórax, TC, angiografia pulmonar, ultrassonografia abdominal e densitometria óssea
 4. Teste da elastase pancreática fecal
 5. Laboratório de patologia clínica capaz de realizar exames de rotina
8. Endoscopia respiratória (broncoscopia flexível) e digestiva

FC: fibrose cística.

afeta substancialmente a adesão ao tratamento. Os novos PCDT para a FC no Brasil,⁽¹³⁾ mais abrangentes e completos, incluem o ivacaftor, um dos novos moduladores da CFTR, que pode ser útil. No entanto, ainda é necessário melhorar os processos administrativos e organizacionais nos estados e suas respectivas farmácias públicas.

Cada CTFC deve ter o compromisso de prestar assistência de alta qualidade, humanizada, integral e bem coordenada, visando à apreensão de toda a complexidade da FC. A implantação de centros integrados, qualificados e bem equipados pode resultar em economia considerável para o SUS, especialmente em comparação com a prestação de assistência fragmentada e não integral. Poucos estados brasileiros têm políticas públicas consolidadas a respeito da FC. Na maioria dos estados, há enormes dificuldades para regularizar os serviços de FC junto aos gestores e secretarias de saúde em virtude da falta de documentos que descrevam adequadamente as condições necessárias para a implantação desses serviços. Há uma grande necessidade de regulamentar a implantação de centros de referência em FC no Brasil e de estabelecer uma rede de centros devidamente

treinados e qualificados para confirmar o diagnóstico de FC e acompanhar os pacientes com FC com base em recomendações estabelecidas de tratamento. Portanto, o GBEFC recomenda que os centros brasileiros de referência em FC sejam constituídos de acordo com as características descritas no Quadro 2.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos os coordenadores dos CTFC, que contribuíram com informações para esta análise.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

EFAP foi responsável pela coleta de dados. Todos os autores contribuíram igualmente para a concepção e desenho do estudo; a análise e interpretação dos dados; a análise estatística e a redação e revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. 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)
2. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Fowleraker J, Havermans T, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S3-S22. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.009>
3. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H; Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2005;4(1):7-26. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2004.12.002>
4. Castellani C, Conway S, Smyth AR, Stern M, Elborn JS. Standards of Care for Cystic Fibrosis ten years later. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S1-S2. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.008>
5. Stern M, Bertrand DP, Bignamini E, Corey M, Dembski B, Goss CH, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Quality Management in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S43-S59. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.011>
6. Mogayzel PJ Jr, Dunitz J, Marrow LC, Hazle LA. Improving chronic care delivery and outcomes: the impact of the cystic fibrosis Care Center Network. *BMJ Qual Saf*. 2014;23 Suppl 1:i3-i8. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2013-002363>
7. thanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-245. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>
8. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2001 [updated 2001 Jun 6; cited 2022 Jun 1]. Portaria Conjunta Nº 14, de 24 de Agosto de 2021. Portaria no. 822, de 6 de junho de 2001. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html
9. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; c2021 [cited 2021 Jul 21]. População 2001. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao.html>
10. Conselho de Secretarias Municipais de Saúde (COSEMSRN) [homepage on the Internet]. Natal: COSEMSRN; [updated 2017 Aug 15; cited 2022 Jun 01] Portaria conjunta no. 08, de 15 de agosto de 2017. Aprova os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da Fibrose Cística - Manifestações Pulmonares e Insuficiência Pancreática. Available from: <http://www.cosemsrn.org.br/wp-content/uploads/2017/09/portconj8.pdf>
11. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2008;7(1):15-22. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.03.006>
12. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) [homepage on the Internet]. GBEFC; c2020 [cited 2022 Jun 1] Registro Brasileiro de Fibrose Cística. Relatório Anual de 2018. [Adobe Acrobat document, 68p.]. Available from: http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2018.pdf
13. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2021 [cited 2021 Dec 29]. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>
14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Sweat testing: specimen collection and quantitative chloride analysis. CLSI Guideline C34. 4th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.



Prevalência de experimentação e uso atual de narguilé e cigarros eletrônicos e os fatores associados entre estudantes de medicina: estudo multicêntrico no Brasil

Stella Regina Martins¹, Alberto José de Araújo (*in memoriam*)²,
Fernando C Wehrmeister³, Beatriz Martins Freitas⁴, Rafaela Giunti Basso⁵,
Alfredo Nicodemos Cruz Santana^{6,7}, Ubiratan de Paula Santos¹

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Comissão de Combate ao Tabagismo, Associação Médica Brasileira, São Paulo (SP) Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil.
4. Curso de Medicina, Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.
5. Internal Medicine Residency Program, Southeast Health, Dothan (AL) USA.
6. Hospital Regional da Asa Norte, Escola Superior de Ciências da Saúde, Brasília, Brasília (DF) Brasil.
7. Núcleo Avançado de Tórax, Hospital Sirio-Libanês, Brasília (DF) Brasil.

Recebido: 23 novembro 2021.

Aprovado: 16 novembro 2022.

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

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência de experimentação e uso atual de narguilé e cigarros eletrônicos e os fatores associados entre estudantes de medicina. **Métodos:** Estudo transversal multicêntrico com uma amostra de conveniência de estudantes de faculdades de medicina da maioria das regiões geográficas brasileiras. Informações sobre experimentação e uso atual de cigarros convencionais, narguilé e cigarros eletrônicos; crenças e atitudes em relação aos produtos do tabaco; religiosidade; e dados demográficos foram coletados por meio de um questionário on-line estruturado. Utilizou-se estatística descritiva e regressão logística para analisar a associação desses fatores. **Resultados:** Nossa amostra foi composta por 700 indivíduos de quatro regiões brasileiras. As prevalências de experimentação e uso atual de cigarros, narguilé e cigarros eletrônicos foram, respectivamente, de 39,1% e 7,9%; 42,6% e 11,4%; e 13,1% e 2,3%. A experimentação de narguilé foi maior entre aqueles que tinham irmãos (OR ajustada = 2,64; IC95%: 1,24-5,61) ou amigos (OR ajustada = 2,33; IC95%: 1,63-3,31) fumantes. O mesmo ocorreu em relação à experimentação de cigarros eletrônicos: irmãos (OR ajustada = 2,76; IC95%: 1,17-6,50) e amigos (OR ajustada = 2,47; IC95%: 1,45-4,22). Curiosidade e aroma/sabor foram os principais motivos para o uso de narguilé e a experimentação de cigarros eletrônicos. Embora 93% dos respondentes tenham aprendido sobre os danos do tabagismo à saúde nas aulas da faculdade de medicina, 51,4% relataram já ter experimentado pelo menos um desses produtos do tabaco. A maioria dos respondentes que relataram sentir a presença de Deus/Espírito Santo em suas vidas nunca experimentou narguilé (59,2%) ou cigarros eletrônicos (55,3%). **Conclusões:** Há uma alta prevalência de experimentação de produtos do tabaco entre estudantes de medicina cujos irmãos ou amigos fumam, apesar de terem conhecimento sobre os malefícios do tabagismo.

Descritores: Educação médica; Conhecimentos, atitudes e práticas em saúde; Sistemas eletrônicos de liberação de nicotina; Cachimbos de água; Religião.

INTRODUÇÃO

O tabagismo está associado a 8 milhões de mortes por ano, sendo a principal causa de morte evitável no mundo.⁽¹⁾ Adolescentes são atraídos diariamente a experimentar novos produtos como narguilé e cigarros eletrônicos, que são importantes fatores de risco para o início do tabagismo.^(2,3)

No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, revelou um aumento significativo na prevalência de fumantes de narguilé, de 0,6% em 2013 para 2,4% em 2019 em pessoas entre 18 e 24 anos de idade, e de 0,01% em 2013 para 0,1% em 2019 naqueles $\geq$ 25 anos de idade.^(4,5)

Em relação ao uso de cigarros eletrônicos com nicotina entre brasileiros $\geq$ 15 anos de idade, a prevalência foi de 0,6% em 2019, sendo ainda mais prevalente em

moradores de grandes centros e entre jovens com maior renda.⁽⁵⁾ O uso desses produtos, que podem ou não incluir nicotina, uma potente substância psicoativa, leva a sérios problemas de saúde.

Muitos jovens optam pelo uso do narguilé com produtos sem tabaco, mas com essências herbáceas, repletas de aditivos agradáveis e atrativos como aromas e sabores diversos, por acreditarem que são menos nocivos à saúde. No entanto, sabe-se que, com exceção da nicotina, as concentrações de alcatrão, monóxido de carbono, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, formaldeído, acetaldeído e outros são semelhantes às do narguilé quando usado com tabaco.⁽⁶⁾

O súbito aumento do uso de cigarros eletrônicos é uma grande ameaça às políticas públicas de controle do tabagismo, principalmente entre os jovens, pois muitos deles são não fumantes que experimentam o produto

Endereço para correspondência:

Stella Martins. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44, Cerqueira César, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 26615191. E-mail: stellamartins@uol.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

como tendência e posteriormente desenvolvem dependência da nicotina. Aproximadamente 40% dos estudantes americanos do ensino médio usam cigarro eletrônico ≥ 20 dias por mês, e quase um quarto deles o faz diariamente.⁽⁷⁾ Sabe-se que só a presença de propilenoglicol e glicerol, principais substâncias para a formação de aerossóis, já causa danos à saúde dos usuários.⁽⁸⁾

O Brasil possui poucos dados sobre o uso desses produtos, principalmente entre estudantes de medicina. Este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência, crenças, atitudes, motivos e religiosidade relacionados à experimentação e uso de narguilé e cigarros eletrônicos entre estudantes de medicina residentes em diferentes regiões do Brasil e comparar as variáveis quanto a sexo, idade, etnia, região e renda.

MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa on-line realizada com estudantes de medicina por meio de uma amostra de conveniência de 11 faculdades de medicina localizadas nas cinco regiões geográficas do Brasil. Em todas as regiões, duas universidades de referência foram convidadas a participar, exceto na região Sudeste, onde foram convidadas três instituições. As universidades foram inicialmente contatadas por meio de carta convite para avaliar se teriam interesse em participar do estudo. Apenas as universidades que aceitaram participar foram incluídas no estudo, e a pesquisa foi conduzida por um professor da universidade participante. Os estudantes foram convidados a participar pelo ponto focal durante aulas e por e-mail enviado pela secretaria da universidade. Os estudantes tiveram acesso a todas as informações relacionadas à pesquisa, à carta convite, ao termo de consentimento livre e esclarecido e ao questionário por meio do link <http://trabalhosmed.wix.com/pesquisacigarro>.

As informações coletadas no questionário eram relacionadas a dados demográficos e socioeconômicos e à experimentação e uso de produtos fumígenos, como cigarros convencionais, narguilé e cigarros eletrônicos. Também foram incluídas perguntas sobre atitudes, crenças e motivos para a experimentação ou uso desses produtos. Essas perguntas foram aplicadas em um grupo piloto antes do início do estudo e refletiram bem o que queríamos investigar. Não houve validação externa, pois nosso objetivo era estudar a prevalência e o perfil dos experimentadores e usuários de cigarros convencionais, narguilé e cigarros eletrônicos.

O questionário era composto por perguntas da *Global Adult Tobacco Survey*⁽⁹⁾ e outras pesquisas publicadas sobre critérios de dependência, atitudes, crenças e religiosidade em relação ao narguilé, cigarros eletrônicos e módulos adicionais.^(10,11)

Neste estudo, os desfechos foram experimentação e uso atual de cigarros, narguilé e cigarros eletrônicos. Perguntou-se aos indivíduos sobre a experimentação (sim ou não) de cada produto. Foram considerados tabagistas os indivíduos que relataram ter fumado $\geq$

100 cigarros ao longo da vida e continuavam fumando na época da pesquisa.⁽¹²⁾ Para narguilé e cigarros eletrônicos, considerou-se qualquer experimentação durante a vida.

As variáveis estudadas foram sexo (masculino/feminino); cor da pele, categorizada em branca e não branca (preta, parda e amarela); faixa etária (15-19, 20-24 e 25-29 anos); renda familiar (1-5, 6-10, 11-19 e ≥ 20 salários mínimos no Brasil na época); região do país onde a instituição está localizada (Sul, Sudeste, Centro-Oeste, Norte e Nordeste); tipo de instituição (pública ou privada); semestre atual na faculdade de medicina (1^o-2^o, 3^o-6^o e 7^o-12^o semestre); fumantes próximos ao respondente (sim ou não), incluindo amigos, pais e irmãos; e duas outras perguntas: "Você teve alguma aula sobre o tabagismo e seus malefícios na faculdade de medicina?" (sim ou não); e "Algum profissional de saúde já lhe perguntou se você fuma?" (sim ou não). Além disso, àqueles que relataram já ter usado ou experimentado narguilé e cigarros eletrônicos, perguntou-se o motivo (sim ou não), sendo as alternativas aroma/sabor, relaxamento, prazer, curiosidade, pertencimento social e seguimento de tendências. Em relação aos cigarros eletrônicos, também foi perguntado aos respondentes se a experimentação estava relacionada à redução do consumo de cigarros convencionais ou cessação do tabagismo. A vivência da religiosidade também foi estudada em relação a estar ou não associada ao consumo de produtos do tabaco.

Para a análise estatística, foram calculados os percentuais de cada um dos desfechos para a população total e por características da amostra. Foram também utilizados modelos de regressão logística bruta e ajustada para verificar possíveis fatores associados a cada desfecho. O modelo ajustado incluiu todas as variáveis. Além disso, a co-ocorrência de experimentação dos três produtos do tabaco foi descrita utilizando diagramas de Venn. Considerou-se co-ocorrência a experimentação de ≥ 2 produtos de tabaco concomitantemente. Todas as análises foram realizadas por meio do programa Stata, versão 17.1 (Stata Corp LP, College Station, TX, EUA).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Medicina da Universidade de São Paulo (Protocolo CAAE n. 58935616.1.1001.0065).

RESULTADOS

A pesquisa esteve disponível on-line entre março de 2016 e janeiro de 2018. A amostra total foi composta por 700 estudantes de medicina de nove faculdades de medicina brasileiras de quatro das cinco regiões do país. Apesar de terem sido convidadas e terem aceitado participar do estudo, não foram obtidas respostas de duas faculdades de medicina da região Nordeste. O número de participantes variou muito entre as instituições, sendo muito baixo em algumas (Tabela S1).

A Tabela 1 mostra as características da amostra bem como a prevalência dos desfechos de experimentação e

uso atual de cigarros convencionais, narguilé e cigarros eletrônicos. Mais da metade da amostra era do sexo feminino, se autodeclarou branca, estava na faixa etária de 20 a 24 anos e residia na região Sudeste.

A experimentação e uso de cigarros tradicionais e narguilé foram menores no sexo feminino do que no masculino, enquanto a experimentação e uso de cigarros eletrônicos foram semelhantes em ambos

Tabela 1. Características da amostra e prevalência de experimentação e uso atual de cigarros convencionais, narguilé e cigarros eletrônicos (N = 700).

Variáveis	Amostra n (%)	Experimentação (%)			Uso atual (%)		
		Cigarros	Narguilé	Cigarros eletrônicos	Cigarros	Narguilé	Cigarros eletrônicos
Sexo		p = 0,003	p = 0,055	p = 0,001	p < 0,001	p = 0,188	p = 0,960
Masculino	302 (43,1)	45,4	46,7	17,9	12,6	13,3	2,3
Feminino	398 (56,9)	34,4	39,5	9,6	4,3	10,1	2,3
Cor da pele		p = 0,002	p < 0,001	p = 0,001	p = 0,122	p = 0,096	p = 0,146
Branca	554 (79,1)	42,1	46,2	15,3	8,7	12,5	2,7
Não branca	146 (20,9)	28,1	28,8	4,8	4,8	7,5	0,7
Faixa etária, anos		p < 0,001	p = 0,005	p = 0,822	p = 0,260	p = 0,733	p = 0,003
15-19	78 (11,1)	25,6	28,2	15,4	3,9	14,1	7,7
20-24	461 (65,9)	37,3	42,3	12,8	7,9	11,1	1,7
25-29	161 (23,0)	50,9	50,3	13,0	9,9	11,2	1,2
Renda familiar, salários mínimos		p = 0,110	p < 0,001	p = 0,068	p = 0,209	p = 0,001	p = 0,359
1-5	168 (24,0)	32,1	29,2	7,1	7,7	4,8	1,2
6-10	187 (26,7)	38,0	41,2	14,4	4,8	8,6	2,1
11-19	200 (28,6)	42,5	48,0	15,0	8,5	15,0	2,0
≥ 20	145 (20,7)	44,1	52,4	15,9	11,0	17,9	4,1
Região geográfica		p = 0,006	p < 0,001	p = 0,033	p = 0,008	p = 0,033	p = 0,456
Sul	32 (4,6)	37,5	40,6	15,6	12,5	6,3	3,1
Sudeste	375 (53,6)	44,8	50,1	14,9	10,7	12,3	2,9
Centro-Oeste	142 (20,3)	35,2	50,0	15,5	4,2	16,2	2,1
Norte	151 (21,6)	29,1	17,2	6,0	3,3	6,0	0,7
Tipo de instituição		p = 0,006	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,006	p = 0,006	p = 0,051
Pública	569 (81,3)	36,7	38,5	10,9	6,5	9,8	1,8
Privada	131 (18,7)	49,6	60,3	22,9	13,7	18,3	4,6
Período do curso de medicina, semestre		p = 0,767	p = 0,028	p = 0,721	p = 0,038	p = 0,153	p = 0,683
7°-12°	279 (39,9)	37,6	44,1	14,0	9,7	13,3	1,8
3°-6°	278 (39,7)	40,7	46,0	11,9	4,7	11,9	2,9
1°-2°	143 (20,4)	39,2	32,9	14,0	10,5	7,0	2,1
Tem amigo/amiga fumante		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,002	p = 0,027
Não	322 (46,0)	30,1	30,1	7,8	2,8	7,5	0,9
Sim	378 (54,0)	46,8	53,2	17,7	12,2	14,8	3,4
Tem pai/mãe fumante		p = 0,002	p = 0,001	p = 0,227	p = 0,076	p = 0,029	p = 0,449
Não	613 (87,6)	37,0	40,1	12,6	7,2	10,4	2,5
Sim	87 (12,4)	54,0	59,8	17,2	12,6	18,4	1,2
Tem irmão/irmã fumante		p = 0,014	p = 0,003	p = 0,022	p = 0,003	p = 0,023	p = 0,237
Não	660 (94,3)	38,0	41,2	12,4	7,1	10,8	2,1
Sim	40 (5,7)	57,5	65,0	25,0	20,0	22,5	5,0
Conhecimento dos malefícios do tabagismo, adquirido nas aulas da faculdade de medicina		p = 0,581	p = 0,733	p = 0,806	p = 0,308	p = 0,852	p = 0,267
Não	49 (7,0)	42,9	44,9	14,3	4,1	12,2	0,0
Sim	651 (93,0)	38,9	42,4	13,1	8,1	11,4	2,5
Algum profissional de saúde já lhe perguntou se você fuma		p = 0,146	p = 0,001	p = 0,041	p < 0,001	p = 0,091	p = 0,605
Não	351 (50,1)	36,5	36,5	10,5	4,3	9,4	2,0
Sim	349 (49,9)	41,7	48,7	15,8	11,5	13,5	2,6
Total	700 (100)	39,1	42,6	13,1	7,9	11,4	2,3

os sexos. Mais de 90% dos participantes relataram ter aprendido sobre os danos à saúde causados pelo tabagismo nas aulas da faculdade de medicina. A mais de 50% dos respondentes nunca foi perguntado por nenhum profissional de saúde se eram fumantes ou não (Tabela 1).

Em relação à experimentação de produtos do tabaco, 39,1% usaram cigarros convencionais, 42,6%, narguilé, e 13,1%, cigarros eletrônicos. Quanto ao uso atual de cigarros convencionais, narguilé e cigarros eletrônicos, as prevalências foram de 7,9%, 11,4% e 2,3%, respectivamente (Tabela 1).

A média de idade de experimentação de cigarros e narguilé foi de 16,9 anos, enquanto a de experimentação de cigarros eletrônicos foi de 20,1 anos. Entre os usuários de narguilé, 86,9% relataram compartilhar a piteira com outros usuários.

A Figura 1 mostra a co-ocorrência de experimentações de cigarros (n = 223), narguilé (n = 237) e cigarros eletrônicos (n = 99). A maioria dos respondentes que experimentaram narguilé também experimentou cigarros convencionais. Embora a prevalência de uso de cigarros eletrônicos tenha sido baixa, a maioria dos usuários de cigarros eletrônicos também relatou uso de narguilé e/ou cigarro convencional (Figura 1).

Os fatores associados à experimentação de cigarros, narguilé e cigarros eletrônicos são apresentados na Tabela 2. No modelo ajustado, sexo feminino ou cor da pele não branca relacionaram-se com menor experimentação de todos os produtos do tabaco (Tabela 2).

A experimentação de cigarros foi maior entre aqueles na faixa etária de 25-29 anos (OR ajustada = 3,22; IC95%: 1,72-6,02) e aqueles cujos irmãos (OR ajustada = 2,18; IC95%: 1,07-4,43), pais (OR ajustada = 2,08; IC95%: 1,27-3,41) ou amigos (OR ajustada = 2,00; IC95%: 1,41-2,82) eram fumantes (Tabela 2).

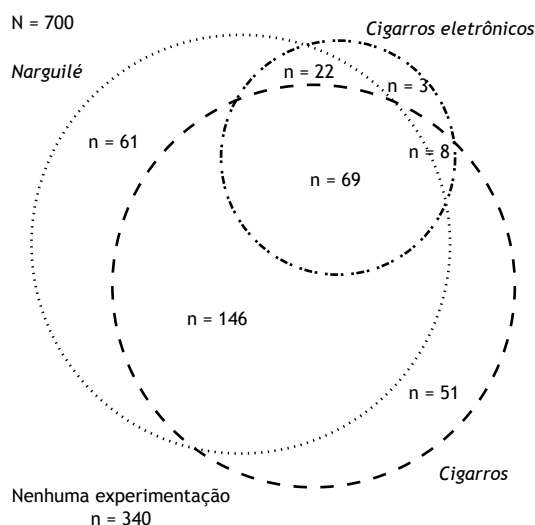


Figura 1. Co-ocorrência de experimentação de cigarros, narguilé e cigarros eletrônicos.

A Tabela 2 mostra que a experimentação de narguilé foi mais de duas vezes maior para aqueles que tinham irmãos (OR ajustada = 2,64; IC95%: 1,24-5,61), amigos (OR ajustada = 2,33; IC95%: 1,63-3,31) ou pais (OR ajustada = 2,25; IC95%: 1,37; 3,77) fumantes.

A experimentação de cigarros eletrônicos foi mais de duas vezes maior para aqueles que tinham irmãos (OR ajustada = 2,76; IC95%: 1,17-6,50) ou amigos (OR ajustada = 2,47; IC95%: 1,45-4,22) fumantes (Tabela 2). A experimentação de cigarros eletrônicos também foi associada a instituições privadas (OR ajustada = 3,83; IC95%: 2,00-7,36).

O uso atual de cigarros e narguilé em relação ao sexo e ter amigos, pais ou irmãos fumantes (Tabela S2) mostra um padrão semelhante ao observado em relação à experimentação desses dois produtos (Tabela 2). Os dois principais motivos para o uso de narguilé e a experimentação de cigarros eletrônicos foram curiosidade e aroma/sabor (Figura 2). Além disso, 13,0% e 26,1% dos experimentadores de cigarros eletrônicos relataram usar o produto na tentativa de reduzir o consumo de cigarros e de parar de fumar, respectivamente (Figura 2). No entanto, aqueles que relataram usar cigarros eletrônicos para parar de fumar cigarros convencionais não conseguiram fazê-lo, já que nenhum deles abandonou nenhum dos dois.

Os experimentadores de narguilé relataram que esse produto é mais prejudicial à saúde (42,6%), mas causa menos dependência (69,1%) que os cigarros convencionais (Tabela 3). Além disso, aqueles que nunca experimentaram cigarros eletrônicos e aqueles que já o fizeram (55,9% e 72,8%, respectivamente) relataram acreditar que os cigarros eletrônicos causam menos dependência que os cigarros convencionais (Tabela 3).

Os aspectos da religiosidade dos experimentadores de narguilé e cigarros eletrônicos e daqueles que nunca experimentaram esses produtos encontram-se na Tabela 4. Houve diferença estatisticamente significativa em todas as variáveis estudadas relacionadas à influência da religiosidade entre aqueles que nunca experimentaram narguilé e os experimentadores. No entanto, essa relação não foi encontrada entre aqueles que nunca experimentaram cigarros eletrônicos e os experimentadores, exceto para o tópico "minha crença religiosa orienta o meu modo de viver" ($p = 0,016$).

Sentir a presença de Deus/Espírito Santo em suas vidas foi mais relatado entre aqueles que nunca experimentaram narguilé e cigarros eletrônicos do que entre os experimentadores (Tabela 4). Além disso, o tópico "minha crença religiosa orienta o meu modo de viver" foi mais relatado entre aqueles que nunca experimentaram narguilé (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo multicêntrico brasileiro com estudantes de medicina a respeito de produtos do tabaco de grande apelo entre os jovens, como o narguilé e os cigarros eletrônicos.

Tabela 2. Experimentação de cigarros convencionais, narguilé e cigarros eletrônicos.

Variáveis	Experimentação					
	Cigarros		Narguilé		Cigarros eletrônicos	
	OR bruta (IC95%)	OR ajustada (IC95%)	OR bruta (IC95%)	OR ajustada (IC95%)	OR bruta (IC95%)	OR ajustada (IC95%)
Sexo	p = 0,003	p < 0,001	p = 0,055	p = 0,001	p = 0,001	p < 0,001
Masculino	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Feminino	0,63 (0,47-0,86)	0,53 (0,38-0,74)	0,74 (0,55-1,01)	0,55 (0,39-0,79)	0,48 (0,31-0,76)	0,32 (0,19; 0,53)
Cor da pele	p = 0,002	p = 0,024	p < 0,001	p = 0,057	p = 0,002	p = 0,008
Branca	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Não branca	0,54 (0,36-0,80)	0,59 (0,38-0,93)	0,47 (0,32-0,70)	0,63 (0,40-1,01)	0,28 (0,13-0,61)	0,31 (0,13; 0,74)
Faixa etária, anos	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,004	p = 0,012	p = 0,831	p = 0,157
15-19	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
20-24	1,73 (1,00-2,97)	1,67 (0,94-2,96)	1,87 (1,10-3,16)	1,53 (0,86-2,75)	0,81 (0,41-1,58)	0,55 (0,26; 1,14)
25-29	3,01 (1,66-5,46)	3,22 (1,72-6,02)	2,58 (1,44-4,61)	2,75 (1,43-5,27)	0,83 (0,38-1,78)	0,57 (0,25; 1,32)
Renda familiar, salários mínimos	p = 0,099	p = 0,391	p < 0,001	p = 0,036	p = 0,026	p = 0,325
1-5	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
6-10	1,29 (0,83-2,00)	1,18 (0,73-1,90)	1,70 (1,09-2,65)	1,34 (0,82-2,21)	2,19 (1,07-4,84)	1,88 (0,87; 4,05)
11-19	1,56 (1,02-2,39)	1,53 (0,96-2,43)	2,24 (1,45-3,46)	1,96 (1,20-3,19)	2,29 (1,13-4,64)	1,82 (0,86; 3,87)
≥ 20	1,66 (1,05-2,64)	1,26 (0,76-2,09)	2,67 (1,68-4,26)	1,74 (1,03-2,93)	2,45 (1,17-5,12)	1,50 (0,68; 3,30)
Região geográfica	p = 0,701	p = 0,891	p = 0,049	p = 0,092	p = 0,134	p = 0,319
Sul	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sudeste	1,35 (0,64-2,85)	1,11 (0,50-2,47)	1,47 (0,71-3,06)	1,07 (0,48-2,39)	0,95 (0,35-2,57)	0,44 (0,15; 1,35)
Centro-Oeste	0,91 (0,41-2,00)	0,94 (0,41-2,17)	1,46 (0,67-3,18)	1,59 (0,69-3,68)	0,99 (0,34-2,85)	1,03 (0,33; 3,24)
Norte	0,69 (0,31-1,52)	0,91 (0,39-2,13)	0,30 (0,13-0,69)	0,42 (0,17-1,02)	0,34 (0,11-1,10)	0,47 (0,13; 1,65)
Tipo de instituição	p = 0,007	p = 0,068	p < 0,001	p = 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Pública	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Privada	1,69 (1,16-2,49)	1,55 (0,97-2,47)	2,43 (1,65-3,58)	2,22 (1,37-3,58)	2,43 (1,49-3,95)	3,83 (2,00; 7,36)
Período do curso de medicina, semestre	p = 0,758	p = 0,683	p = 0,047	p = 0,118	p = 0,783	p = 0,683
7º-12º	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
3º-6º	1,13 (0,81-1,60)	1,17 (0,81-1,68)	1,08 (0,76-1,51)	1,15 (0,79-1,66)	0,83 (0,50-1,36)	0,85 (0,50; 1,44)
1º-2º	1,07 (0,71-1,61)	1,13 (0,72-1,77)	0,62 (0,41-0,95)	0,66 (0,41-1,05)	1,00 (0,56-1,79)	1,10 (0,59; 2,10)
Tem amigo/amiga fumante	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,001
Não	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sim	2,04 (1,49-2,79)	2,00 (1,41-2,82)	2,63 (1,93-3,60)	2,33 (1,63-3,31)	2,56 (1,57-4,16)	2,47 (1,45; 4,22)
Tem pai/mãe fumante	p = 0,003	p = 0,004	p = 0,001	p = 0,002	p = 0,229	p = 0,127
Não	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

Continua...▶

Tabela 2. Experimentação de cigarros convencionais, narguilé e cigarros eletrônicos. (Continuação...)

Variáveis	Experimentação					
	Cigarros		Narguilé		Cigarros eletrônicos	
	OR bruta (IC95%)	OR ajustada (IC95%)	OR bruta (IC95%)	OR ajustada (IC95%)	OR bruta (IC95%)	OR ajustada (IC95%)
Tem irmão/irmã fumante	1,99 (1,27-3,14)	2,08 (1,27-3,41)	2,22 (1,40-3,50)	2,25 (1,37-3,77)	1,45 (0,79-2,66)	1,69 (0,86; 3,33)
	p = 0,017	p = 0,032	p = 0,004	p = 0,011	p = 0,026	p = 0,021
Não	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Conhecimento dos malefícios do tabagismo, adquirido nas aulas da faculdade de medicina	2,20 (1,16-4,21)	2,18 (1,07-4,43)	2,65 (1,36-5,17)	2,64 (1,24-5,61)	2,35 (1,11-4,98)	2,76 (1,17; 6,50)
	p = 0,434	p = 0,291	p = 0,733	p = 0,382	p = 0,806	p = 0,923
Não	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Alguns profissionais de saúde já lhe perguntou se você fuma	0,85 (0,47-1,52)	0,71 (0,37-1,35)	0,90 (0,50-1,62)	0,74 (0,38-1,44)	0,90 (0,39-2,07)	1,05 (0,42; 2,58)
	p = 0,157	p = 0,950	p = 0,002	p = 0,428	p = 0,042	p = 0,560
Não	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sim	1,25 (0,92-1,70)	0,99 (0,71-1,39)	1,65 (1,22-2,24)	1,15 (0,81-1,63)	1,59 (1,02-2,48)	1,16 (0,71; 1,89)

Um dos principais achados deste estudo foi como irmãos, amigos ou pais fumantes influenciaram nossa amostra de estudantes de medicina na experimentação de cigarros, narguilé ou cigarros eletrônicos. As ORs ajustadas para a experimentação de cigarros foram significativamente maiores naqueles estudantes de medicina cujos irmãos, pais ou amigos eram fumantes. Esses resultados corroboram estudos realizados na Arábia Saudita⁽¹³⁾ e no Irã.⁽¹⁴⁾ O mesmo ocorreu com os usuários de narguilé, corroborando um estudo sobre pais fumantes no Irã⁽¹⁴⁾ e um estudo americano sobre o uso de narguilé entre amigos.⁽¹⁵⁾ Em relação à experimentação de cigarros eletrônicos, as ORs ajustadas foram maiores para aqueles que relataram ter irmãos ou amigos fumantes. No que tange ao uso dos três produtos, houve correlação entre ter algum tipo de relacionamento com usuários desses produtos e o comportamento tabágico dos respondentes.⁽¹⁶⁾

Outro resultado importante diz respeito ao conhecimento e crenças dos estudantes de medicina que experimentaram produtos do tabaco. Mais de 42% dos experimentadores de narguilé reconheceram que fumar narguilé seria mais nocivo que fumar cigarros convencionais. Um estudo com estudantes de medicina revelou dados semelhantes, comprovando que eles têm conhecimento sobre os malefícios do uso de narguilé.⁽¹⁷⁾ Foi demonstrado que uma sessão de narguilé fornece níveis de nicotina e monóxido de carbono, respectivamente, até 1,7 e 9,0 vezes superiores aos fornecidos pelo consumo de um cigarro e que o volume de fumaça inalada em uma sessão de narguilé de uma hora pode ser equivalente a inalar o volume de fumaça de 100-200 cigarros.⁽¹⁸⁾ Em relação aos cigarros eletrônicos, nosso estudo mostrou que 72,8% dos experimentadores acreditam que os cigarros eletrônicos causam menos dependência que os cigarros convencionais. A presença de sal de nicotina nos cigarros eletrônicos fornece níveis de nicotina iguais ou superiores aos encontrados em cigarros convencionais, podendo levar à dependência da nicotina.^(19,20) O sal de nicotina surge da adição de ácido benzóico à nicotina de base livre. Geralmente é encontrado em cigarros eletrônicos de quarta geração e causa mais dependência que a nicotina de base livre utilizada nos cigarros convencionais. O pH mais baixo do sal de nicotina reduz a aspereza e o sabor desagradável do tabaco, tornando a experimentação mais fácil para os adolescentes. Dessa forma, os usuários de cigarros eletrônicos podem dar tragadas mais profundas que liberam nicotina mais rapidamente e diretamente para as estruturas do sistema respiratório, como brônquios e alvéolos, resultando em maior absorção.^(21,22) A nicotina impacta o cérebro de forma mais rápida e poderosa levando adolescentes e adultos jovens à dependência da nicotina em um espaço de tempo mais curto.⁽²³⁾ Nessa idade, as áreas do cérebro que começam a sofrer neuroadaptações na presença da nicotina ainda não estão totalmente formadas.⁽²⁴⁾ A disseminação do uso do sal de nicotina é um dos maiores perigos que a saúde pública tem que enfrentar hoje em dia para

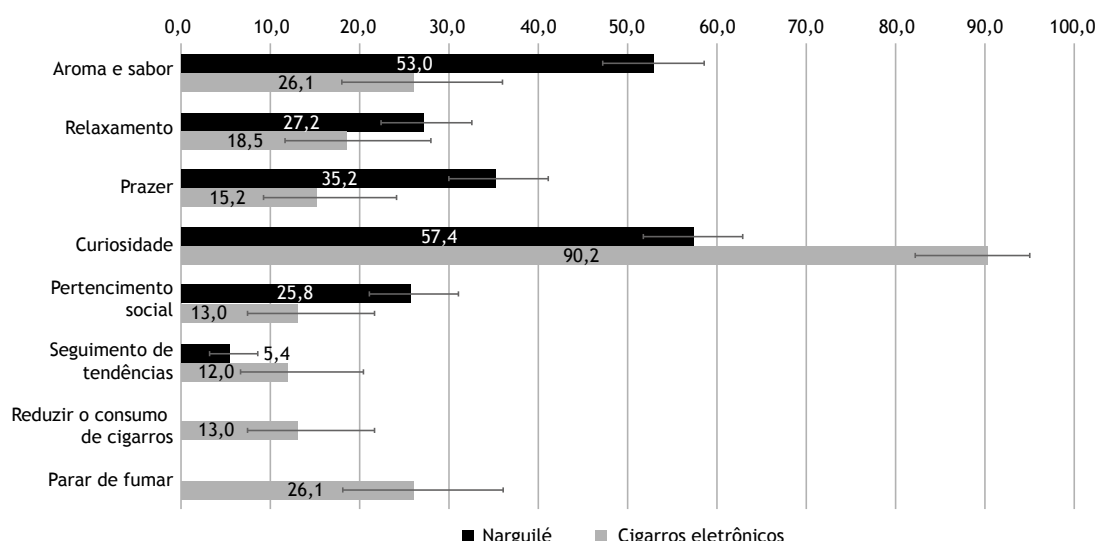


Figura 2. Prevalência (IC95%) dos motivos para o uso de narguilé e a experimentação de cigarros eletrônicos.

evitar que adolescentes e adultos jovens se tornem dependentes da nicotina.

A experimentação de produtos nocivos e que causam dependência destaca a distorção cognitiva observada pela relação inconsistente entre cognição e atitudes, levando à exposição ao risco por uma falsa percepção de imunidade pessoal.⁽²⁵⁻²⁷⁾ Isso também é observado em relação à alta prevalência do compartilhamento insalubre da piteira entre os usuários de narguilé, o que representa igualmente um risco à saúde.⁽²⁸⁾

Nosso estudo mostrou que 26,1% dos estudantes relataram uso de cigarros eletrônicos na tentativa de parar de fumar, o que é semelhante aos resultados de outro estudo com estudantes de medicina que mostrou que 23,3% dos respondentes acreditavam que o uso de cigarros eletrônicos é uma alternativa para a cessação do tabagismo.⁽²⁹⁾ No entanto, nosso estudo observou que nenhum dos 26,1% conseguiu tratar a dependência da nicotina, pois não conseguiu parar de usar cigarros convencionais e/ou eletrônicos.

O uso de cigarros eletrônicos como forma de tratamento de cessação do tabagismo pode levar à manutenção da dependência da nicotina.⁽³⁰⁾ Mesmo que os fumantes reduzam o consumo de cigarros enquanto usam cigarros eletrônicos, é improvável que haja algum benefício cardiovascular em virtude da relação dose-resposta altamente não linear entre a exposição a partículas finas e o risco de doença cardiovascular.⁽³¹⁻³³⁾

Vale lembrar que a *American Thoracic Society* recomenda o uso de medicamentos, como vareniclina e outros, em vez de cigarros eletrônicos, para o tratamento de cessação do tabagismo.⁽³⁴⁾ Além disso, a posição da *US Preventive Services Task Force* é a de que não há dados conclusivos sobre os benefícios e os malefícios dos cigarros eletrônicos no tratamento de cessação do tabagismo.⁽³⁵⁾ A Associação Médica Brasileira, juntamente com a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, a Sociedade Brasileira de

Pediatria e outras entidades, também não recomenda o uso de cigarros eletrônicos.⁽³⁶⁾ Assim, os cigarros eletrônicos não são vistos atualmente como uma alternativa segura e eficaz para o tratamento da dependência à nicotina, embora essa crença esteja presente em uma parcela significativa dos usuários de cigarros eletrônicos. Há uma necessidade urgente de políticas públicas de prevenção e de mais discussões sobre o assunto entre os estudantes de medicina.

O alto percentual de conhecimento sobre os danos à saúde causados pelo tabagismo é digno de nota, o que contrasta com a relevante prevalência de experimentação de cigarros convencionais, narguilé e cigarros eletrônicos, principalmente entre os homens. No entanto, em virtude do desenho do nosso estudo e do tamanho da amostra, não pudemos associar o conhecimento do poder de causar dependência do narguilé e dos cigarros eletrônicos como um fator para a redução da experimentação desses produtos.

Quanto à religiosidade, observamos que quase 80% daqueles que relataram acreditar totalmente que sentem a presença de Deus/Espírito Santo em suas vidas nunca experimentaram narguilé (40,8%) ou cigarro eletrônico (36,5%). Estudos confirmam que os jovens que vivenciam sua religiosidade estão mais protegidos do tabagismo.⁽³⁷⁾ O envolvimento religioso pode levar os indivíduos a assumir comportamentos mais saudáveis. As explicações para esse fenômeno podem decorrer da promoção da autoestima, do autocontrole e do senso de domínio.⁽³⁸⁾

Outros motivos importantes para o uso de narguilé e a experimentação de cigarros eletrônicos foram curiosidade, aroma/sabor, busca de prazer, relaxamento e pertencimento a um grupo. Prazer e relaxamento também foram relatados como os motivos mais comuns para o uso de narguilé em uma revisão sistemática.⁽³⁹⁾ Curiosidade e o aroma/sabor proporcionados pelos atraentes aditivos presentes nos cigarros eletrônicos

Tabela 3. Crenças sobre os malefícios à saúde e a dependência causados pelo narguilé e os cigarros eletrônicos entre aqueles que nunca experimentaram esses produtos e experimentadores.^a

Crenças	Uso de narguilé/cigarros eletrônicos		Narguilé		Cigarros eletrônicos	
	Aqueles que nunca experimentaram (n = 402)	Experimentadores (n = 298)	p*	Aqueles que nunca experimentaram (n = 608)	Experimentadores (n = 92)	p*
Malefícios à saúde	Não nocivo	2 (0,5)	0,001	3 (1,0)	4 (4,3)	0,282
	Menos nocivo que o uso de cigarros	32 (8,0)		50 (16,8)	59 (64,1)	
	Tão nocivo quanto o uso de cigarros	157 (39,1)		118 (39,6)	27 (29,4)	
	Mais nocivo que o uso de cigarros	211 (52,5)		127 (42,6)	2 (2,2)	
Dependência	Causa menos dependência que o uso de cigarros	169 (42,0)	< 0,001	206 (69,1)	67 (72,8)	0,001
	Causa tanta dependência quanto o uso de cigarros	179 (44,6)		75 (25,2)	20 (21,7)	
	Causa mais dependência que o uso de cigarros	54 (13,4)		17 (5,7)	5 (5,4)	

^aValores expressos em n (%). *Teste do qui-quadrado.

Tabela 4. Influência da religiosidade entre os experimentadores de narguilé e cigarros eletrônicos e aqueles que nunca experimentaram esses produtos.

Religiosidade	Respostas		Narguilé		Cigarros eletrônicos	
	Aqueles que nunca experimentaram (n = 402)	Experimentadores (n = 298)	p*	Aqueles que nunca experimentaram (n = 608)	Experimentadores (n = 92)	p*
Frequência de ida à igreja, templo ou reuniões religiosas	Uma vez por semana ou mais	31 (7,7)	< 0,001	7 (2,4)	3 (3,3)	0,146
	Uma vez por semana	64 (15,9)		16 (5,4)	7 (7,6)	
	2-3 vezes por mês	32 (8,0)		17 (5,7)	4 (4,4)	
	Algumas vezes por ano	103 (25,6)	0,033	98 (32,9)	34 (37,0)	0,362
	Uma vez por ano ou menos	65 (16,2)		52 (17,5)	11 (12,0)	
	Nunca	107 (26,6)		108 (36,2)	33 (35,9)	
	Mais de uma vez por dia	17 (4,2)		7 (2,4)	1 (1,1)	
Frequência de atividades religiosas individuais (oração, meditação, leitura de textos religiosos)	Uma vez por dia	100 (24,9)	0,002	53 (17,8)	16 (17,4)	0,068
	2-3 vezes por semana	54 (13,4)		32 (10,7)	10 (10,9)	
	Uma vez por semana	25 (6,2)		15 (5,0)	4 (4,4)	
	Algumas vezes por mês	47 (11,7)	0,002	45 (15,1)	12 (13,0)	0,068
	Raramente ou nunca	159 (39,6)		146 (49,0)	49 (53,3)	
	Totalmente verdade	164 (40,8)		78 (26,2)	20 (21,7)	
	Geralmente verdade	74 (18,4)		64 (21,5)	24 (26,1)	
Sinto a presença de Deus/Espírito Santo em minha vida	Não tenho certeza	49 (12,2)	0,002	43 (14,4)	15 (16,3)	0,068
	Geralmente falso	22 (5,5)		25 (8,4)	8 (8,7)	
	Falso	93 (23,1)		88 (29,5)	25 (27,2)	

Continua...▶

Tabela 4. Influência da religiosidade entre os experimentadores de narguilé e cigarros eletrônicos e aqueles que nunca experimentaram esses produtos. (Continuação...)

Religiosidade	Respostas	Narguilé		p*	Cigarros eletrônicos		p*
		Aqueles que nunca experimentaram (n = 402)	Experimentadores (n = 298)		Aqueles que nunca experimentaram (n = 608)	Experimentadores (n = 92)	
Minha crença religiosa orienta o meu modo de viver	Totalmente verdade	71 (17,7)	20 (6,7)	< 0,001	87 (14,3)	4 (4,4)	0,016
	Geralmente verdade	119 (29,6)	76 (25,5)		175 (28,8)	20 (21,7)	
	Não tenho certeza	49 (12,2)	38 (12,8)		71 (11,7)	16 (17,4)	
	Geralmente falso	37 (9,2)	35 (11,7)		62 (10,2)	10 (10,9)	
Eu me esforço muito para viver minha religião em todos os aspectos da minha vida	Falso	126 (31,3)	129 (43,3)	< 0,001	213 (35,0)	42 (45,6)	0,06
	Totalmente verdade	59 (14,7)	18 (6,0)		72 (11,8)	5 (5,4)	
	Geralmente verdade	99 (24,6)	54 (18,1)		137 (22,5)	16 (17,4)	
	Não tenho certeza	62 (15,4)	37 (12,4)		89 (14,6)	10 (10,9)	
	Geralmente falso	31 (7,7)	52 (17,5)		67 (11,0)	16 (17,4)	
	Falso	151 (37,6)	137 (46,0)		243 (40,0)	45 (48,9)	

^aValores expressos em n (%). *Teste do qui-quadrado.

também foram os dois principais motivos relatados em outro estudo que investigou os motivos para a experimentação de cigarros eletrônicos.⁽⁴⁰⁾ A Organização Mundial da Saúde há muito alerta sobre os sabores atraentes em produtos do tabaco que conferem sabor e aroma atraentes como um fator de risco para o início do tabagismo.⁽⁴¹⁾

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Pretendíamos fazer um censo de todos os estudantes de medicina das faculdade de medicina selecionadas; assim, não foi realizado cálculo do tamanho da amostra. Utilizamos uma plataforma virtual para viabilização do estudo, e o convite para participar da pesquisa foi enviado aos estudantes por meio do ponto focal e da secretaria da universidade; então, a amostra não foi selecionada aleatoriamente. Como os estudantes raramente acessam seus e-mails e são muito procurados para participar de pesquisas, pode ter sido difícil para eles aderirem. Os estudantes que fumam ou experimentam produtos do tabaco também podem não ter querido preencher o questionário, o que pode ter levado a um viés de seleção. Além disso, a maioria das respostas foi de estudantes da região Sudeste, e nenhuma resposta foi coletada da região Nordeste do Brasil, o que pode ter levado a um viés de seleção e prejudicado a generalização dos resultados. Portanto, considerando todas as deficiências, a extrapolação deve ser feita com cautela, pois nossos achados podem não refletir outras realidades.

Em conclusão, questões relativas ao tabagismo e ao tabaco devem continuar sendo discutidas e ensinadas no currículo de graduação dos profissionais de saúde, pois, embora a maioria dos respondentes tenha relatado ter aprendido sobre os danos dos produtos do tabaco à saúde nas aulas da faculdade de medicina, mais da metade deles também relatou já ter experimentado cigarros, narguilé e/ou cigarros eletrônicos. Mais estudos também são necessários para entender as atitudes e crenças dos profissionais de saúde em relação aos produtos do tabaco disponíveis no mercado e aos riscos à saúde pública.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer a Rafael Mello Martins a formatação do questionário de pesquisa on-line. Gostaríamos também de agradecer a Ana Luiza Curi Hallal, Ana Sonaly Costa, João Paulo Becker Lotufo, Keyla Medeiros Maia Silva, Maurícia Melo Monteiro, Rafael Mello Martins e Silmar de Souza Abu Gannam a contribuição na divulgação da pesquisa entre os estudantes de medicina de suas universidades.

Agradecimentos especiais a Caroline Vieira de Araújo, filha de Alberto José de Araújo (*in memoriam*), que nos enviou o banco de dados e as análises estatísticas que já haviam sido realizadas.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

SRM: desenho do estudo; coordenação, coleta e organização dos dados para análise estatística;

análise estatística; interpretação dos resultados; redação e revisão do manuscrito; aprovação da versão final. AJA: desenho do estudo; coordenação, coleta e organização dos dados para análise estatística; realização da análise estatística; interpretação dos resultados. FCW: organização dos dados para análise estatística; realização da análise estatística; interpretação dos resultados; revisão do manuscrito; aprovação da versão final. BMF: análise dos dados; interpretação dos resultados; redação e revisão

do manuscrito; aprovação da versão final. RGB: desenho do estudo; coordenação e coleta dos dados; redação do manuscrito; aprovação da versão final. ANCS: coordenação e coleta dos dados; redação do manuscrito; aprovação da versão final. UPS: revisão do manuscrito; aprovação da versão final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2020 [updated 2022 May 24; cited 2021 Jul 6]. Tobacco. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
- Al Oweini D, Jawad M, Akl EA. The association of waterpipe tobacco smoking with later initiation of cigarette smoking: a systematic review and meta-analysis exploring the gateway theory. *Tob Control*. 2019;tobaccocontrol-2018-054870. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054870>
- O'Brien D, Long J, Quigley J, Lee C, McCarthy A, Kavanagh P. Association between electronic cigarette use and tobacco cigarette smoking initiation in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2021;21(1):954. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10935-1>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa nacional de saúde 2013. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, grandes regiões e unidades da federação. IBGE: Rio de Janeiro; 2014. [Adobe Acrobat document, 181p]. Available from: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91110.pdf>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa nacional de saúde 2019. Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal. Brasil e grandes regiões. IBGE: Rio de Janeiro; 2020. [Adobe Acrobat document, 113p]. Available from: <https://bit.ly/3urMCXJ>
- Shihadeh A, Schubert J, Klaiany J, El Sabban M, Luch A, Saliba NA. Toxicant content, physical properties and biological activity of waterpipe tobacco smoke and its tobacco-free alternatives. *Tob Control*. 2015;24 Suppl 1(Suppl 1):i22-i30. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2014-051907>
- U.S Food & Drug Administration (FDA) [homepage on the Internet]. Silver Spring, MD: FDA; c2021 [cited 2021 Jul 6]. Get the Latest Facts on Teen Tobacco Use. Available from: <https://www.fda.gov/tobacco-products/youth-and-tobacco/get-latest-facts-teen-tobacco-use>
- Committee on the Review of the Health Effects of Electronic Nicotine Delivery Systems. Board on Population Health and Public Health Practice. Health and Medicine Division. Stratton K, Kwan LY, Eaton DL, editors. Public Health Consequences of E-Cigarettes. Washington, DC: National Academies Press; 2018 [cited 2020 May 26]. Available from: <https://www.nap.edu/catalog/24952>
- World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2022 [cited 2015 Dec 23]. Global Adult Tobacco Survey. Available from: <http://www.who.int/tobacco/surveillance/gats/en/>
- Asfar T, Ward KD, Eissenberg T, Maziak W. Comparison of patterns of use, beliefs, and attitudes related to waterpipe between beginning and established smokers. *BMC Public Health*. 2005;5:19. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-5-19>
- Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, Kyzopoulos S, Voudris V. Characteristics, perceived side effects and benefits of electronic cigarette use: a worldwide survey of more than 19,000 consumers. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(4):4356-4373. <https://doi.org/10.3390/ijerph110404356>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [homepage on the Internet]. Atlanta: CDC; c2019 [cited 2022 Nov 5]. National Health Interview Survey. Adult Tobacco Use. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/nhis/tobacco/tobacco_glossary.htm
- Alkhalaf M, Suwyadi A, AlShamakh E, Oribi H, Theyab Z, Sumayil I, et al. Determinants and Prevalence of Tobacco Smoking among Medical Students at Jazan University, Saudi Arabia. *J Smok Cessat*. 2021;2021:6632379. <https://doi.org/10.1155/2021/6632379>
- Miri-Moghaddam M, Shahrakipour M, Nasser S, Miri-Moghaddam E. Higher prevalence of water pipe compared to cigarette smoking among medical students in Southeast Iran. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27(3):188-194. <https://doi.org/10.21101/cejph.a5615>
- Kassem NOF, Jackson SR, Kassem NO, Liles S, Posis AIB, Hovell MF. College Student Beliefs and Behavior Regarding Sharing When Smoking Hookahs. *Am J Health Behav*. 2019;43(1):133-144. <https://doi.org/10.5993/AJHB.43.1.11>
- Wang TW, Gentzke AS, Creamer MR, Cullen KA, Holder-Hayes E, Sawdey MD, et al. Tobacco Product Use and Associated Factors Among Middle and High School Students - United States, 2019. *MMWR Surveill Summ*. 2019;68(12):1-22. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6812a1>
- Araújo RS, Milhomem YO, Pereira HFS, Silva Junior JLRD. Factors related to the use of hookah among medical students. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):e20180184. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180184>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [homepage on the Internet]. Atlanta: CDC; c2021 [cited 2021 Sep 5]. Hookahs. Available from: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/tobacco_industry/hookahs/index.htm
- Pepper JK, Eissenberg T. Waterpipes and electronic cigarettes: increasing prevalence and expanding science. *Chem Res Toxicol*. 2014;27(8):1336-1343. <https://doi.org/10.1021/tx500200j>
- Lima Menezes I, Mendes Sales J, Neves Azevedo JK, Canuto Figueirêdo Junior E, Aparecida Marinho S. Cigarette: Good guy or bad guy? [Article in Portuguese]. *Rev Estomatol Hered*. 2021;31(1):28-36. <https://doi.org/10.20453/reh.v31i1.3923>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [homepage on the Internet]. Atlanta: CDC; c2021 [cited 2021 Sep 14]. E-cigarette, or Vaping, Products Visual Dictionary. [Adobe Acrobat document, 25p.]. Available from: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/pdfs/ecigarette-or-vaping-products-visual-dictionary-508.pdf
- Vansickel AR, Eissenberg T. Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration. *Nicotine Tob Res*. 2013;15(1):267-270. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntr316>
- DiFranza J, Savageau J, Rigotti N, Fletcher K, Ockene J, McNeill A, et al. Development of symptoms of tobacco dependence in youths: 30 month follow up data from the DANDY study. *Tob Control*. 2002;11(3):228-235. <https://doi.org/10.1136/tc.11.3.228>
- Brown RW, Kolb B. Nicotine sensitization increases dendritic length and spine density in the nucleus accumbens and cingulate cortex. *Brain Res*. 2001;899(1-2):94-100. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)02201-6](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02201-6)
- Festinger L. A theory of cognitive dissonance. London: Tavistock Press; 1957. <https://doi.org/10.1515/9781503620766>
- Weinstein ND. Unrealistic optimism about susceptibility to health problems. *J Behav Med*. 1982;5(4):441-460. <https://doi.org/10.1007/BF00845372>
- Weinstein ND. Unrealistic optimism about susceptibility to health problems: conclusions from a community-wide sample. *J Behav Med*. 1987;10(5):481-500. <https://doi.org/10.1007/BF00846146>
- Steenot J, Wittendorf J, Andersen JR. Tuberculosis and water pipes as source of infection [Article in Danish]. *Ugeskr Laeger*. 2006;168(9):904-907.

29. Almutham A, Altami M, Sharaf F, AlAray A. E-cigarette use among medical students at Qassim University: Knowledge, perception, and prevalence. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(9):2921-2926. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_567_19
30. Hanewinkel R, Niederberger K, Pedersen A, Unger JB, Galimov A. E-cigarettes and nicotine abstinence: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163):210215. <https://doi.org/10.1183/16000617.0215-2021>
31. Pope CA 3rd, Burnett RT, Krewski D, Jerrett M, Shi Y, Calle EE, et al. Cardiovascular mortality and exposure to airborne fine particulate matter and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationship. *Circulation*. 2009;120(11):941-948. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.857888>
32. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation*. 2005;111(20):2684-2698. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492215>
33. Bjartveit K, Tverdal A. Health consequences of smoking 1-4 cigarettes per day. *Tob Control*. 2005;14(5):315-320. <https://doi.org/10.1136/tc.2005.011932>
34. Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, Evins AE, Eakin MN, Fathi J, et al. Initiating Pharmacologic Treatment in Tobacco-Dependent Adults. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(2):e5-e31. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1982ST>
35. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, et al. Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(3):265-279. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.25019>
36. Empresa Brasil de Comunicações (EBC). AgênciaBrasil [homepage on the Internet] Brasília: EBC; c2021 [updated 2021 May 26; cited 2021 Oct 19]. Associações médicas lançam campanha contra o tabagismo. Available from: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-05/associacoes-medicas-lancam-campanha-contra-o-tabagismo>
37. Alexander AC, Robinson LA, Ward KD, Farrell AS, Ferkin AC. Religious Beliefs Against Smoking Among Black and White Urban Youth. *J Relig Health*. 2016;55(6):1907-1916. <https://doi.org/10.1007/s10943-015-0128-0>
38. Page RL, Peltzer JN, Burdette AM, Hill TD. Religiosity and Health: A Holistic Biopsychosocial Perspective. *J Holist Nurs*. 2020;38(1):89-101. <https://doi.org/10.1177/0898010118783502>
39. Akl EA, Jawad M, Lam WY, Co CN, Obeid R, Irani J. Motives, beliefs and attitudes towards waterpipe tobacco smoking: a systematic review. *Harm Reduct J*. 2013;10:12. <https://doi.org/10.1186/1477-7517-10-12>
40. Kong G, Morean ME, Cavallo DA, Camenga DR, Krishnan-Sarin S. Reasons for Electronic Cigarette Experimentation and Discontinuation Among Adolescents and Young Adults. *Nicotine Tob Res*. 2015;17(7):847-854. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntu257>
41. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [cited 2021 Sep 25]. WHO reports progress in the fight against tobacco epidemic. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-07-2021-who-reports-progress-in-the-fight-against-tobacco-epidemic>



Uso de cigarro eletrônico e narguilé no Brasil: um cenário novo e emergente. O estudo Covitel, 2022

Ana Maria Baptista Menezes¹, Fernando C Wehrmeister¹,
Luciana Monteiro Vasconcelos Sardinha²,
Pedro do Carmo Baumgratz de Paula², Tainá de Almeida Costa²,
Pedro Augusto Crespo¹, Pedro C Hallal¹

1. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil.
2. Vital Strategies, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 3 agosto 2022.

Aprovado: 5 outubro 2022.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Estimar a prevalência do consumo atual de cigarros industrializados, bem como da experimentação e uso atual de cigarro eletrônico e narguilé entre adultos (≥ 18 anos) no Brasil. **Métodos:** Este estudo baseou-se em uma inquérito telefônico nacional realizada em 2022. A amostra foi projetada para ser representativa das cinco macrorregiões do Brasil e foi composta por 1.800 indivíduos de cada uma das regiões. Por meio de um procedimento de discagem aleatória, os números de telefone foram selecionados proporcionalmente para cada código de discagem direta à distância em cada região e, em seguida, validados eletronicamente (isto é, 900 telefones celulares e 900 telefones fixos por região). Foram coletadas informações sobre o consumo atual de cigarros industrializados (independentemente da frequência/quantidade), bem como sobre a história de uso ou uso atual de cigarro eletrônico e narguilé (independentemente da quantidade). **Resultados:** As prevalências de história de uso de cigarro eletrônico e narguilé foram idênticas (7,3%; IC95%: 6,0-8,9), ao passo que a prevalência de consumo atual de cigarros industrializados foi de 12,2% (IC95%: 10,4-14,1). Adultos jovens (18-24 anos) apresentaram as maiores prevalências de experimentação de cigarro eletrônico (19,7%; IC95%: 15,1-17,0) e de narguilé (17%; IC95%: 12,2-23,2). O uso de cigarro eletrônico e narguilé foi mais comum na região Centro-Oeste e entre aqueles com maior grau de escolaridade, ao passo que o consumo atual de cigarros industrializados foi mais comum entre aqueles com menor grau de escolaridade. Os indivíduos que usavam as três formas de liberação de nicotina corresponderam a 1,5% da amostra (quase 2 milhões de indivíduos com base na estimativa do tamanho da população adulta brasileira). **Conclusões:** A vigilância é essencial para o monitoramento e prevenção dessas novas formas de consumo de nicotina.

Descritores: Sistemas eletrônicos de liberação de nicotina; Cachimbos de água; Nicotina; Produtos do tabaco; Adulto.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o mundo vem enfrentando um paradoxo do tabagismo: por um lado, o consumo de cigarros industrializados diminuiu em virtude de políticas públicas de longo prazo. Por outro lado, estão em ascensão outras formas de tabagismo ou *vaping*, tais como o narguilé (também conhecido como cachimbo de água ou *shisha*) e o cigarro eletrônico.⁽¹⁻³⁾ Enquanto as instituições de saúde e governos vêm lutando contra todos os tipos de tabaco e os proibindo, a indústria encontra novos meios criativos de lucrar. O uso do cigarro eletrônico (também chamado de *vaping* em inglês) tem como principal alvo os jovens e, mais importante, é anunciado como sendo inofensivo e seguro.^(1,4) Apesar dessa mensagem da indústria, sabe-se que a maioria dos novos dispositivos eletrônicos contém nicotina (cuja concentração é desconhecida em alguns casos), escondida por cores, sabores e uma variedade de outros disfarces para alcançar novos consumidores.^(1,4-8)

O Brasil alcançou uma das quedas mais significativas da prevalência do tabagismo no mundo: uma queda de quase 70% entre adultos (com idade ≥ 20 anos) de 1990 a 2017 (de 35,3% para 11,3%).⁽²⁾ Essa queda resultou de uma série de medidas regulatórias e políticas antitabaco implantadas no país.⁽⁹⁾ No entanto, os novos sistemas de liberação de nicotina, já muito comuns nos EUA e em outros países,^(1,10) estão na moda no Brasil, não só entre os adolescentes, mas também entre os adultos jovens.⁽¹¹⁻¹³⁾ Atualmente, os profissionais de saúde e pesquisadores devem perguntar aos pacientes não apenas a respeito do uso de cigarros industrializados, mas também a respeito de outros tipos de tabagismo/*vaping*, o tipo de dispositivo e a frequência de uso (ou número de sessões), pois é possível que os pacientes usem mais de um tipo de cigarro/sistema/dispositivo ("uso duplo").^(14,15)

De acordo com pesquisas realizadas no Brasil, as estimativas mais recentes da prevalência do uso

Endereço para correspondência:

Ana Maria Baptista Menezes. Rua Marechal Deodoro, 1160, 3º andar, CEP 96020-220, Pelotas, RS, Brasil.

Tel./Fax: 55 53 3284-1300. E-mail: anamene.epi@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Umané, São Paulo, (SP) e foi cofinanciado pelo Instituto Ibirapitanga, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

experimental de sistemas eletrônicos de liberação de nicotina (ENDS, do inglês *electronic nicotine delivery systems*) entre adultos variaram de 1,6% em 2013^(13,16) a 6,7% em 2019.⁽¹⁷⁾ Uma pesquisa nacional realizada em 2013 revelou que a prevalência do uso de narguilé entre adultos que declararam fumar cigarros industrializados foi de 1,2%.^(13,16) No entanto, essas pesquisas apresentaram diferenças no tocante às perguntas formuladas e às estratégias de entrevista (presencial ou por telefone) e amostragem. Um inquérito telefônico nacional (denominada Covitel) foi realizada em 2022 para estimar a carga de fatores de risco de doenças não transmissíveis no Brasil. O objetivo do presente estudo foi estimar a prevalência do consumo de cigarros industrializados, com foco na experimentação de cigarro eletrônico e narguilé em adultos (com idade ≥ 18 anos).

MÉTODOS

O presente estudo baseou-se em um inquérito telefônico nacional realizada durante o primeiro trimestre de 2022 no Brasil. A pesquisa foi projetada de modo a representar a população com idade ≥ 18 anos no país como um todo e em suas cinco macrorregiões. O tamanho da amostra foi calculado com IC95% e margem de erro das estimativas de prevalência de até três pontos percentuais. O resultado foi uma amostra composta por 1.800 indivíduos por região (900 telefones celulares e 900 telefones fixos), num total de 9.000 pessoas.

Os números de telefone foram selecionados por meio de um procedimento de discagem aleatória proporcionalmente para cada código de discagem direta à distância em cada região (unidade primária de amostragem). Os números de telefone foram checados eletronicamente, e os números validados em cada região foram selecionados aleatoriamente para a entrevista. No caso de telefones celulares, a pessoa que atendesse ao telefone era entrevistada se preenchesse o critério de inclusão (idade ≥ 18 anos); quanto aos telefones fixos, foi feita uma lista dos moradores do domicílio com idade ≥ 18 anos antes da seleção aleatória de um morador.

Foi apresentado aos participantes um termo de consentimento livre e esclarecido, e aqueles que aceitaram participar da pesquisa deram consentimento verbal. Todas as entrevistas foram gravadas e armazenadas de forma segura. O Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Educação Física da Universidade Federal de Pelotas aprovou o projeto de pesquisa (CAAE n. 53255321.9.0000.5313; protocolo de aprovação n. 5125635).

Um breve questionário foi aplicado aos que concordaram em participar. As três variáveis de desfecho basearam-se nas seguintes perguntas: (1) "Atualmente, você fuma (cigarros industrializados)?"; (2) "Você já usou cigarro eletrônico para fumar tabaco ou outros produtos?"; (3) "Você já usou narguilé para fumar tabaco ou outros produtos?" No caso do cigarro

eletrônico e do narguilé, também perguntamos sobre a frequência de uso. Foram considerados usuários atuais aqueles que responderam "sim, diariamente" ou "sim, mas não diariamente".

Outras variáveis coletadas para análise foram sexo (masculino/feminino); cor da pele segundo o(a) próprio(a) participante (branca, preta, parda ou outras); idade, em anos completos (faixas etárias de 18-24, 25-34, 35-59 e ≥ 60 anos); escolaridade, em anos completos de estudo (0-8, 9-11 e ≥ 12 anos) e macrorregião do país (Centro-Oeste, Nordeste, Norte, Sudeste e Sul).

Na análise estatística, primeiramente descrevemos a prevalência dos três desfechos de acordo com as características da amostra, apresentando a estimativa pontual e o IC95% correspondente. Na análise específica, calculamos a prevalência de cada desfecho por sexo e região. Finalmente, elaboramos um diagrama de Venn para compreender a coocorrência dos três desfechos. Todas as análises foram realizadas com o peso amostral calculado para representar a população brasileira, levando-se em consideração a região de residência, o sexo, a escolaridade e a faixa etária; o programa Stata, versão 14.0 (*Stata Corp LP*, College Station, TX, EUA) foi usado para as análises estatísticas.

RESULTADOS

Avaliamos 9.004 indivíduos, uma amostra que, se extrapolada, corresponde a 134 milhões de brasileiros com idade ≥ 18 anos. A Tabela 1 descreve as características da amostra no que tange ao consumo de tabaco/nicotina. A prevalência de consumo atual de cigarros industrializados foi de 12,2%, a de história de uso de cigarro eletrônico foi de 7,3%, e a de história de uso de narguilé foi de 7,3%. Essas prevalências foram maiores entre os homens que entre as mulheres.

O consumo atual de cigarros industrializados foi mais prevalente entre os indivíduos na faixa etária de 25 a 34 anos, ao passo que o uso de cigarro eletrônico e narguilé alguma vez na vida foi mais comum entre adultos mais jovens (na faixa etária de 18 a 24 anos). O uso de cigarro eletrônico e narguilé alguma vez na vida foi menor nos indivíduos com menor grau de escolaridade (de 0 a 8 anos de escolaridade), ao passo que a prevalência de consumo atual de cigarros industrializados foi menor nos indivíduos com maior grau de escolaridade.

A Figura 1 mostra o consumo atual de cigarros industrializados e a história de uso de cigarro eletrônico e narguilé ao longo da vida em homens e mulheres no Brasil e nas cinco macrorregiões do país. Quase 20% dos homens nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul, bem como 14% das mulheres na região Sul relataram que atualmente fumavam cigarros. Tanto entre os homens como entre as mulheres, a história de uso de cigarro eletrônico (14,6% vs. 7,9%) e de narguilé (17,4% vs. 10,2%) foi maior na região Centro-Oeste.

As frequências categorizadas de uso de cigarro eletrônico e narguilé por macrorregião e sexo são

Tabela 1. Características da amostra,^a prevalência de consumo de cigarros industrializados e história de uso de cigarro eletrônico e narguilé no primeiro trimestre de 2022. Estudo Covitel, 2022.

Característica	Total (estimativa)		Cigarro industrializado		Cigarro eletrônico		Narguilé	
	n	%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Sexo								
Masculino	64.896.014	48,2	14,5	12,2-17,2	10,1	8,1-12,4	9,8	7,7-12,3
Feminino	69.726.066	51,8	9,9	8,1-12,2	4,8	3,6-6,3	5,0	3,8-6,6
Cor da pele								
Branca	52.096.874	38,7	10,8	9,0-13,1	7,4	5,8-9,4	7,0	5,8-8,4
Preta	17.800.606	13,2	16,4	12,2-21,6	9,3	5,5-15,1	9,3	5,5-15,2
Parda	55.389.447	41,1	11,1	8,8-14,0	7,2	5,5-9,3	7,1	5,1-10,0
Outras	9.335.153	6,9	17,7	11,8-25,7	4,0	2,2-7,1	6,8	2,8-15,7
Idade (anos completos)								
18-24	21.117.143	15,7	12,1	8,4-17,1	19,7	15,1-25,2	17,0	12,2-23,2
25-34	35.765.977	26,6	14,5	9,9-20,9	10,3	7,7-13,8	11,9	9,0-15,4
35-59	52.159.635	38,7	12,0	9,9-14,4	3,0	2,4-3,8	3,3	2,6-4,1
60 ou mais	25.579.326	19,0	9,2	7,1-11,9	1,6	1,0-2,6	1,3	0,8-2,1
Escolaridade (anos completos de educação formal)								
0-8	67.991.097	50,5	14,7	12,4-17,3	5,0	3,3-7,6	4,9	3,4-6,9
9-11	39.731.189	29,5	11,6	9,0-14,7	10,5	8,4-13,1	10,4	8,0-13,4
12 ou mais	26.899.807	20,0	6,5	5,4-7,8	8,4	7,1-9,9	9,0	7,5-10,9
Região do país								
Centro-Oeste	9.858.685	7,3	12,6	10,3-15,2	11,2	8,5-14,7	13,7	9,8-19,0
Nordeste	35.890.341	26,7	7,9	5,8-10,7	6,1	4,1-8,9	2,9	1,7-4,8
Norte	9.926.494	7,4	8,0	6,1-10,4	6,4	4,9-8,3	4,8	3,9-6,0
Sudeste	58.951.426	43,8	14,3	12,0-16,8	6,6	4,6-9,3	8,0	6,1-10,3
Sul	19.995.121	14,9	15,5	11,9-19,9	10,2	7,4-14,0	11,5	8,3-15,8
Total	134.622.080		12,2	10,4-14,1	7,3	6,0-8,9	7,3	6,0-8,9

^aidade ≥ 18 anos.

apresentadas na Figura 2. Em relação ao cigarro eletrônico, 1,4% das mulheres na região Centro-Oeste relataram uso diário, assim como o fizeram 0,9% e 1,0% dos homens nas regiões Centro-Oeste e Norte, respectivamente. Entre os homens na região Sul, 5,7% relataram que usavam cigarros eletrônicos esporadicamente. Na região Sudeste, 1,1% dos homens relataram que fumavam narguilé diariamente, ao passo que na região Sul, 5,5% dos homens e 3,0% das mulheres relataram uso esporádico.

A Figura 3 apresenta um diagrama de Venn da coocorrência de uso de cigarros industrializados, cigarro eletrônico e narguilé. Um em cada cinco indivíduos era fumante atualmente ou havia usado cigarro eletrônico ou narguilé alguma vez na vida, num total de mais de 25 milhões de adultos no Brasil. Indivíduos que usavam os três produtos corresponderam a 1,5% da amostra (quase 2 milhões de indivíduos). Dos quase 20 milhões de indivíduos com história de uso de cigarro eletrônico ou narguilé, apenas um terço usava exclusivamente esses produtos.

DISCUSSÃO

Os achados do estudo Covitel reforçam nossa preocupação com um possível aumento da experimentação e uso diário de cigarros eletrônicos

e narguilés como um novo caminho em direção à dependência de nicotina. A literatura documenta que essas novas formas de *vaping*/tabagismo têm sido usadas principalmente por adolescentes, já que a indústria criou dispositivos especificamente para essa faixa etária (os cigarros eletrônicos têm aparência muito moderna, e o narguilé também tem um design atraente e pode ser compartilhado com os amigos). De acordo com os resultados do Covitel, também devemos nos preocupar com os adultos jovens na faixa etária de 18 a 24 anos, que tiveram a maior prevalência de experimentação de cigarro eletrônico/narguilé entre todos os adultos. A nicotina está presente na maioria desses dispositivos, e aproximadamente 2,5% dos participantes declararam que usavam cigarro eletrônico ou narguilé, embora não o fizessem diariamente. É possível que esses adultos jovens gradualmente se tornem dependentes de nicotina e precisem consumi-la cada vez mais. Em um estudo com adolescentes de 14 anos, a probabilidade de apresentar padrões de tabagismo pesado em seis meses de acompanhamento foi duas vezes maior naqueles que haviam experimentado cigarros eletrônicos.⁽¹⁸⁾ Além disso, é preocupante a dúvida a respeito das concentrações de nicotina nos diferentes tipos de cigarros eletrônicos, pois variam significativamente e

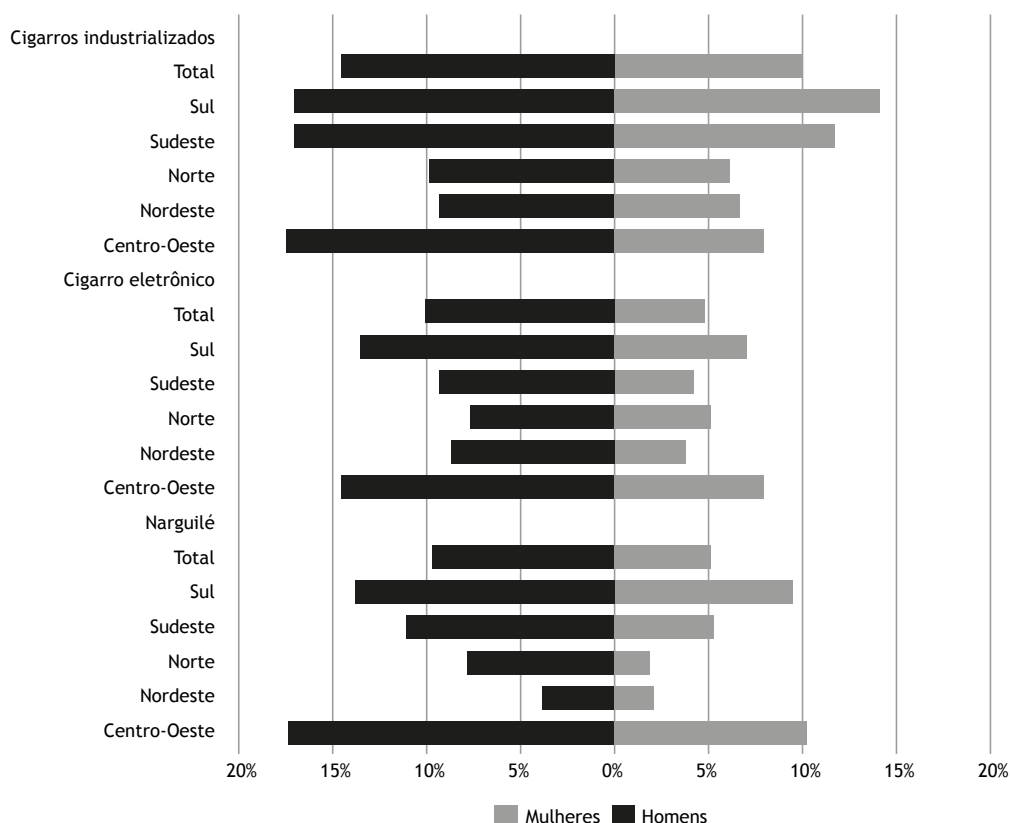


Figura 1. Prevalência de consumo atual de cigarros industrializados e história de uso de cigarro eletrônico e narguilé ao longo da vida por sexo, macrorregião do país e todo o país. Estudo Covitel, 2022.

podem até ser maiores que as encontradas nos cigarros industrializados.⁽¹⁹⁾

Existem poucos estudos nacionais nos quais se investigou o uso de cigarros eletrônicos, narguilés ou ENDS em adultos no Brasil. A primeira pesquisa representativa a investigar o uso de cigarros eletrônicos e narguilés (bem como o consumo de cigarros industrializados) foi o *III Brazilian Household Survey on Substance Use* (BHSU-3, III Levantamento Nacional sobre Uso de Drogas pela População Brasileira), realizado em 2015 com pessoas na faixa etária de 12 a 65 anos.^(12,13) A prevalência foi calculada por meio da seguinte pergunta: "Você usou cigarros eletrônicos nos últimos 12 meses?"; a mesma pergunta foi formulada e aplicada ao narguilé e aos cigarros industrializados. As prevalências de uso de cigarro eletrônico, narguilé e cigarros industrializados foram de 0,4%, 1,7% e 15,4%, respectivamente. Outras pesquisas nacionalmente representativas envolvendo adultos foram a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada em 2013 e 2019,^(13,16) e a Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), realizada entre 2006 e 2021.⁽¹⁷⁾ Os ENDS não foram investigados na PNS de 2013 (mas o uso de narguilé foi); na PNS de 2019 e em todas as pesquisas da VIGITEL, o desfecho foi ENDS, e a prevalência foi derivada da seguinte pergunta: "Você já usou dispositivos eletrônicos com

nicotina líquida ou folhas de tabaco picadas (cigarros eletrônicos, cachimbos de água eletrônicos, cigarros aquecidos ou outros dispositivos eletrônicos) para fumar tabaco ou outros produtos?"; é importante mencionar que na PNS de 2019 e nas pesquisas da VIGITEL o termo "ENDS" abrangeu tanto os dispositivos eletrônicos quanto os de tabaco aquecido, e é possível que os entrevistados não tenham compreendido corretamente essa definição. Portanto, as pesquisas devem ser comparadas com cautela. A prevalência do uso de ENDS alguma vez na vida foi de 1,6% na população com idade ≥ 15 anos na PNS de 2019 e de 6,7% na VIGITEL de 2019 (em indivíduos com idade ≥ 18 anos)^(13,17); em relação ao uso atual de narguilé, a PNS de 2019 perguntou a respeito do número de sessões independentemente da frequência (diária, semanal ou mensal), e a prevalência foi de 0,47%.⁽¹³⁾

Embora tanto o BHSU-3 como o Covitel tenham usado perguntas do tipo sim/não a respeito do uso de cigarros eletrônicos e narguilé, o BHSU-3 incluiu um período de tempo (nos últimos 12 meses), e o Covitel perguntou sobre a história de uso ao longo da vida, o que torna a comparação das prevalências pontuais um desafio. Em relação ao modo como os questionários foram aplicados, foi usada a abordagem presencial tanto no BHSU-3 como na PNS, ao passo que na VIGITEL e no Covitel foi usado o método de entrevista por telefone. Outra característica do Covitel foi a simplicidade das

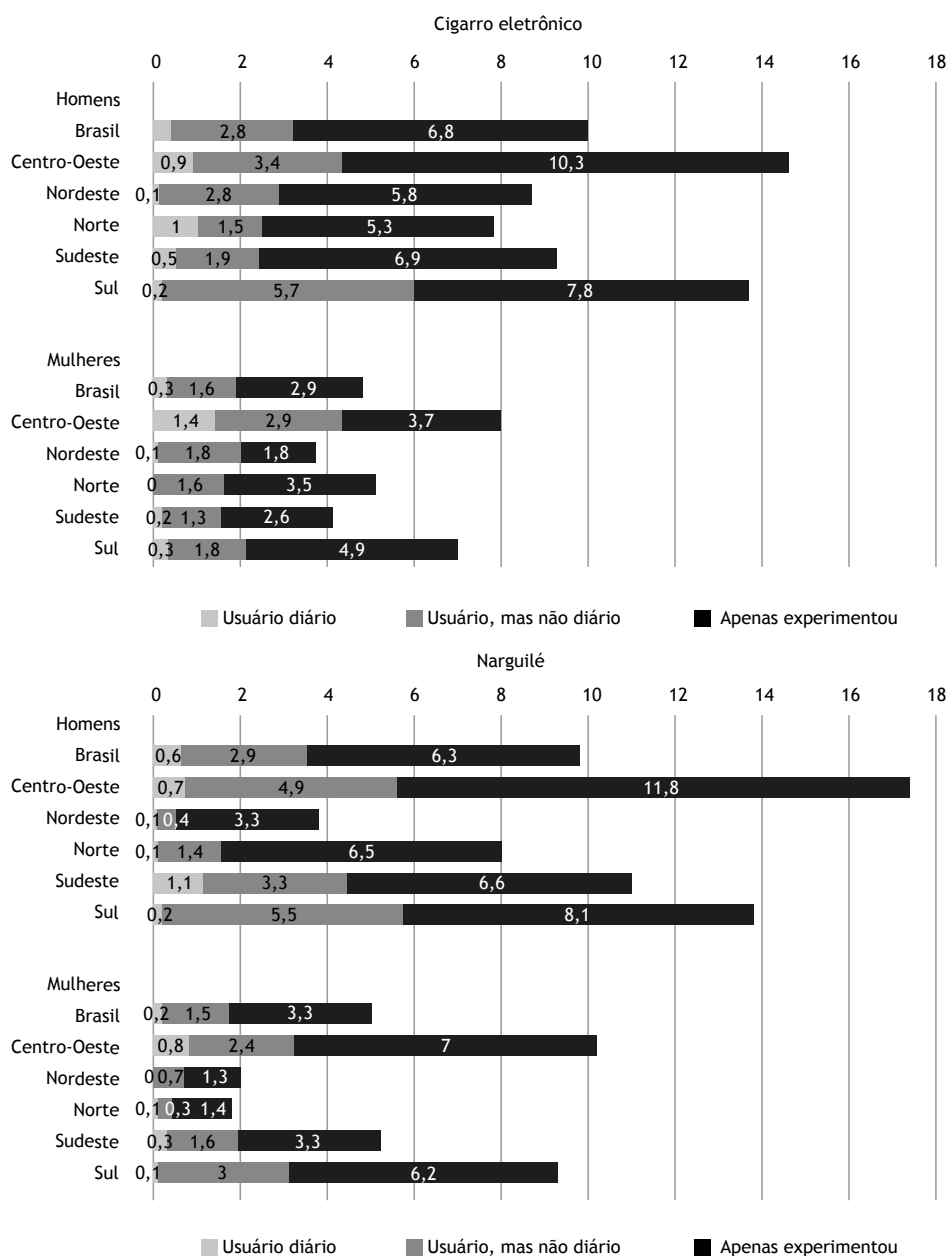


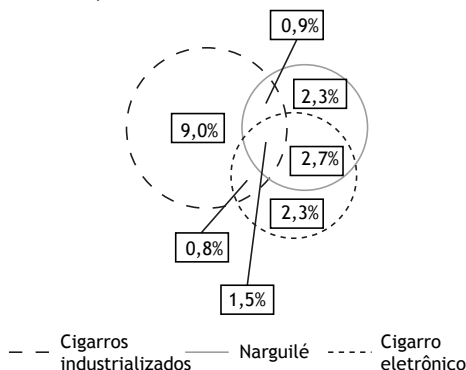
Figura 2. Frequência de uso de cigarro eletrônico e narguilé por sexo, macrorregião do país e todo o país. Estudo Covitel, 2022.

perguntas, o que pode ter evitado mal-entendidos, principalmente na população idosa, que pode ter dificuldade em compreender perguntas longas. Além disso, o questionário havia sido testado, e os entrevistados não tiveram dificuldade em responder às perguntas.

Outro ponto que merece destaque é a representatividade do Covitel: a amostra foi projetada de modo a representar cada uma das cinco macrorregiões brasileiras e o país como um todo. Os procedimentos de amostragem consideraram o número de telefones fixos e celulares cadastrados em

cada região do país, e os números de telefone foram selecionados proporcionalmente por meio da inclusão de todos os códigos de discagem direta à distância na respectiva região. Nesse sentido, é possível que um viés de seleção tenha sido introduzido, pois a maioria dos números de telefones fixos e celulares é proveniente de grandes cidades e capitais. Embora a maioria das populações regionais esteja concentrada nesses locais, é comum que uma pessoa possua mais de uma linha de telefone celular. Portanto, a prevalência do desfecho “experimental cigarros eletrônicos e narguilé” tende a ser superestimada.

Nenhum = 80,5%



Combinação possível	População estimada
Nenhum	108.307.774
Apenas cigarros industrializados	12.115.987
Apenas cigarro eletrônico	3.096.308
Apenas narguilé	3.096.308
Cigarros industrializados e cigarro eletrônico	1.076.977
Cigarros industrializados e narguilé	1.211.599
Cigarro eletrônico e narguilé	3.634.796
Todos os três	2.019.331

Figura 3. Diagrama de Venn de consumo atual de cigarros industrializados e história de uso de cigarro eletrônico e narguilé ao longo da vida. Estudo Covitel, 2022.

No entanto, para minimizar esse viés, recalculamos os pesos amostrais usando as projeções para a população brasileira com base no censo demográfico brasileiro de 2010, considerando as proporções esperadas de sexo, escolaridade e idade. Embora o objetivo desse procedimento seja corrigir a estimativa pontual do uso de cigarro eletrônico e narguilé alguma vez na vida, não podemos descartar completamente algum grau de viés de seleção.

As pesquisas supracitadas e a literatura internacional mostram que existe relação entre ser um adulto jovem com alto grau de escolaridade ou alta renda familiar e o uso de ENDS, cigarro eletrônico e narguilé.^(12,13,16,17) Por outro lado, os fumantes de cigarros industrializados tendem a ser mais velhos e ter menor grau de escolaridade ou menor renda familiar. O Covitel revelou que a prevalência de experimentação de cigarros eletrônicos foi de quase 20% entre adultos jovens e de 1,6% entre indivíduos com idade ≥ 60 anos. O mesmo ocorreu com a experimentação de narguilé (17% vs. 1,3%).

Na análise das cinco macrorregiões brasileiras, o uso de cigarro eletrônico e narguilé foi mais comum na região Centro-Oeste, seguida pela região Sul. Resultados semelhantes foram observados em outros estudos realizados no país: a prevalência de experimentação de narguilé foi de 3,4% em ambas as regiões de acordo com a PNS de 2013, e a prevalência de experimentação de ENDS na região Centro-Oeste foi de 2,8% na PNS de 2019 e de 11,59% na VIGITEL de 2019.^(13,16) Acreditamos que a experimentação de ENDS possa estar relacionada ao contrabando desses dispositivos, já que, de acordo com resolução de 2009 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, é proibido comercializar, importar e anunciar qualquer um desses produtos.⁽²⁰⁾ Infelizmente, as vendas on-line acontecem com muita facilidade, e esses produtos também podem ser encontrados em diversos lugares onde o tabaco é vendido no Brasil. No entanto, como o acesso gratuito à Internet não está disponível para todos e como esses dispositivos são bastante caros no Brasil, é possível que seja esse o motivo pelo qual seu uso esteja relacionado

com maior grau de escolaridade e maior renda. A maior frequência de uso diário de cigarro eletrônico (1,4%) foi observada entre as mulheres da região Sul, a qual ocupa o segundo lugar no consumo de produtos do tabaco no país. A prevalência global de consumo de cigarros industrializados encontrada neste estudo está de acordo com o declínio observado na última década no Brasil: mais prevalente entre os homens e adultos na faixa etária de 25 a 69 anos, enquanto outras formas de tabagismo/*vaping* são mais comuns entre os mais jovens.

Embora seja difícil comparar estudos, a experimentação e o uso atual de cigarros eletrônicos e narguilé aparentemente estão aumentando no Brasil. Todos os esforços devem ser feitos para que seja possível comparar estudos internacionais e, principalmente, brasileiros, inclusive a padronização das perguntas formuladas. De acordo com o questionário básico da *Global Adult Tobacco Survey*,⁽²¹⁾ perguntas sobre diferentes categorias de produtos de tabaco/nicotina devem ser feitas separadamente. Para cada categoria, devem constar perguntas tais como uso atual ou história de uso ao longo da vida, uso diário ou semanal, idade de início e cessação, entre outras; entretanto, ainda não se sabe a validade de uma única pergunta a respeito de muitos produtos. As especificidades locais exigirão adaptações; entretanto, em virtude do tamanho da *Global Adult Tobacco Survey*,⁽²¹⁾ a tarefa pode ser bastante difícil, e apenas as perguntas principais devem ser selecionadas para que se possa comparar a prevalência de cada um dos principais produtos. A vigilância continuada no ambiente digital, nas fronteiras e nos pontos de venda, além de campanhas educativas na mídia, com foco principalmente em jovens e adolescentes, é essencial para prevenir a iniciação do tabagismo/*vaping* e contribuir para medidas regulatórias e políticas públicas para catalisar uma redução do uso de cigarros eletrônicos e narguilé no futuro.

Estudos de longo prazo para monitorar a curva de prevalência desses produtos e seus malefícios à saúde também são fundamentais para identificar possíveis impactos nas políticas de controle do tabaco.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer aos participantes do estudo Covitel e a nossos parceiros, a saber, a associação Umane (articulação e financiamento), o Instituto Ibirapitanga (cofinanciamento) e a Associação Brasileira de Saúde Coletiva (apoio ao desenvolvimento da pesquisa).

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

AMBM, FCW, LMVS, PCBP, TAC, PAC e PCH: conceituação. LMVS, PCBP e TAC: aquisição de

financiamento. AMBM, FCW, PAC e PCH: análise formal. AMBM, FCW, LMVS, PCBP, TAC, PAC e PCH: metodologia. LMVS, PCBP e TAC: administração do projeto. AMBM, FCW e PCH: supervisão. AMBM, FCW, PAC e PCH: visualização. AMBM, FCW, PAC e PCH: redação do manuscrito. AMBM, FCW, LMVS, PCBP, TAC, PAC e PCH: revisão e edição do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Glantz SA, Bareham DW. E-Cigarettes: Use, Effects on Smoking, Risks, and Policy Implications. *Annu Rev Public Health*. 2018;39:215-235. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040617-013757>
- Malta DC, Flor LS, MacHado ÍE, Felisbino-Mendes MS, Brant LCC, Ribeiro ALP, et al. Trends in prevalence and mortality burden attributable to smoking, Brazil and federated units, 1990 and 2017. *Popul Health Metr*. 2020;18(Suppl 1):24. <https://doi.org/10.1186/s12963-020-00215-2>
- World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [cited 2022 Aug 2]. WHO reports progress in the fight against tobacco epidemic. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-07-2021-who-reports-progress-in-the-fight-against-tobacco-epidemic>
- Bernat D, Gasquet N, Wilson KO, Porter L, Choi K. Electronic Cigarette Harm and Benefit Perceptions and Use Among Youth. *Am J Prev Med*. 2018;55(3):361-367. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.04.043>
- Hoek J, Gendall P, Eckert C, Louviere J, Ling P, Popova L. Analysis of on-pack messages for e-liquids: a discrete choice study. *Tob Control*. 2022;31(4):534-542.
- McCausland K, Maycock B, Leaver T, Jancey J. The Messages Presented in Electronic Cigarette-Related Social Media Promotions and Discussion: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2019;21(2):e11953. <https://doi.org/10.2196/11953>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [homepage on the Internet]. Atlanta: CDC; c2018 [cited 2022 Aug 2]. Surgeon General's Advisory on E-cigarette Use Among Youth. Available from: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/surgeon-general-advisory/index.html
- Stanton CA, Bansal-Travers M, Johnson AL, Sharma E, Katz L, Ambrose BK, et al. Longitudinal e-Cigarette and Cigarette Use Among US Youth in the PATH Study (2013-2015). *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(10):1088-1096. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz006>
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2022 [cited 2022 Jul 20]. Programa Nacional de Controle do Tabagismo Available from: <https://www.inca.gov.br/programa-nacional-de-controle-do-tabagismo>
- Barrington-Trimis JL, Leventhal AM. Adolescents' Use of "Pod Mod" E-Cigarettes - Urgent Concerns. *N Engl J Med*. 2018;379(12):1099-1102. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1805758>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar: 2021. Rio de Janeiro: IBGE; 2021.
- Bertoni N, Szklo A, Boni R, Coutinho C, Vasconcellos M, Nascimento Silva P, et al. Electronic cigarettes and narghile users in Brazil: Do they differ from cigarettes smokers?. *Addict Behav*. 2019;98:106007. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.05.031>
- Bertoni N, Cavalcante TM, Souza MC, Szklo AS. Prevalence of electronic nicotine delivery systems and waterpipe use in Brazil: where are we going?. *Rev Bras Epidemiol*. 2021;24(suppl 2):e210007. <https://doi.org/10.1590/1980-549720210007.supl.2>
- Jones DM, Ashley DL, Weaver SR, Eriksen MP. Flavored ENDS Use among Adults Who Have Used Cigarettes and ENDS, 2016-2017. *Tob Regul Sci*. 2019;5(6):518-531. <https://doi.org/10.18001/TRS.5.6.4>
- Barufaldi LA, Guerra RL, Albuquerque RCR, Nascimento AD, Chança RD, Souza MC, et al. Risk of initiation to smoking with the use of electronic cigarettes: systematic review and meta-analysis [Article in Portuguese]. *Cien Saude Colet*. 2021;26(12):6089-6103. <https://doi.org/10.1590/1413-812320212612.35032020>
- Menezes AM, Wehrmeister FC, Horta BL, Szwarcwald CL, Vieira ML, Malta DC. Frequency of the use of hookah among adults and its distribution according to sociodemographic characteristics, urban or rural area and federative units: National Health Survey, 2013 [published correction appears in *Rev Bras Epidemiol*. 2016 Apr-Jun;19(2):469-70]. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18 Suppl 2:57-67. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500060006>
- Bertoni N, Szklo AS. Electronic nicotine delivery systems in Brazilian state capitals: prevalence, profile of use, and implications for the National Tobacco Control Policy [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2021;37(7):e00261920.
- Leventhal AM, Strong DR, Kirkpatrick MG, Unger JB, Sussman S, Riggs NR, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Initiation of Combustible Tobacco Product Smoking in Early Adolescence. *JAMA*. 2015;314(7):700-707. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.8950>
- Eltorai AE, Choi AR, Eltorai AS. Impact of Electronic Cigarettes on Various Organ Systems. *Respir Care*. 2019;64(3):328-336. <https://doi.org/10.4187/respcare.06300>
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; [cited 2022 Aug 2]. Resolução no. 46, de 28 de agosto de 2009. Proíbe a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos como cigarro eletrônico. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0046_28_08_2009.html
- Global Adult Tobacco Survey Collaborative Group. Global Adult Tobacco Survey (GATS): Core Questionnaire with Optional Questions. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2020.



Prevalência, desfechos e preditores de infecções nosocomiais do trato respiratório inferior multirresistentes em pacientes em uma UTI

Ana Beatriz Souza de Oliveira¹ , Guilherme Hirassawa Sacilotto² ,
Manuela Francisco Balthazar Neves² , Andressa Hellen Nora da Silva² ,
Tamiris Adriane Moimaz³ , Joelma Villafanha Gandolfi³ ,
Mara Correa Lelles Nogueira³ , Suzana Margareth Lobo³

1. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP – São José do Rio Preto (SP), Brasil.
2. Residência em Medicina Intensiva, Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP – São José do Rio Preto (SP), Brasil.
3. Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Recebido: 6 julho 2022.

Aprovado: 6 outubro 2022.

Trabalho realizado no Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP – São José do Rio Preto (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Determinar a prevalência, os desfechos e os preditores de infecções do trato respiratório inferior (ITRI) nosocomiais em pacientes em uma UTI. **Métodos:** Estudo observacional de coorte com pacientes com ITRI nosocomiais (pneumonia associada à assistência à saúde, pneumonia adquirida no hospital ou pneumonia associada à ventilação mecânica). Os dados foram coletados prospectivamente entre 2015 e 2019. Os patógenos multirresistentes (PMR) identificados nos isolados estudados incluíram *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a cefalosporinas de espectro estendido e carbapenêmicos, enterobactérias resistentes a carbapenêmicos e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina no diagnóstico microbiológico. **Resultados:** Durante o período do estudo, 267 pacientes internados na UTI foram diagnosticados com ITRI, 237 dos quais tiveram confirmação microbiológica de ITRI. Destes, 146 (62%) apresentaram pelo menos um isolado de PMR. Os pacientes infectados por PMR tiveram piores desfechos do que os infectados por cepas sensíveis, como ventilação mecânica prolongada (18,0 dias vs. 12,0 dias; $p < 0,001$), tempo prolongado de internação na UTI (23,0 dias vs. 16,0 dias; $p < 0,001$) e maior mortalidade (73% vs. 53%; $p < 0,001$). Tempo de internação hospitalar ≥ 5 dias (OR = 3,20; IC95%: 1,39-7,39; $p = 0,005$) e uso prolongado de drogas vasoativas (OR = 3,15; IC95%: 1,42-7,01; $p = 0,004$) foram preditores independentes de ITRI por PMR (ITRI-PMR). A presença de ITRI-PMR foi um preditor independente de óbito (OR = 2,311; IC95%: 1,091-4,894; $p = 0,028$). **Conclusões:** O uso prolongado de drogas vasoativas e o tempo prolongado de internação hospitalar foram preditores independentes de ITRI-PMR nesta população de pacientes críticos com desfechos muito ruins.

Descritores: Resistência a múltiplos medicamentos; Pneumonia associada a assistência à saúde; Pneumonia associada à ventilação mecânica; Infecção hospitalar; Unidades de terapia intensiva.

INTRODUÇÃO

O aumento da prevalência de patógenos que expressam resistência a β -lactâmicos em virtude da produção de β -lactamases de espectro estendido, β -lactamases AmpC e carbapenemases, além da alteração da parede celular promovendo resistência à meticilina, tem comprometido a eficácia terapêutica dos tratamentos atuais. Pacientes hospitalizados com infecções causadas por patógenos multirresistentes (PMR) têm maior risco de receber terapia inadequada e, conseqüentemente, de falha do tratamento, aumentando a carga de doenças nas UTIs.⁽¹⁾

A pneumonia em pacientes críticos com maior risco de infecção por PMR pode ser pneumonia associada à assistência à saúde (PAAS), pneumonia adquirida no hospital (PAH) ou pneumonia associada à ventilação

meccânica (PAVM), que geralmente estão associadas a complicações extrapulmonares e alta mortalidade.⁽²⁾ As características dos pacientes, a infecção por patógenos específicos e a gravidade da doença influenciam a escolha dos antibióticos. A resistência aos antibióticos é uma grande preocupação nas infecções do trato respiratório inferior (ITRI) em todo o mundo, especialmente por causa de sua associação com tempo prolongado de internação e alta mortalidade.⁽²⁾ A antibioticoterapia adequada é fundamental para melhorar os desfechos em pacientes críticos com infecções. É, portanto, importante identificar os pacientes que apresentam maior risco de infecções por PMR. A compreensão das características epidemiológicas e dos fatores de risco para infecções pulmonares causadas por PMR é importante para o direcionamento de opções de tratamento mais precoce e adequado.

Endereço para correspondência:

Suzana Margareth Lobo. Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5544, Vila São José, CEP 15090-000, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Tel.: 55 17 3231-5054. E-mail: suzanaalobo@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Existem fatores de risco conhecidos para PMR como fatores sociodemográficos, gravidade da doença, comorbidades e uso prévio de antibióticos, entre muitos outros que podem variar de acordo com a população e o tipo de serviço de saúde.⁽²⁻⁶⁾ Nossa hipótese é a de que pacientes com ITRI por PMR (ITRI-PMR) apresentam piores desfechos e possivelmente diferentes padrões de resposta inflamatória, bem como características diferentes, em comparação com pacientes com infecções secundárias a organismos sensíveis. Nosso objetivo foi avaliar os desfechos e identificar os preditores precoces de ITRI-PMR.

MÉTODOS

Desenho, local e participantes do estudo

Este estudo observacional de coorte foi uma análise retrospectiva de uma coleta prospectiva de dados de indivíduos com ITRI admitidos em uma UTI mista de 40 leitos do Hospital de Base, um hospital universitário terciário, localizado na cidade de São José do Rio (SP). Os dados foram coletados entre 1º de agosto de 2015 e 1º de agosto de 2019. O tamanho da amostra foi determinado por meio de uma amostra de conveniência de pacientes com ITRI confirmadas microbiologicamente que foram incluídos em nosso banco de dados de registro durante o período do estudo. O estudo foi aprovado pelo comitê de revisão institucional local (Protocolo n. 12569319.1.0000.5415) e seguiu as diretrizes *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*.⁽⁷⁾

Os critérios de inclusão foram idade ≥ 18 anos e diagnóstico de ITRI (PAAS, PAH ou PAVM). O tempo de internação hospitalar e na UTI antes do diagnóstico de ITRI foi registrado para cada indivíduo (dias desde a admissão até o diagnóstico). O tratamento com antibióticos foi prescrito de acordo com as diretrizes locais. A PAAS foi definida de acordo com os critérios da *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society* de 2007.⁽⁸⁾ A PAH foi definida como a presença de sinais e sintomas clínicos de pneumonia com infiltrado novo ou progressivo na radiografia de tórax após > 48 h de hospitalização ou até 7 dias após a alta hospitalar ou pelo menos 48 h para pacientes não intubados. Os sinais e sintomas clínicos foram tosse, taquipneia (FR > 25 ciclos/min), expectoração purulenta, hipoxemia, necessidade de ventilação mecânica e alterações agudas no sistema de suporte ventilatório para aumentar a oxigenação, bem como pelo menos um dos seguintes sinais: febre (temperatura corporal $\geq 38^\circ\text{C}$) e número total de leucócitos periféricos ≥ 10.000 ou ≤ 4.500 células/mm³.⁽⁹⁾ A PAVM foi definida como a presença de infiltrado novo ou progressivo e sinais de infecção em pacientes em ventilação mecânica via tubo orotraqueal por pelo menos 48 h. A SDRA foi diagnosticada com base nas definições de Berlim de 2012.⁽¹⁰⁾

COLETA DE DADOS

Foram coletados dados sobre características clínicas, exames laboratoriais e tipo de suporte orgânico

necessário. Foram calculados o SOFA, o *Simplified Acute Physiology Score III* (SAPS III) e o *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS).⁽¹¹⁻¹³⁾ Culturas qualitativas e quantitativas de aspirados endotraqueais ($n = 210$) ou escarro ($n = 27$) foram realizadas de acordo com os métodos padrão. Foram coletados dados sobre os níveis de proteína C reativa (PCR) medidos nas primeiras 48 h após a admissão, o uso de corticosteroides e o tempo de ventilação mecânica e de uso de vasopressores. O menor nível de albumina sérica obtido nas primeiras 48 h após a admissão foi registrado. A avaliação radiológica incluiu radiografia e TC de tórax (ou angiotomografia de tórax).

Os pacientes foram divididos em dois grupos: PMR– e PMR+. O grupo PMR– incluiu cepas não multirresistentes relacionadas à ITRI identificadas nos isolados estudados, e o grupo PMR+ incluiu ao menos uma das seguintes cepas multirresistentes: cepas de *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* com fenótipo multirresistente, ou seja, resistência a mais de um agente antimicrobiano em três ou mais diferentes categorias de antimicrobianos, incluindo cefalosporinas de espectro estendido (ceftriaxona, ceftazidima e cefepime) e/ou carbapenêmicos (imipenem e meropenem).⁽¹⁴⁾ Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos e *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina também foram incluídos nesse grupo. Todos os isolados foram revisados e classificados por um microbiologista. Os desfechos avaliados foram óbito, bacteremia, SDRA e tempo de internação hospitalar e na UTI.

Análise estatística

Para a análise estatística, utilizou-se estatística descritiva e comparação de proporções. Em caso de distribuição não gaussiana, as variáveis contínuas foram analisadas por meio do teste de Kruskal-Wallis. As variáveis categóricas foram analisadas por meio do teste do qui-quadrado de Pearson ou do teste exato de Fisher. Foram realizadas análises de regressão logística univariada e multivariada (técnica *stepwise forward*) para determinação dos preditores independentes da presença de PMR. Os valores das medianas foram utilizados como pontos de corte para determinação de categorias binárias para as variáveis contínuas. As variáveis dependentes foram ITRI-PMR e óbito. As variáveis independentes com valor $< 0,25$ na análise univariada foram selecionadas para a análise de regressão logística binária. As variáveis testadas para ITRI-PMR na análise multivariada foram sexo, SOFA, SAPS III, DPOC (referência: sem DPOC), relação PCR/albumina, uso de corticosteroides (referência: sem uso), uso de drogas vasoativas, tempo de internação hospitalar e na UTI antes do diagnóstico de ITRI e motivo da admissão hospitalar (referência: cirurgia). As variáveis testadas para óbito na análise multivariada foram idade, SOFA, SAPS III, DPOC (referência: sem DPOC), relação PCR/albumina e motivo da admissão hospitalar (referência: cirurgia). Para testar a multicolinearidade, calcularam-se

os fatores de inflação de variância; para todas as covariáveis, um fator < 5 foi indicativo de ausência de multicolinearidade. Calcularam-se as *odds ratios* ajustadas e os intervalos de confiança de 95% para os preditores. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

No geral, foram avaliados 267 pacientes com ITRI. Desses, 237 foram incluídos após confirmação microbiológica, 146 (62%) dos quais estavam infectados por pelo menos um PMR (Tabela 1). A média de idade foi de $57,2 \pm 17,1$ anos, e as médias do SAPS III, SOFA e CPIS foram de $64,7 \pm 16,6$; $8,7 \pm 3,9$ e $6,1 \pm 1,9$, respectivamente. As taxas de incidência e mortalidade de acordo com o tipo de ITRI são apresentadas na Figura 1.

As características clínicas e os desfechos nos grupos PMR+ e PMR- são apresentados na Tabela 1. A DPOC foi significativamente mais comum no grupo PMR+ do que no grupo PMR- (10,2% vs. 5,5%; $p = 0,029$; Tabela 1). O tempo de internação hospitalar e na UTI antes do diagnóstico de ITRI foi significativamente maior no grupo PMR+ do que no grupo PMR-. Os pacientes do grupo PMR+, comparados com os do grupo PMR-, utilizaram vasopressores (mediana: 11 [6-18] dias vs. 6 [4-12] dias; $p < 0,001$) e ficaram em ventilação mecânica (mediana: 18,0 [11,5-26,0] dias vs. 12,0 [6,0-22,0] dias; $p < 0,001$) por mais tempo. Além disso, os pacientes do grupo PMR+ apresentaram maior tempo de internação na UTI (mediana: 23 [15-33] dias vs. 16 [10-24] dias; $p < 0,001$), maior tempo de internação hospitalar (mediana: 31,0 [21,0-50,5] dias vs. 26,0 [15,0-41,0] dias; $p = 0,004$) e maior mortalidade (73% vs. 53%; $p = 0,001$; Tabela 1).

Na análise de regressão logística binária, tempo de internação hospitalar ≥ 5 dias (OR = 3,20; IC95%: 1,39-7,39; $p = 0,005$) e duração prolongada do

tratamento (≥ 9 dias) com drogas vasoativas (OR = 3,15; IC95%: 1,42-7,01; $p = 0,004$) foram preditores independentes de ITRI-PMR nesta população de pacientes críticos (Tabela 2). A presença de ITRI-PMR foi o único preditor independente de óbito (OR = 2,31; IC95%: 1,091-4,894; $p = 0,028$).

As principais características demográficas e clínicas dos pacientes infectados por cepas Gram-negativas ou Gram-positivas multirresistentes são apresentadas na Tabela 3. A Figura 2 apresenta a distribuição dos PMR em número de pacientes e de isolados.

DISCUSSÃO

Os principais achados de nosso estudo são os seguintes: os PMR foram a causa de ITRI em quase dois terços dos pacientes da UTI; a taxa de mortalidade foi notavelmente alta nessa população heterogênea de pacientes críticos; o tempo prolongado de internação na UTI (≥ 5 dias) e o tratamento prolongado com vasopressores (≥ 9 dias) foram preditores de ITRI-PMR; e a presença de ITRI-PMR foi identificada como o único fator de risco independente para óbito.

Uma grande parte de nossa população de UTI com ITRI estava infectada por PMR (62%). Na admissão na UTI, o SAPS III e o SOFA não foram significativamente diferentes ao compararmos os pacientes com ITRI por cepas sensíveis e por cepas resistentes; no entanto, os pacientes do grupo PMR+ apresentaram maiores taxas de mortalidade e maior utilização de recursos conforme demonstrado pelo maior tempo de uso de ventilação mecânica e de vasopressores, bem como maior tempo de internação na UTI e hospitalar, em comparação com o grupo PMR-. A taxa de mortalidade foi de 73% no grupo PMR+.

Outros autores relataram resultados semelhantes (maiores taxas de mortalidade) ao compararem adultos hospitalizados infectados por *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos com controles pareados infectados por cepas de *K. pneumoniae* sensíveis.^(15,16) A mortalidade dos pacientes infectados por bactérias multirresistentes foi significativamente maior do que a dos pacientes infectados por bactérias não multirresistentes [51,85% vs. 30,56%] em pacientes com PAVM em um hospital de um condado na China.⁽¹⁷⁾ Em um estudo realizado no Brasil, a taxa de mortalidade para PAVM causada por PMR foi de 61,3%, enquanto a para PAVM não causada por PMR foi de 25,0%.⁽¹⁸⁾ Diferenças na gravidade da doença, conforme demonstrado pelo SOFA e pelo SAPS III elevados, podem explicar a mortalidade ainda maior observada em nosso estudo. Nossos dados sugerem que a multirresistência é a causa da alta mortalidade, uma vez que o isolamento de PMR foi considerado o único preditor independente de óbito, mesmo quando variáveis como idade, SAPS III e SOFA entraram no modelo de regressão logística. Um motivo fundamental para a maior mortalidade pode ser o atraso no fornecimento de antibioticoterapia adequada.⁽¹⁹⁾ Além disso, *A. baumannii* e *K. pneumoniae* tiveram a maior prevalência em nossos pacientes com ITRI, sendo ambos os patógenos associados a pior prognóstico.

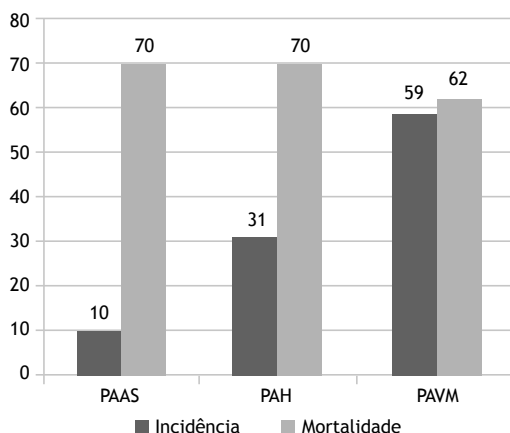


Figura 1. Incidência de infecções do trato respiratório inferior de acordo com o diagnóstico e as respectivas taxas de mortalidade (em %). Observação: números arredondados. PAAS: pneumonia associada à assistência à saúde; PAH: pneumonia adquirida no hospital; e PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas da amostra total e dos dois grupos estudados.^a

Características	Total (N = 237)	Grupos		p
		PMR – (n = 91)	PMR + (n = 146)	
Idade, anos	57,2 ± 17,1	57,3 ± 16,6	57,2 ± 17,5	0,800
Sexo masculino	160 (67,5)	66 (72,5)	94 (64,4)	0,193
Pontuação nos escores de gravidade				
SAPS III	64,7 ± 16,6	62,5 ± 17,7	66,0 ± 15,7	0,193
SOFA na admissão	8,7 ± 3,9	9,3 ± 4,0	8,3 ± 3,8	0,098
CPIS	6,1 ± 1,9	6,0 ± 1,8	6,1 ± 1,9	0,680
PCR (1º dia)	19,3 ± 14,1	19,4 ± 16,0	19,1 ± 12,8	0,647
Relação PCR/albumina	7,6 ± 6,9	5,9 ± 5,0	8,4 ± 7,6	0,083
Tipo de admissão				
Clínica	135 (57,0)	52 (57,2)	83 (56,8)	0,965
Cirúrgica	102 (43,0)	39 (42,9)	63 (43,2)	0,965
Trauma	52 (21,9)	23 (25,27)	29 (19,86)	0,330
Comorbidades				
DPOC	20 (8,4)	5 (5,5)	15 (10,23)	0,029
Diabetes mellitus	23 (9,7)	10 (11,1)	13 (8,9)	0,689
Tabagismo	21 (8,9)	9 (9,8)	12 (8,21)	0,554
Doença cardiovascular	52 (21,9)	21 (23,1)	31 (21,2)	0,739
Doença respiratória	51 (21,5)	16 (17,6)	35 (23,9)	0,240
Uso de corticosteroide	31 (13,1)	8 (8,8)	23 (15,8)	0,109
ITRI				
PAAS	23 (9,7)	12 (13,2)	11 (7,5)	0,150
PAH	73 (30,8)	29 (31,9)	44 (30,1)	0,779
PAVM	139 (58,6)	51 (56,0)	88 (60,3)	0,585
TI na UTI antes do diagnóstico de ITRI	3 [0-6]	2 [0-4]	4 [1-9]	< 0,001
TI hospitalar antes do diagnóstico de ITRI	5,5 [2-13]	4 [1-7]	7 [4-15]	< 0,001
Terapias de suporte				
Drogas vasoativas	224 (94,9)	84 (92,3)	140 (95,9)	0,155
Drogas vasoativas, dias	9 [5-16]	6 [4-12]	11 [6-18]	< 0,001
Ventilação mecânica	210 (88,6)	85 (93,40)	125 (86,20)	0,076
Ventilação mecânica, dias	16 [9-24]	12 [6-22]	18 [12-26]	< 0,001
Desfechos				
SDRA	36 (15,2)	13 (13,9)	23 (22,1)	0,742
Bacteremia	70 (32,6)	23 (25,1)	47 (44,9)	0,528
TI na UTI, dias	20 [13-30]	16 [10-24]	23 [15-33]	< 0,001
TI hospitalar, dias	30 [18-45]	26 [15-41]	31 [21-51]	0,004
Mortalidade hospitalar	154 (65,2)	48 (53,0)	106 (73,0)	< 0,001

PMR: patógenos multirresistentes; SAPS III: *Simplified Acute Physiology Score III*; CPIS: *Clinical Pulmonary Infection Score*; PCR: proteína C reativa; ITRI: infecção do trato respiratório inferior; PAAS: pneumonia associada à assistência à saúde; PAH: pneumonia adquirida no hospital; PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica; e TI: tempo de internação. ^aValores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [IIQ].

Constatamos que tempo de internação hospitalar ≥ 5 dias e uso de vasopressores por ≥ 9 dias mais do que triplicaram a probabilidade de ter ITRI-PMR. Outros estudos relataram muitos outros fatores de risco associados aos PMR em pacientes hospitalizados, como ventilação mecânica, uso prévio de antibióticos e cateteres de longa permanência.⁽⁴⁾ Em uma revisão incluindo um total de 92 estudos, os fatores de risco mais frequentemente relatados como significativamente associados a infecções Gram-negativas resistentes a carbapenêmicos foram uso prévio de antibióticos, colonização prévia, ventilação mecânica, diálise, tempo de internação hospitalar, comorbidades, APACHE II e

intubação.⁽³⁾ A população incluída em nosso estudo era homogênea quanto à gravidade da doença; quase todos os pacientes estavam intubados ou em choque séptico, o que dificulta a comparação de nossa população com as de outros estudos, pois essas variáveis não puderam ser testadas na análise de regressão.

Em nosso estudo, apenas a DPOC foi associada aos PMR. O uso prolongado de drogas vasoativas e o tempo prolongado de internação hospitalar foram associados às ITRI-PMR. Foi relatado aumento da mortalidade em pacientes infectados por *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos e que apresentavam outras comorbidades.⁽²⁰⁾ Em um estudo prospectivo paralelo

Tabela 2. Regressão logística multivariada com preditores independentes de infecção por patógenos multirresistentes e óbito em pacientes com infecção do trato respiratório inferior.^a

	OR	IC95%	p
PMR			
Drogas vasoativas, dias	3,159	1,423-7,013	0,004
TI hospitalar antes do diagnóstico de ITRI	3,205	1,390-7,390	0,005
DPOC	9,770	1,062-89,870	0,014
Óbito			
PMR	2,311	1,091-4,894	0,028

PMR: patógenos multirresistentes; TI: tempo de internação; ITRI: infecção do trato respiratório inferior; ref.: referência; e PCR: proteína C reativa. ^aVariáveis que entraram na regressão logística: sexo; SOFA; SAPS III; DPOC (ref.: sem DPOC); relação PCR/albumina; corticosteroides (ref.: sem uso); drogas vasoativas, dias; TI hospitalar antes do diagnóstico de ITRI; e tipo de admissão (ref.: cirúrgica). Pontos de corte: SOFA (≤ 9); SAPS III ($\leq 65,5$); relação PCR/albumina (≤ 6); drogas vasoativas, dias (≤ 9); e TI hospitalar antes do diagnóstico de ITRI (≤ 5).

Tabela 3. Características demográficas e clínicas dos pacientes infectados por cepas Gram-negativas ou Gram-positivas multirresistentes.^a

Variáveis	Grupos		p
	Gram-negativo MR (n = 114)	Gram-positivo MR (n = 32)	
Idade, anos	57,7 $\pm$ 17,4	55,4 $\pm$ 18,1	0,714
Sexo masculino	75 (65,8)	19 (59,4)	0,506
Relação PCR/albumina	8,7 $\pm$ 7,8	6,8 $\pm$ 6,6	0,400
Pontuação nos escores de gravidade			
SAPS III	67,1 $\pm$ 16,2	62,4 $\pm$ 13,4	0,220
SOFA na admissão	8,6 $\pm$ 3,9	7,3 $\pm$ 3,1	0,072
CPIS	6,1 $\pm$ 2,0	6,2 $\pm$ 1,5	0,264
Tipo de admissão			
Clínica	66 (58,0)	17 (53,1)	0,631
Cirúrgica	48 (42,0)	15 (46,9)	0,631
Doenças coexistentes			
DPOC	11 (9,6)	4 (12,5)	0,639
Uso de corticosteroides	16 (14,0)	3 (9,4)	0,489
TI hospitalar antes do diagnóstico de ITRI	5,0 [2,0-11,7]	9,0 [4,0-23,2]	0,013
Drogas vasoativas, dias	14,5 $\pm$ 13,3	12,5 $\pm$ 10,2	0,464
Mortalidade hospitalar	81 (71,7)	25 (78,1)	0,468

MR: multirresistente; PCR: proteína C reativa; SAPS III: *Simplified Acute Physiology Score III*; CPIS: *Clinical Pulmonary Infection Score*; TI: tempo de internação; e ITRI: infecção do trato respiratório inferior. ^aValores expressos em n (%), média $\pm$ dp ou mediana [IIQ].

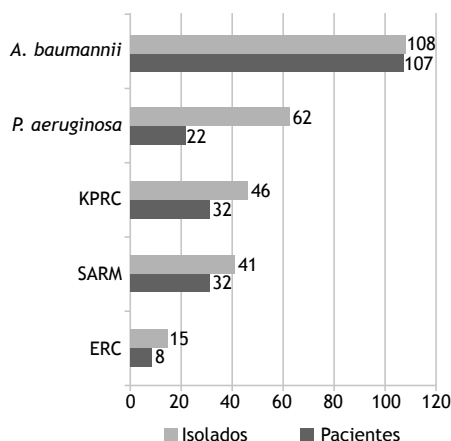


Figura 2. Distribuição dos patógenos multirresistentes e número de isolados na amostra. A.: *Acinetobacter*; P.: *Pseudomonas*; KPRC: *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; e ERC: enterobactérias resistentes a carbapenêmicos.

de coorte pareada na Europa, o tempo excessivo de internação hospitalar de 5 dias pôde ser atribuído à resistência a cefalosporinas de terceira geração nas infecções de corrente sanguínea por *Escherichia coli*.⁽²¹⁾ Ainda não se sabe o motivo da associação entre a duração do tratamento com drogas vasoativas e as infecções por PMR. Podemos especular que seja um marcador substituto para infecções de difícil tratamento, antibioticoterapia inicial inadequada ou doença mais grave; consequentemente, a reversão da sepse levaria mais tempo.

As infecções causadas por patógenos resistentes estão associadas a aumento de custos.⁽²²⁾ Programas eficazes de *stewardship* de antimicrobianos e prevenção de infecções são necessários para prevenir essas infecções. Dificuldades no desmame de drogas vasoativas devem ser um sinal de alerta para infecções por PMR, e essa hipótese deve ser testada em estudos prospectivos. Portanto, é de extrema importância estar ciente dos fatores de risco para PMR e desenvolver estratégias

para identificação de pacientes com maior risco a fim de buscar antibioticoterapia adequada e apropriada, juntamente com políticas de *stewardship* de antibióticos.

Este estudo tem diversos pontos fracos. Em primeiro lugar, a natureza unicêntrica e universitária deste estudo pode impedir a generalização dos achados para outros hospitais ou populações de pacientes hospitalizados. Em segundo lugar, esta população de pacientes críticos é singular; como quase todos os pacientes foram admitidos na UTI em uso de antibioticoterapia, utilizaram cateter de longa permanência, foram intubados e desenvolveram sepse, não foi possível identificar nenhuma dessas variáveis como preditoras de ITRI-PMR; portanto, atenção a outros fatores de risco deve fazer parte da assistência diária ao paciente. Não obstante, esperamos que nossos resultados aumentem a conscientização dos médicos que atuam em UTIs. O principal ponto forte de nosso estudo foi a coleta cuidadosa e prospectiva de dados que foram revisados por um microbiologista.

Em suma, em pacientes de UTI com ITRI, o tempo prolongado de internação hospitalar e o uso prolongado de vasopressores foram preditivos de infecções causadas por PMR e foram associados a desfechos ruins.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

SML: desenho do estudo; proposta do estudo; análise dos dados; redação e revisão do manuscrito. ABSO: desenho do estudo; aquisição e interpretação dos dados; análise dos dados; redação do manuscrito; aprovação da versão final. GHS, MFBN, TAM e AHNS: aquisição dos dados; revisão do manuscrito; aprovação da versão final. JVG e MCLN: interpretação e análise dos dados; redação do manuscrito; aprovação da versão final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Karam G, Chastre J, Wilcox MH, Vincent JL. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Crit Care*. 2016;20(1):136. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1320-7>
- Cillóniz C, Torres A, Niederman MS. Management of pneumonia in critically ill patients. *BMJ*. 2021;375:e065871. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-065871>
- Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, Rodríguez-Baño J, Viale P, Lopes S, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):228-235. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.016>
- Huang H, Chen B, Liu G, Ran J, Lian X, Huang X, et al. A multi-center study on the risk factors of infection caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2932-5>
- Ponce de Leon A, Merchant S, Raman G, Avendano E, Chan J, Tepichin Hernandez G, et al. *Pseudomonas* infections among hospitalized adults in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):250. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-04973-0>
- Raman G, Avendano EE, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:79. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0370-9>
- STROBE Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology [homepage on the Internet]. Bern, Switzerland: STROBE; c2021 [cited 2021 Mar 12]. STROBE checklists. Available from: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists>
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2(Suppl 2):S27-S72. <https://doi.org/10.1086/511159>
- American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):388-416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-644ST>
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-1758. <https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>
- Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission [published correction appears in *Intensive Care Med*. 2006 May;32(5):796]. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1345-1355. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2763-5>
- Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis*. 2010;51 Suppl 1:S131-S135. <https://doi.org/10.1086/653062>
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
- Wang Z, Qin RR, Huang L, Sun LY. Risk Factors for Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection and Mortality of *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(1):56-62. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.221267>
- Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(3):1028-1033. <https://doi.org/10.1128/AAC.01020-07>
- Hu Z, Zhou S. Risk factors and etiological analysis of ventilator-associated pneumonia: three year's cases analysis of intensive care unit in county hospital [Article in Chinese]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2018;30(10):933-938.
- Teixeira PJ, Hertz FT, Cruz DB, Caraver F, Hallal RC, Moreira JS. Ventilator-associated pneumonia: impact of bacterial multidrug-resistance on morbidity and mortality. *J Bras Pneumol*. 2004;30(6):540-548. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132004000600009>
- Bonine NG, Berger A, Altincatal A, et al. Impact of Delayed Appropriate Antibiotic Therapy on Patient Outcomes by Antibiotic Resistance Status From Serious Gram-negative Bacterial Infections. *Am J Med Sci*. 2019;357(2):103-110. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.11.009>
- Gonçalves Barbosa LC, Silva E Sousa JA, Bordoni GP, Barbosa GO, Carneiro LC. Elevated Mortality Risk from CRKp Associated with Comorbidities: Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(7):874. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070874>
- de Kraker ME, Wolkevitiz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(2):398-407. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq412>
- Filice GA, Nyman JA, Lexau C, Lees CH, Bockstedt LA, Como-Sabetti K, et al. Excess costs and utilization associated with methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(4):365-373. <https://doi.org/10.1086/651094>



Manifestações pleuropulmonares tomográficas na artrite reumatoide: ensaio pictórico

Guilherme das Posses Bridi¹, Márcio Valente Yamada Sawamura²,
Mark Wanderley¹, Luciana Volpon Soares Souza³, Ronaldo Adib Kairalla^{1,4},
Letícia Kawano-Dourado^{1,5,6}, Bruno Guedes Baldi^{1,7}

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Instituto de Radiologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Ultra X, São José do Rio Preto (SP) Brasil.
4. Núcleo de Tórax, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, Brasil.
5. Hcor Research Institute, Hospital do Coração, São Paulo (SP) Brasil.
6. MAGIC Evidence Ecosystem Foundation, Oslo, Norway.
7. Hospital do Coração, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 11 dezembro 2022.
Aprovado: 30 dezembro 2022.

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

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória autoimune e heterogênea que afeta vários sistemas, principalmente as articulações. Dentre as manifestações extra-articulares da AR, o acometimento pleuropulmonar ocorre com frequência, com diferentes apresentações, potencialmente em todos os compartimentos anatómicos do tórax e pode determinar alta morbidade e mortalidade. As manifestações pleuropulmonares mais comuns em pacientes com AR incluem doença pulmonar intersticial (DPI), doença pleural, hipertensão arterial pulmonar, nódulos pulmonares reumatoides, doença das vias aéreas (bronquiectasia e bronquiolite) e linfadenopatia. A hipertensão pulmonar e a DPI são as manifestações com maior impacto negativo no prognóstico. A TCAR de tórax é essencial na avaliação de pacientes com AR sintomáticos respiratórios, principalmente aqueles com fatores de risco maiores para DPI, como sexo masculino, tabagismo, idade mais avançada, níveis elevados de fator reumatoide ou anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos positivos. Além disso, outras etiologias que podem determinar manifestações pleuropulmonares tomográficas em pacientes com AR são infecções, neoplasias e doença pulmonar induzida por drogas. Nesses cenários, a apresentação clínica é heterogênea, variando de ausência de sintomas a insuficiência respiratória progressiva. O conhecimento das possíveis etiologias causadoras de manifestações pleuropulmonares tomográficas em pacientes com AR, aliado a um raciocínio clínico adequado, é fundamental para o diagnóstico e tratamento desses pacientes.

Descritores: Doenças pulmonares intersticiais; Pneumopatias; Doenças pleurais; Hipertensão arterial pulmonar; Artrite reumatoide; Tomografia.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença reumática autoimune que afeta mais comumente as articulações. Manifestações pleuropulmonares são comuns e contribuem significativamente para o aumento da morbidade e mortalidade na AR, afetando até 60% dos pacientes durante o curso da doença. Todos os compartimentos anatómicos do tórax podem ser acometidos na AR, incluindo a pleura e o parênquima pulmonar, assim como as pequenas e grandes vias aéreas.⁽¹⁻³⁾ A apresentação clínica é heterogênea, variando de ausência de sintomas a insuficiência respiratória progressiva, e pode ter início agudo ou insidioso.^(1,4) O acometimento pulmonar na AR geralmente ocorre até cinco anos após o diagnóstico de AR, mas é importante reforçar que pode preceder o acometimento articular.^(2,3)

Para avaliar as diferentes manifestações pleuropulmonares da AR, a TC é essencial, pois permite não só o detalhamento das lesões, mas também sua localização precisa. Além disso, a TC é importante para a avaliação de outras etiologias que podem determinar lesões pulmonares em pacientes com AR, como infecções, doença pulmonar

induzida por drogas (DPID), neoplasias e resposta ao tratamento.⁽⁵⁾

Embora não haja recomendação formal para o rastreamento dos pacientes com AR para a presença de acometimento pleuropulmonar, o rastreamento pode ser recomendado naqueles com sintomas respiratórios e/ou alterações em exames pulmonares, na TC ou em testes de função pulmonar. Além disso, pacientes com maior risco de acometimento pulmonar em virtude de fatores como sexo masculino, idade mais avançada, tabagismo, anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos positivos ou altos títulos de fator reumatoide devem ser submetidos à TC e à avaliação da função pulmonar.

As principais manifestações pleuropulmonares que podem ocorrer em pacientes com AR incluem doença pulmonar intersticial (DPI), doença pleural, hipertensão arterial pulmonar (HAP), nódulos pulmonares reumatoides, doença das vias aéreas (bronquiectasia e bronquiolite), linfadenopatia e DPID.

O objetivo deste ensaio pictórico foi apresentar as principais manifestações pleuropulmonares tomográficas que podem ser identificadas em pacientes com AR (Quadro 1).

Endereço para correspondência:

Bruno Guedes Baldi. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 8º andar, Bloco II, Cerqueira César, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2661-5695. Fax: 55 11 2661-5695. E-mail: bruno.baldi@hc.fm.usp.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Quadro 1. Resumo das principais manifestações pleuropulmonares da artrite reumatoide.

Padrão da doença	Manifestações radiológicas	Outras características
Pneumonia intersticial usual	Bronquiectasia de tração basilar e periférica, com ou sem faveolamento	Padrão mais comum de DPI (60%)
	Faveolamento exuberante, sinal da borda reta e acometimento do lobo superior anterior	Pior prognóstico dentre todos os padrões de DPI
Pneumonia intersticial não específica	Opacidades em vidro fosco e reticulação fina basilares e periféricas; bronquiectasia de tração	Associação com maior duração da doença articular, menor risco de progressão da doença e maior resposta ao tratamento
	Geralmente simétricas	
	Pode ocorrer preservação subpleural	
Pneumonia em organização	Consolidações periféricas e peribroncovasculares; opacidades em vidro fosco	As anormalidades são muitas vezes passageiras ou migratórias
	Nódulos e sinal do halo invertido podem ocorrer com menos frequência	Geralmente tem bom prognóstico
Pneumonia intersticial linfocítica	Cistos de paredes finas com predomínio em lobo inferior e peribroncovasculares	Mais comumente associada à síndrome de Sjögren
	Opacidades em vidro fosco e espessamento septal	
Pneumonia intersticial descamativa	Opacidades em vidro fosco e reticulação leve	Rara e pode preceder o início da AR em anos
	Cistos podem ser encontrados	
	Predomínio basal e periférico	
Derrame pleural inflamatório	Geralmente unilateral com pequeno realce pleural	A maioria dos pacientes é assintomática
		Geralmente exsudativo com baixos níveis de glicose, baixos níveis de pH, níveis elevados de LDH, altos títulos de fator reumatoide, baixa atividade do complemento total e baixos níveis de C3 e C4
Hipertensão arterial pulmonar	Aumento das artérias pulmonares, dilatação das câmaras cardíacas direitas e hipertrofia ventricular direita	Rara e geralmente observada em pacientes mais velhos com AR-DPI de longa duração
	Atenuação em mosaico nos pulmões como sinal indireto	
Nódulos pulmonares reumatoides	Opacidades redondas de tamanho variado, geralmente múltiplas e cavitadas	Geralmente assintomáticos e associados a nódulos subcutâneos
	Geralmente na região subpleural	
Bronquiectasia	Podem ocorrer bronquiectasias cilíndricas, varicosas e císticas	Infecções supurativas crônicas, tratamento com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença e predisposição genética podem estar relacionados à bronquiectasia
Bronquiolite constritiva	Espessamento da parede brônquica, bronquiectasias e padrão de atenuação em mosaico	Mais comum no sexo feminino e em indivíduos com doença não tratada e de longa duração Obstrução ao fluxo aéreo e aprisionamento aéreo em testes de função pulmonar
Bronquiolite folicular	Pequenos nódulos centrolobulares com estruturas ramificadas (sinal de árvore em brotamento) Aprisionamento aéreo e espessamento peribroncovascular e septal também podem ocorrer	Associada à AR ou síndrome de Sjögren

Continua...▶

Quadro 1. Resumo das principais manifestações pleuropulmonares da artrite reumatoide. (Continuação...)

Padrão da doença	Manifestações radiológicas	Outras características
Síndrome de Caplan (pneumoconiose reumatoide)	Múltiplos nódulos pulmonares periféricos com cavitações ou calcificações em alguns casos	Associada à exposição a carvão, amianto ou sílica Pode preceder o início da AR em mais de 10 anos A maioria dos pacientes é assintomática Aproximadamente 70% dos pacientes com AR
Linfadenopatia	Mediastinal ou axilar	Os pacientes podem apresentar sinais de atividade inflamatória
Doença pulmonar induzida por drogas	Padrões sugestivos de pneumonite de hipersensibilidade, pneumonia eosinofílica, edema pulmonar, pneumonia em organização e dano alveolar difuso	Secundária à reação imunomediada ou toxicidade direta Diagnóstico geralmente baseado em sintomas, padrão tomográfico e tempo entre o início do tratamento e a suspensão do medicamento Os sintomas geralmente melhoram com a suspensão do medicamento

DPI: doença pulmonar intersticial; e AR: artrite reumatoide.

DPI

A DPI é uma das manifestações pulmonares mais comuns da AR e a segunda principal causa de mortalidade, principalmente em virtude de insuficiência respiratória, infecção superposta e câncer de pulmão.^(6,7) A DPI é responsável por 10-20% da mortalidade relacionada à AR, e aproximadamente 10% dos pacientes apresentam doença clinicamente significativa. A AR-DPI pode determinar um espectro variado de apresentações, de agudas a crônicas, incluindo dano alveolar difuso (DAD), pneumonia em organização (PO) e distúrbios fibróticos.⁽⁸⁾

Os fatores de risco para AR-DPI incluem tabagismo, sexo masculino, idade mais avançada, duração/atividade da AR e soropositividade para fator reumatoide ou anticorpos antiptéptídeos citrulinados cíclicos.^(2,9) Pacientes com AR raramente precisam ser submetidos à biópsia pulmonar para confirmar o diagnóstico de DPI, que na maioria das vezes é baseado em padrões tomográficos.

Pneumonia intersticial usual associada à AR

A pneumonia intersticial usual (PIU) é o padrão mais comum de DPI na AR, com prevalência de cerca de 60%. A PIU carrega o pior prognóstico entre todos os pacientes com DPI secundária à AR, sendo as taxas de sobrevida bastante semelhantes às dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI).⁽¹⁰⁾ As principais características tomográficas são bronquiectasia e/ou bronquiolactasia de tração basilares e periféricas, com ou sem faveolamento, e opacidades em vidro fosco mínimas ou ausentes.^(2,11) A apresentação por imagem da AR-PIU e da FPI pode ser idêntica. Chung et al.⁽¹²⁾ descreveram três características que favorecem a presença de doenças reumáticas autoimunes como etiologia da PIU em oposição à FPI: faveolamento

exuberante; sinal da borda reta, caracterizado como isolamento de fibrose nas zonas inferiores com demarcação nítida entre pulmão fibrótico e normal no plano craniocaudal e sem extensão substancial de fibrose ao longo das margens laterais na imagem coronal; e acometimento do lobo superior anterior (Figura 1).

Pneumonia intersticial não específica e outros padrões de DPI

A pneumonia intersticial não específica (PINE) é o segundo padrão mais comum de DPI na AR, ocorrendo em cerca de um terço dos casos.⁽¹⁰⁾ A PINE está associada a maior duração da doença articular, menor risco de progressão da doença, maior resposta ao tratamento e melhores desfechos em comparação com a PIU.⁽¹³⁾ Não há diferença no prognóstico ao se comparar a PINE idiopática com a PINE associada à doença reumática autoimune.⁽⁷⁾ Os achados tomográficos na PINE incluem opacidades em vidro fosco e reticulação de predomínio basilar e periférico, com ou sem preservação subpleural imediata, e bronquiectasia de tração (Figura 2). A apresentação tomográfica da PINE é tipicamente homogênea e simétrica, e a bronquiectasia de tração é muitas vezes relativamente central em comparação com a PIU.^(2,10,11)

O terceiro padrão mais comum de DPI na AR é a PO, que tende a ser mais agressiva e a determinar mais sintomas do que a PO criptogênica.^(7,14) As características tomográficas da PO variam e geralmente incluem consolidações periféricas e peribroncovasculares, opacidades em vidro fosco e, menos frequentemente, nódulos (Figura 3). O sinal do halo invertido, caracterizado por uma área central em vidro fosco circundada por um anel completo ou incompleto de consolidação periférica, e opacidades perilobulares

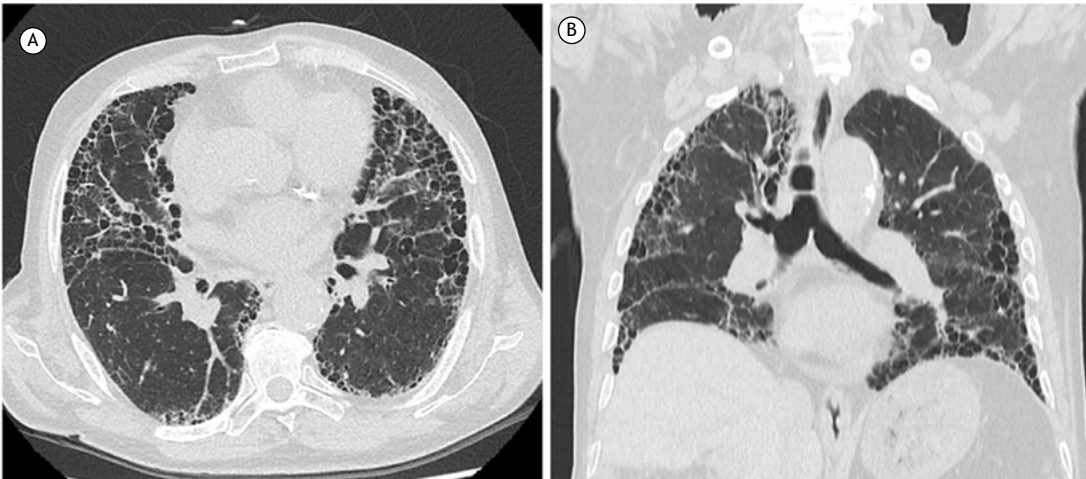


Figura 1. Imagens de TC de um paciente de 77 anos de idade com artrite reumatoide, pneumonia intersticial usual e faveolamento exuberante. Em A, reconstrução axial: cistos grandes e predominantemente periféricos e algumas áreas com bronquiolectasia de tração. Em B, reconstrução coronal: lesões no eixo apicobasal.

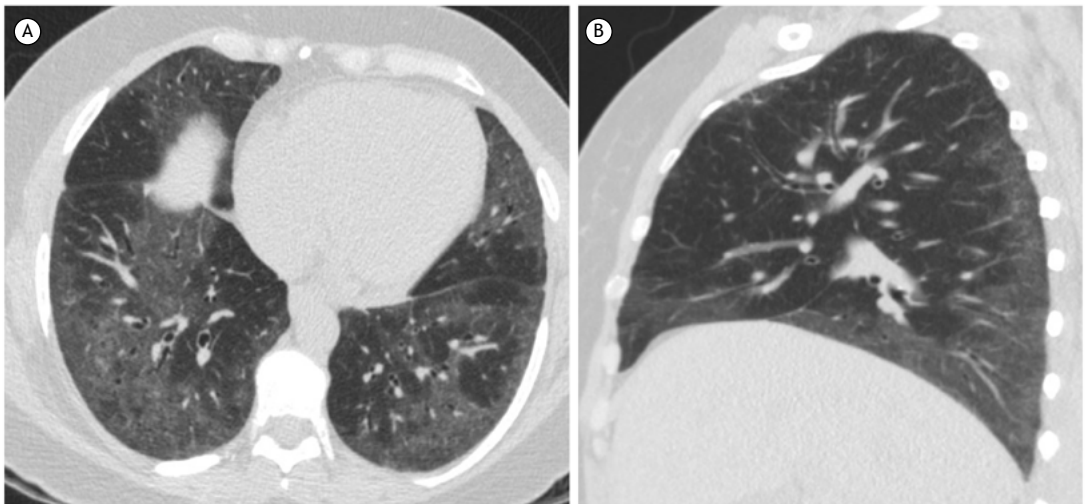


Figura 2. Imagens de TC de uma paciente de 37 anos de idade com artrite reumatoide e pneumonia intersticial não específica. Em A, reconstrução axial: opacidades em vidro fosco difusas e reticulação fina, predominantemente nos lobos inferiores. Em B, reconstrução sagital mostrando preservação subpleural.

também podem ser identificados. Essas anormalidades são muitas vezes passageiras ou migratórias.^(10,11)

A pneumonia intersticial linfocítica (PIL) é uma DPI linfoproliferativa benigna que pode ocorrer em pacientes com AR, mas ocorre mais comumente em associação com a síndrome de Sjögren (SS). Como a SS secundária é a manifestação extra-articular mais comum na AR, afetando aproximadamente 35% dos pacientes, os casos de PIL na AR podem estar associados à SS.⁽¹⁵⁾ A PIL faz parte de um *continuum* de linfoproliferação reativa com bronquiolite folicular. Os achados tomográficos da PIL incluem cistos de paredes finas, com predomínio em lobo inferior, adjacentes aos vasos (distribuição perivascular), com ou sem espessamento septal e opacidades em vidro fosco (Figura 4).^(11,16)

Anormalidades pulmonares intersticiais (API) e DPI são observadas em até 60% dos indivíduos com AR, e alguns pacientes com essas lesões podem ter

progressão da doença, com impacto significativo nas taxas de morbidade e mortalidade.^(17,18) As estimativas da taxa de progressão dos achados de imagem das API variam de 20% a 48% em cinco anos. Além disso, o aumento da taxa de mortalidade mostrou a mais forte associação com a progressão dos achados de imagem das API, e os padrões de imagem específicos indicativos de fibrose pulmonar mostraram associação com mortalidade mais precoce.⁽¹⁹⁾ Kawano-Dourado et al.,⁽¹⁷⁾ em um estudo retrospectivo com pacientes com AR, quantificaram o padrão da TC inicial em comparação com uma segunda TC quatro anos após a imagem inicial. Dos 56 indivíduos com API/DPI, 21 (38%) tinham evidências de imagem da progressão da doença. A distribuição subpleural e a maior extensão inicial das API/DPI foram preditores de maior risco de progressão dos achados de imagem. No entanto, estudos longitudinais prospectivos com pacientes com

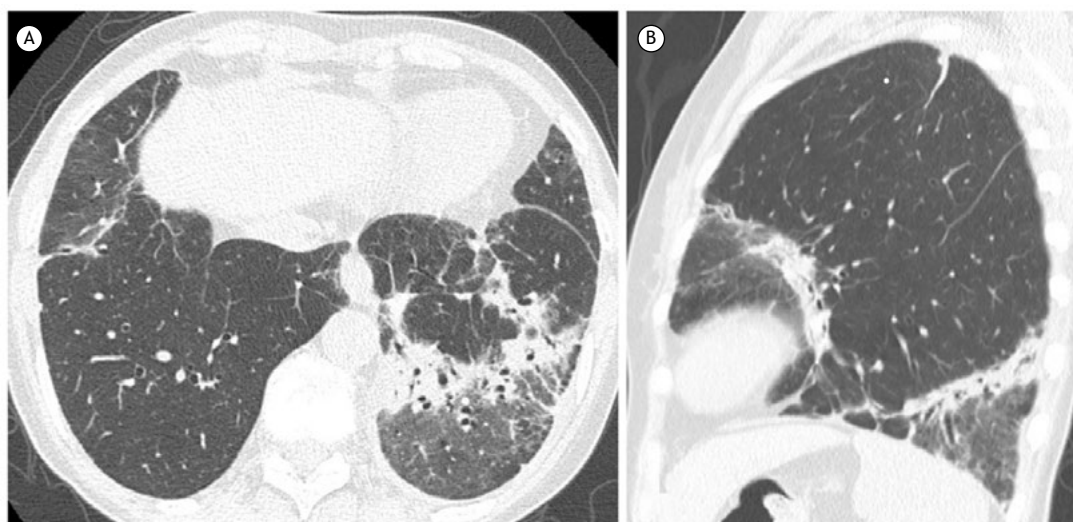


Figura 3. Imagens de TC em reconstrução axial (em A) e sagital (em B) de um paciente com artrite reumatoide. As imagens demonstram consolidações periféricas e peribroncovasculares, o que é compatível com pneumonia em organização.

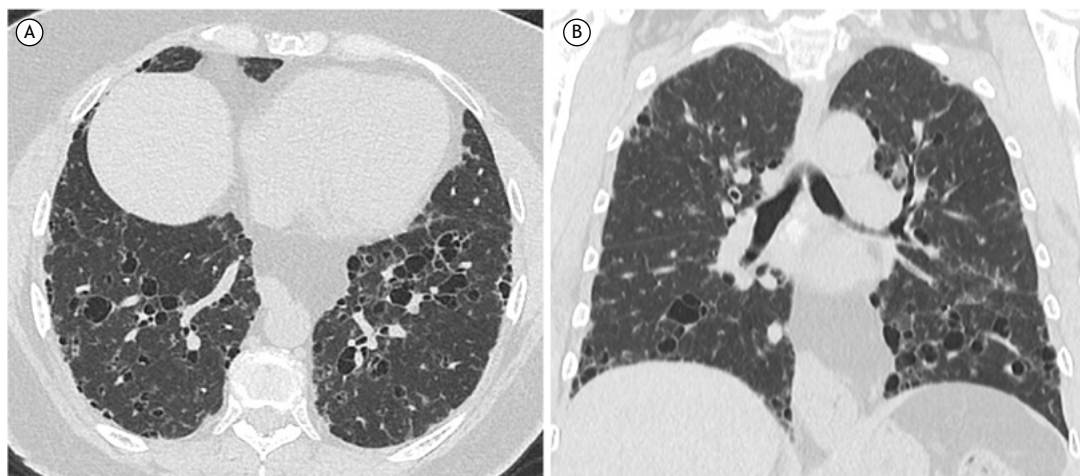


Figura 4. Imagens de TC de uma paciente de 60 anos de idade com artrite reumatoide e pneumonia intersticial linfocítica. Reconstruções axial (em A) e coronal (em B) mostram cistos de paredes finas e tamanhos variados e discretas opacidades em vidro fosco, predominantemente nos lobos inferiores e ao longo do feixe peribroncovascular.

AR-API são necessários para melhor compreensão do impacto e do risco de progressão das API.

A pneumonia intersticial descamativa (PID) é um subtipo raro de DPI. Embora a PID geralmente esteja associada à exposição à fumaça do tabaco, alguns casos foram associados a doenças reumáticas autoimunes como a AR. As características tomográficas da PID⁽²⁰⁾ incluem opacidades em vidro fosco com discreta reticulação, predomínio basal e periférico e, menos frequentemente, lesões císticas (Figura 5).

MANIFESTAÇÕES PLEURAIS

A doença pleural é considerada a manifestação torácica mais comum em pacientes com AR e foi identificada em 73% dos pacientes em um estudo *post mortem*.⁽²¹⁾ No entanto, a maioria dos pacientes é assintomática, e poucos apresentam dor torácica ou dispneia.^(1,21) As

manifestações pleurais mais comuns são derrames e pleurisia, com prevalência de aproximadamente 3% e 20%, respectivamente.⁽⁴⁾

O derrame pleural pode ocorrer por inflamação pleural (Figura 6), infecções ou doença cardíaca associada à AR em pacientes com AR. Os derrames pleurais secundários à insuficiência cardíaca são geralmente bilaterais, diferentemente dos secundários a inflamações ou infecções pleurais, que são geralmente unilaterais e se apresentam com pequeno volume. O derrame pleural associado à inflamação é geralmente exsudativo com baixos níveis de glicose (≤ 25 mg/dL), baixos níveis de pH ($< 7,3$), níveis elevados de LDH (> 700 UI/L), altos títulos de fator reumatoide e baixos níveis de atividade do complemento total, bem como baixos níveis de C3 e C4. A inflamação pleural crônica pode resultar em acometimento pleural com espessamento das pleuras parietal e visceral, que é bastante semelhante

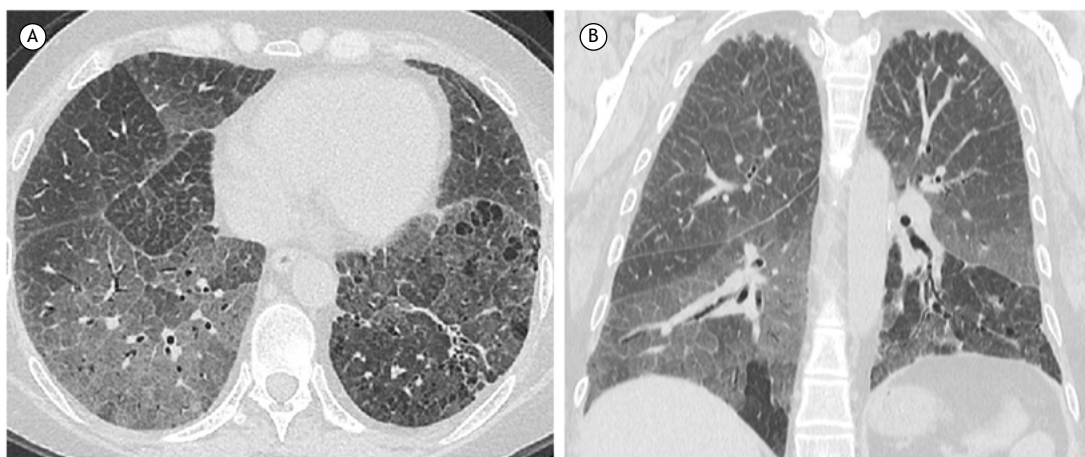


Figura 5. Imagens de TC de uma paciente de 45 anos de idade com artrite reumatoide e pneumonia intersticial descamativa. Reconstruções axial (em A) e coronal (em B) demonstram opacidades em vidro fosco difusas, espessamento dos septos interlobulares e cistos, predominantemente nos lobos inferiores.



Figura 6. Reconstrução axial de imagem de TC de uma paciente com derrame pleural esquerdo secundário à artrite reumatoide.

ao empiema. O acometimento pleural também pode ser nodular, simulando neoplasias.⁽⁴⁾

O derrame pleural pode ser transitório, persistente ou recidivante e, quando não tratado ou recorrente, a pleurite pode levar à fibrose pleural, encarceramento pulmonar e restrição pulmonar.⁽¹⁾ Fístulas broncopleurais e pneumotórax são outros achados menos comuns que geralmente estão associados à ruptura de nódulos pulmonares reumatoides. Fístulas broncopleurais, imunossupressão e fístulas de doença pleural crônica aumentam o risco de empiema.^(1,4)

HAP

Em pacientes com AR, a HAP pode ser observada isoladamente ou em associação com DPI. É rara como achado isolado na AR e é mais comum em pacientes idosos com DPI de longa duração. A HAP pode levar à insuficiência respiratória crônica e insuficiência cardíaca direita e raramente é secundária à vasculite da AR.^(1,4,22)

Os achados tomográficos diretos da HAP são aumento das artérias pulmonares, razão entre diâmetro da artéria

pulmonar principal e diâmetro da aorta ascendente > 1 , dilatação das câmaras cardíacas direitas e hipertrofia ventricular direita. Sinais indiretos nos pulmões podem ser identificados, como atenuação em mosaico, indicando diferenças regionais na perfusão pulmonar.^(1,4)

NÓDULOS REUMATOIDES PULMONARES

Nódulos reumatoides pulmonares ou nódulos necrobióticos pulmonares são descritos em até 20% dos pacientes com AR e geralmente estão associados a nódulos subcutâneos. Os pacientes são frequentemente assintomáticos, mas podem desenvolver sintomas se os nódulos cavitarem para o espaço pleural. Os nódulos reumatoides pulmonares caracterizam-se na TC como opacidades redondas, de poucos milímetros a vários centímetros, tipicamente localizadas na região subpleural, e são geralmente múltiplos e cavitados (Figura 7A).^(23,24)

Por apresentarem características radiológicas bastante semelhantes às de doenças granulomatosas e neoplásicas, os nódulos reumatoides pulmonares podem representar um desafio diagnóstico. As características de imagem mais associadas a nódulos reumatoides pulmonares em comparação com doença maligna incluem multiplicidade, borda lisa, cavitação, nódulos satélites e contato pleural.^(4,23) Histologicamente, os nódulos reumatoides são compostos por necrose fibrinoide central circundada por histiócitos epitelioides em paliçada e células inflamatórias crônicas periféricas.

O risco de doença maligna na AR, como câncer primário de pulmão e distúrbios linfoproliferativos, particularmente o linfoma difuso de células B, é no total 10% maior em comparação com o observado na população em geral. Taxas mais altas de malignidade podem ser explicadas por fatores do paciente com AR, como mecanismos imunomediados, inflamação, vírus e predisposições genéticas, e por fatores de risco não relacionados à AR, como tabagismo, inflamação pulmonar crônica e fibrose pulmonar.⁽⁴⁾ O

adenocarcinoma é o padrão histológico mais comum de câncer de pulmão em pacientes com AR,⁽²³⁾ seguido do carcinoma espinocelular e do carcinoma de pequenas células (Figuras 7B e 7C).

Síndrome de Caplan

A síndrome de Caplan (pneumoconiose reumatoide) foi descrita pela primeira vez em uma grande coorte de mineiros de carvão com AR em 1953,⁽²⁴⁾ e pode estar associada à exposição a carvão, amianto ou sílica. A prevalência é inferior a 1% nos EUA em séries de necropsias⁽²⁵⁾ e é mais comum em pacientes com silicose. A doença é caracterizada pela presença de múltiplos nódulos reumatoides pulmonares periféricos e pode preceder o início da artrite em mais de dez anos. Radiograficamente, os nódulos tendem a se formar rapidamente e persistir ao longo de anos, sendo que aproximadamente 10% desenvolvem cavitações ou calcificações.⁽⁷⁾ Os nódulos variam de 0,5 a 5 cm e podem coalescer (Figura 7D).⁽⁴⁾

A maioria dos pacientes com síndrome de Caplan é assintomática, e não há impacto nos resultados dos

testes de função pulmonar.⁽³⁾ Embora uma ligação causal entre a AR e a exposição à poeira ainda não tenha sido completamente estabelecida, foi levantada a hipótese de que a exposição a partículas estranhas leva à atividade imunológica crônica que pode facilitar a formação de autoanticorpos, promovendo a ocorrência de AR. De fato, a pneumoconiose pode estar associada a aumento da formação de imunocomplexos e aumento dos níveis de fator reumatoide, mesmo sem um diagnóstico autoimune definitivo. A questão da suscetibilidade individual permanece sem resposta.^(2,26)

DOENÇA DAS VIAS AÉREAS

Bronquiectasia

Estudos anteriores descreveram bronquiectasias em 30-40% dos pacientes com AR.^(4,27) Como a bronquiectasia pode ser clinicamente silenciosa, a prevalência real pode ser ainda maior (Figura 8). Infecções supurativas crônicas, tratamento com drogas antirreumáticas modificadoras da doença e predisposição genética são algumas das hipóteses

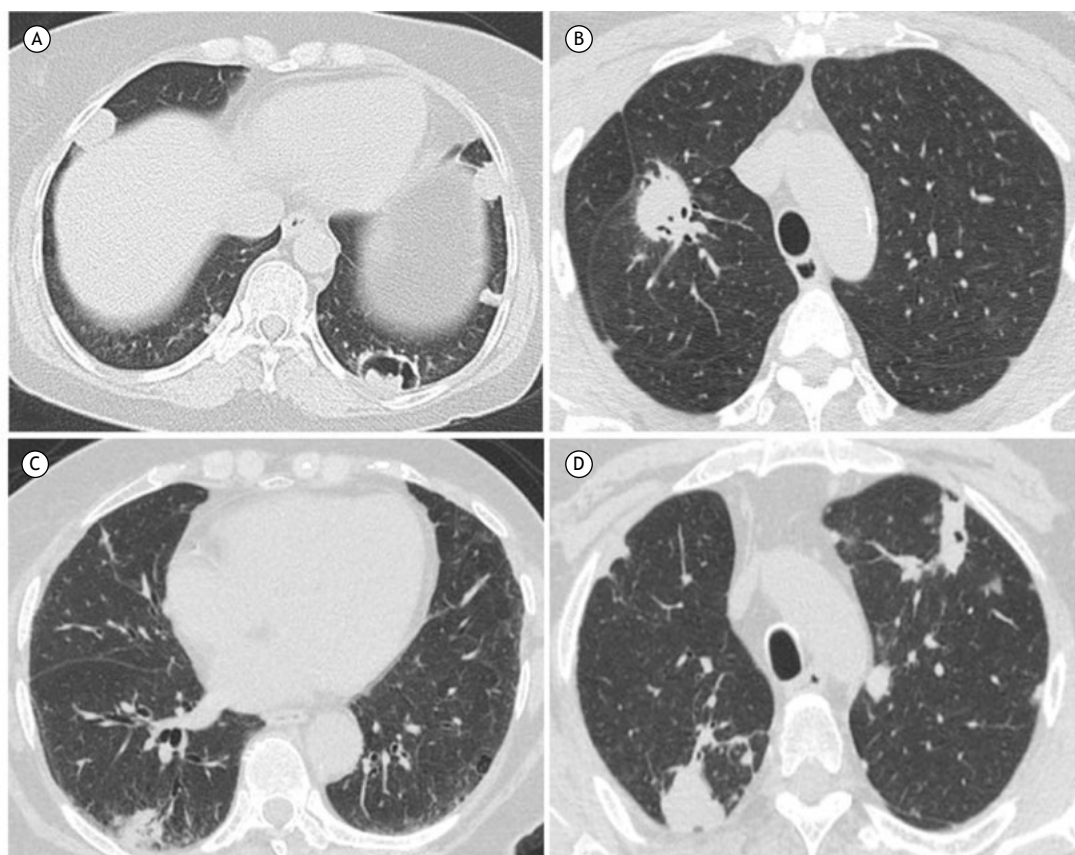


Figura 7. Em A, imagem de TC em reconstrução axial de uma paciente de 50 anos de idade com artrite reumatoide mostra múltiplos nódulos subpleurais bilaterais, sendo o maior deles cavitado no lobo inferior esquerdo, o que é compatível com nódulos reumatoides. Em B, imagem de TC em reconstrução axial de paciente com artrite reumatoide demonstra um nódulo pulmonar no lobo superior direito. A análise histopatológica foi compatível com adenocarcinoma pulmonar. Em C, imagem de TC em reconstrução axial de paciente com artrite reumatoide mostra um nódulo pulmonar no lobo inferior direito. A análise histopatológica foi compatível com adenocarcinoma pulmonar. Em D, imagem de TC em reconstrução axial de um paciente de 68 anos de idade com artrite reumatoide e síndrome de Caplan demonstra nódulos subpleurais predominantemente nos lobos superiores, um deles com cavitação central.

associadas ao desenvolvimento de bronquiectasias. É importante destacar que uma maior taxa de mortalidade foi descrita em pacientes com AR e bronquiectasias do que naqueles com apenas uma dessas condições.⁽²⁷⁾

Bronquiolite

As bronquiolites constrictiva e folicular podem ocorrer em pacientes com AR. A bronquiolite constrictiva, também conhecida como bronquiolite obliterante, é caracterizada por inflamação bronquiolar com fibrose peribrônquica e submucosa associada à estenose e oclusão luminal. Embora incomum, é uma condição grave e potencialmente fatal. A bronquiolite constrictiva na AR é mais comum no sexo feminino e em indivíduos com fator reumatoide positivo e doença não tratada de longa duração, mas também pode ser secundária ao uso de medicamentos, incluindo a sulfassalazina.^(2,27) Os pacientes geralmente desenvolvem dispneia progressiva, tosse e broncorreia, podendo ocorrer na ausência de outros sintomas sistêmicos.⁽²⁷⁾ Os testes de função pulmonar geralmente mostram obstrução

ao fluxo aéreo e aprisionamento aéreo. Os achados tomográficos incluem espessamento da parede brônquica, bronquiectasias e padrão de atenuação em mosaico, com áreas de diminuição da atenuação pulmonar representando aprisionamento aéreo (Figura 9A). Imagens adicionais de TC expiratória são úteis nesse cenário para confirmar a presença de aprisionamento aéreo.⁽⁴⁾

A bronquiolite folicular é caracterizada por hiperplasia reativa do tecido linfóide associado aos brônquios. Geralmente é secundária a doenças reumáticas autoimunes, principalmente AR e SS, e tem bom prognóstico. As características tomográficas da bronquiolite folicular incluem pequenos nódulos centrolobulares com estruturas ramificadas (sinal de árvore em brotamento), correspondendo a dilatação brônquica, espessamento parietal e compactação mucoide (Figura 9B). Aprisionamento aéreo e espessamento peribroncovascular e septal também podem ser observados e correspondem a tecido linfático proliferativo.^(4,27)

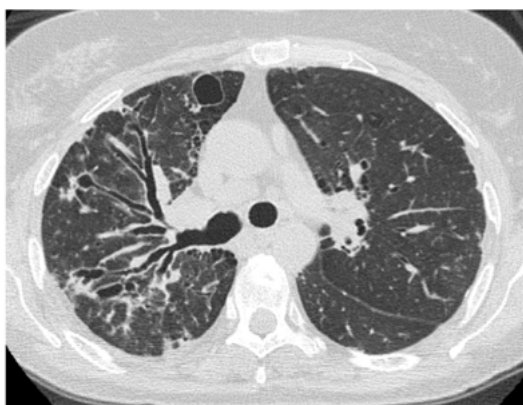


Figura 8. Imagem de TC em reconstrução axial de uma paciente de 54 anos de idade com artrite reumatoide demonstra bronquiectasias cilíndricas, varicosas e císticas no pulmão direito.

LINFADENOPATIA

Linfonodomegalias axilares e mediastinais podem ocorrer em 20-70% dos pacientes com AR, especialmente naqueles com AR-DPI.^(4,28) A fisiopatologia subjacente a essas linfonodomegalias permanece incerta. No entanto, sugere-se que a migração de células imunes da circulação periférica através dos linfonodos mediastinais para os pulmões contribua para a fibrose pulmonar.⁽²⁹⁾ Além disso, pacientes com linfadenopatia mediastinal ou axilar apresentaram índice de atividade da doença significativamente maior do que aqueles sem linfadenopatia, que é uma ferramenta válida e sensível para avaliar a atividade da doença em pacientes com AR. Portanto, a linfadenopatia pode estar associada a sinais de atividade inflamatória na AR e é geralmente leve (Figura 10). Embora a linfadenopatia em pacientes com AR seja principalmente parte de um

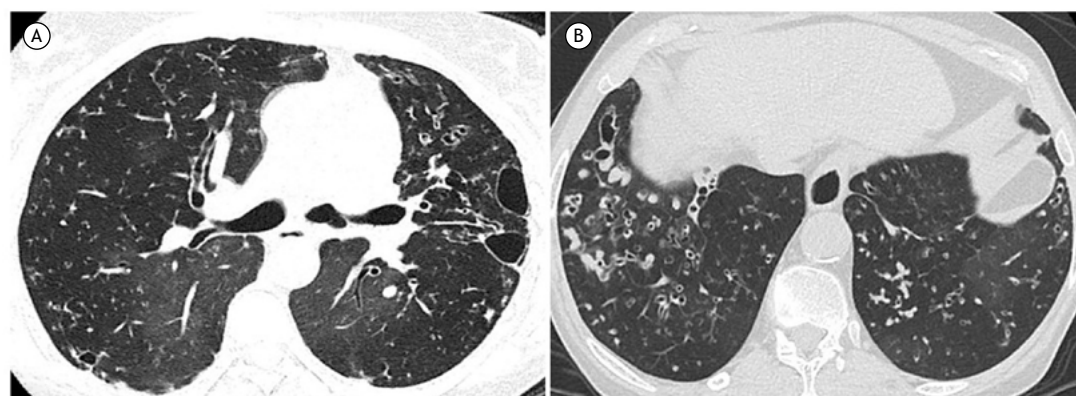


Figura 9. Em A, imagem de TC em reconstrução axial de uma paciente de 60 anos de idade com artrite reumatoide e bronquiolite constrictiva demonstra espessamento da parede brônquica, opacidades centrolobulares bilaterais, bronquiectasias e padrão de atenuação em mosaico, compatível com aprisionamento aéreo. Em B, imagem de TC em reconstrução axial de uma paciente de 50 anos de idade com artrite reumatoide e bronquiolite folicular mostra pequenos nódulos centrolobulares difusos, opacidades do tipo árvore em brotamento, algumas bronquiolectasias e espessamento da parede bronquiolar, predominantemente nas zonas pulmonares inferiores.

processo inflamatório, é essencial excluir a presença de processo maligno ou reação sarcoide naqueles em uso de inibidores de TNF- α .^(4,30)

DPID

A DPID em pacientes com AR pode ocorrer por reações imunomediadas relacionadas ao mecanismo de ação do medicamento ou por toxicidade direta e geralmente está associada ao uso de medicamentos antirreumáticos modificadores da doença e anti-inflamatórios não esteroides.^(1,4) O início da DPID pode ocorrer dias ou anos após o início do tratamento com o medicamento suspeito, mas os sintomas são inespecíficos. Os padrões radiológicos mais comuns de toxicidade medicamentosa são: reação de hipersensibilidade, semelhante à pneumonite de hipersensibilidade, pneumonia eosinofílica, edema pulmonar, PO e DAD. O diagnóstico é baseado nos achados clínicos e de imagem, bem como no tempo entre o início do tratamento e a suspensão do medicamento e, menos frequentemente, nos achados histopatológicos. Os principais diagnósticos diferenciais incluem progressão ou exacerbação de AR-DPI, infecção e edema pulmonar cardiogênico.⁽⁴⁾

A doença pulmonar induzida por metotrexato é o protótipo da toxicidade pulmonar induzida por drogas em pacientes com AR, geralmente ocorrendo precocemente com o início da terapia. Os achados tomográficos e histológicos mais comuns da doença pulmonar induzida por metotrexato são semelhantes aos da pneumonite de hipersensibilidade (Figuras 11A e 11B). Outros padrões incluem PO e DAD. Os sintomas geralmente melhoram com a suspensão do medicamento.⁽⁴⁾ Em um estudo caso-controle⁽³¹⁾ com amostras de descoberta e replicação internacional, a associação entre exposição ao metotrexato e DPI foi avaliada em 410 pacientes com DPI fibrótica crônica associada à AR (AR-DPI) e 673 pacientes com AR sem DPI. Os resultados sugeriram que o uso de metotrexato não mostrou associação com aumento do risco de AR-DPI em pacientes com AR e que a DPI muitas vezes

foi detectada posteriormente em pacientes tratados com metotrexato.⁽³¹⁾

O uso de inibidores de TNF- α é frequentemente associado a doença pulmonar granulomatosa infecciosa e não infecciosa, DAD e, menos frequentemente, fibrose pulmonar. Doença semelhante à sarcoidose em pacientes com AR é mais comum naqueles que receberam etanercepte. As características tomográficas são semelhantes aos achados típicos da sarcoidose, incluindo micronódulos e linfadenopatia (Figuras 11C e 11D). Outro padrão que pode ocorrer é a PO, associada a DAD ou como uma DPID distinta. O rituximabe é usado em pacientes com resposta inadequada do inibidor de TNF- α e também pode levar a DAD e PO.⁽⁴⁾

A leflunomida pode levar à exacerbação da DPI, formação acelerada de nódulos reumatoides pulmonares e hemorragia alveolar difusa. Anti-inflamatórios não esteroides, incluindo ibuprofeno, aspirina e acetaminofeno, já foram relatados como potenciais etiologias da DPID e podem se apresentar como reações do tipo alérgico, como pneumonia eosinofílica e edema pulmonar.^(1,4)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É essencial avaliar a presença de sintomas respiratórios e acometimento pleuropulmonar objetivo regularmente em pacientes com AR em virtude da alta prevalência de manifestações pleuropulmonares e do potencial que essas manifestações têm de aumentar a morbidade e mortalidade. A DPI está associada a pior prognóstico, principalmente o padrão PIU.

A TC é uma ferramenta indispensável para avaliar as várias potenciais manifestações pleuropulmonares que podem ocorrer em pacientes com AR e, muitas vezes, permite o estabelecimento de um diagnóstico sem a necessidade de análise histopatológica. O uso generalizado da TC aumentou a identificação dessas manifestações, embora os diagnósticos diferenciais sejam variados e muitas vezes desafiadores, incluindo infecções, DPID e neoplasias.

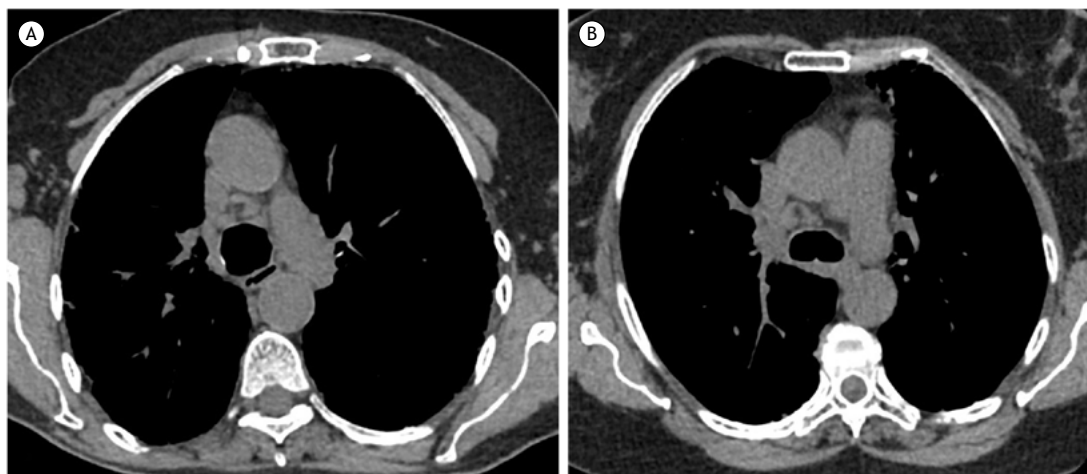


Figura 10. Imagens de TC em reconstrução axial de uma paciente de 64 anos de idade com artrite reumatoide mostram linfonodomegalias mediastinais.

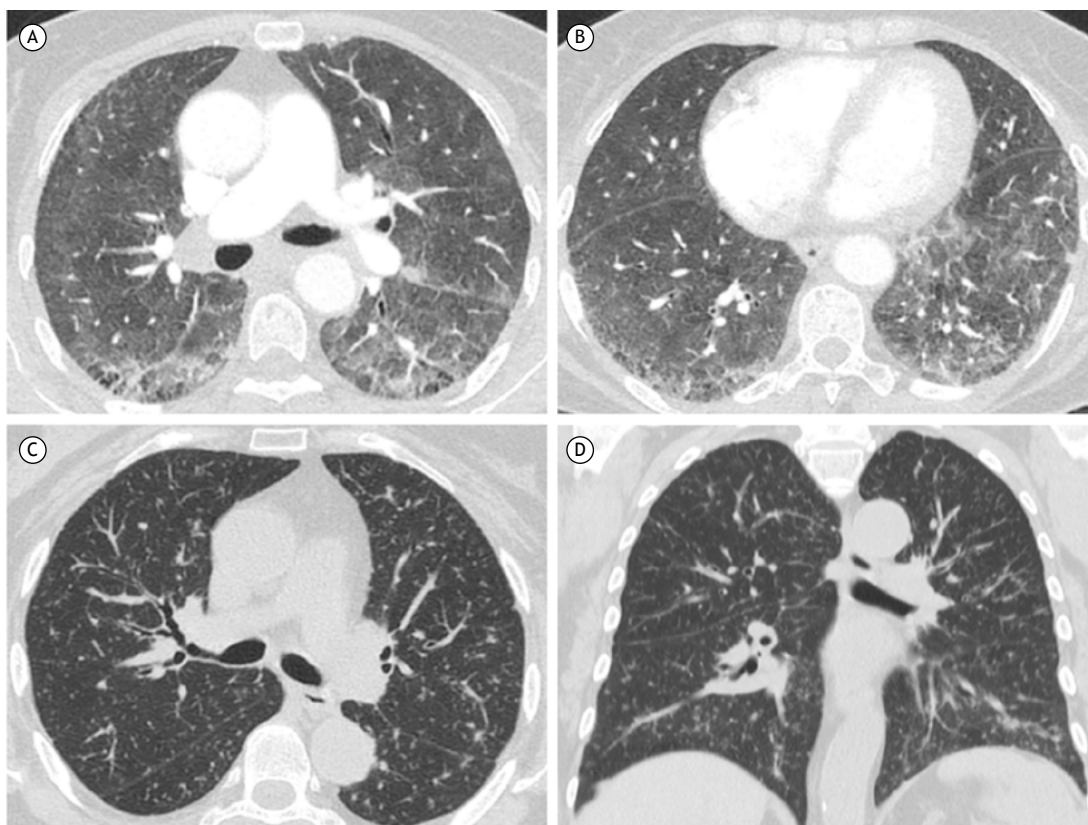


Figura 11. Doença pulmonar induzida por drogas. Em A e B, imagens de TC em reconstrução axial de paciente com artrite reumatoide e toxicidade pulmonar associada ao uso de metotrexato demonstram opacidades em vidro fosco difusas, compatíveis com reação de hipersensibilidade. Em C e D, imagens de TC em reconstrução axial de paciente com artrite reumatoide e reação do tipo sarcoide associada ao uso de inibidor de TNF- α demonstram micronódulos difusos, predominantemente perilinfáticos.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

GPB e MVYS: desenho do estudo; coleta de dados; análise de dados; redação e revisão do manuscrito. MW: coleta de dados; análise de dados; redação e revisão do manuscrito. LVSS: coleta de dados; redação e revisão do manuscrito. RAK e LKD: análise de dados; redação e revisão do manuscrito. BGB:

autor responsável pelo estudo; desenho do estudo; coleta de dados; análise de dados; redação e revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Chansakul T, Dellaripa PF, Doyle TJ, Madan R. Intra-thoracic rheumatoid arthritis: Imaging spectrum of typical findings and treatment related complications. *Eur J Radiol.* 2015;84(10):1981-1991. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.07.008>
- Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev.* 2021;30(160):210011. <https://doi.org/10.1183/16000617.0011-2021>
- Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med.* 2019;40(3):545-560. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.05.003>
- Groner LK, Green DB, Weisman SV, Legasto AC, Toy D, Gruden JF, et al. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Radiographics.* 2021;41(1):32-55. <https://doi.org/10.1148/rq.2021200091>
- Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(11):2031-2038. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez177>
- Doyle TJ, Dellaripa PF, Rosas IO. Risk Factors and Biomarkers of RA-ILD. In: Fischer A, Lee JS, editors. *Lung disease in rheumatoid arthritis.* Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 59-72. https://doi.org/10.1007/978-3-319-68888-6_5
- Marigliano B, Soriano A, Margiotta D, Vadacca M, Afeltra A. Lung involvement in connective tissue diseases: a comprehensive review and a focus on rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(11):1076-1084. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.05.001>
- Kawano-Dourado L, Bonfiglioli K. Heterogeneity in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: time for splitting? *J Bras Pneumol.* 2022;48(6):e20220426. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220426>
- Kristen Demoruelle M, Olson AL, Solomon JJ. The epidemiology of rheumatoid arthritis-associated lung disease. In: Fischer A, Lee JS, editors. *Lung Disease in Rheumatoid Arthritis.* Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 45-58. https://doi.org/10.1007/978-3-319-68888-6_4
- Walsh S. Thoracic imaging in rheumatoid arthritis. In: Fischer A, Lee

- JS, editors. *Lung Disease in Rheumatoid Arthritis*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 73-91. https://doi.org/10.1007/978-3-319-68888-6_6
11. Kasmirek JE, Kanne JP. Thoracic Manifestations of Connective Tissue Diseases. *Semin Ultrasound CT MR*. 2019;40(3):239-254. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2018.12.003>
 12. Chung JH, Cox CW, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, et al. Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(2):307-313. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18384>
 13. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The Lung in Rheumatoid Arthritis: Focus on Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(10):1544-1554. <https://doi.org/10.1002/art.40574>
 14. Gono T. Comprehensive understanding of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. In: Gono T, Tokuda H, Sakai F, Takemura T, editors. *Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis*. Singapore: Springer Singapore; 2018. p. 81-90. https://doi.org/10.1007/978-981-10-6750-1_6
 15. Doyle TJ, Dellaripa PF. Lung Manifestations in the Rheumatic Diseases. *Chest*. 2017;152(6):1283-1295. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.015>
 16. Baldi BG, Carvalho CRR, Dias OM, Marchiori E, Hochhegger B. Diffuse cystic lung diseases: differential diagnosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(2):140-149. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000341>
 17. Kawano-Dourado L, Doyle TJ, Bonfiglioli K, Sawamura MVY, Nakagawa RH, Arimura FE, et al. Baseline Characteristics and Progression of a Spectrum of Interstitial Lung Abnormalities and Disease in Rheumatoid Arthritis. *Chest*. 2020;158(4):1546-1554. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.061>
 18. Dong H, Julien PJ, Demoruelle MK, Deane KD, Weisman MH. Interstitial lung abnormalities in patients with early rheumatoid arthritis: A pilot study evaluating prevalence and progression. *Eur J Rheumatol*. 2018;6(4):193-198. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2019.19044>
 19. Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L, Brown KK, Wells AU, Remy-Jardin M, et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a Position Paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):726-737. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30168-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30168-5)
 20. Hellemons ME, Moor CC, von der Thüsen J, Rossius M, Odink A, Thorgersen LH, et al. Desquamative interstitial pneumonia: a systematic review of its features and outcomes [published correction appears in *Eur Respir Rev*. 2020 Aug 4;29(157):]. *Eur Respir Rev*. 2020;29(156):190181. <https://doi.org/10.1183/16000617.0181-2019>
 21. Toyoshima H, Kusaba T, Yamaguchi M. Cause of death in autopsied RA patients [Article in Japanese]. *Ryumachi*. 1993;33(3):209-214.
 22. Baqir M, Ryu JH. The Non-ILD Pulmonary manifestations of RA. In: Fischer A, Lee JS, editors. *Lung Disease in Rheumatoid Arthritis*. Cham, Switzerland: Humana, 2018; p. 163-173. https://doi.org/10.1007/978-3-319-68888-6_10
 23. Koslow M, Young JR, Yi ES, Baqir M, Decker PA, Johnson GB, et al. Rheumatoid pulmonary nodules: clinical and imaging features compared with malignancy. *Eur Radiol*. 2019;29(4):1684-1692. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5755-x>
 24. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev*. 2015;24(135):1-16. <https://doi.org/10.1183/09059180.00008014>
 25. CAPLAN A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax*. 1953;8(1):29-37. <https://doi.org/10.1136/thx.8.1.29>
 26. Schreiber J, Koschel D, Kewok J, Waldburg N, Goette A, Merget R. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Eur J Intern Med*. 2010;21(3):168-172. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.02.004>
 27. Lieberman-Maran L, Orzano IM, Passero MA, Lally EV. Bronchiectasis in rheumatoid arthritis: report of four cases and a review of the literature—implications for management with biologic response modifiers. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35(6):379-387. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.02.003>
 28. Tyker A, Ventura IB, Lee CT, Strykowski R, Garcia N, Guzy R, et al. High-titer rheumatoid factor seropositivity predicts mediastinal lymphadenopathy and mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Sci Rep*. 2021;11(1):22821. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02066-9>
 29. Adegunsoye A, Oldham JM, Bonham C, Hrusch C, Nolan P, Klejch W, et al. Prognosticating Outcomes in Interstitial Lung Disease by Mediastinal Lymph Node Assessment. An Observational Cohort Study with Independent Validation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(6):747-759. <https://doi.org/10.1164/rccm.201804-0761OC>
 30. Okabe Y, Aoki T, Terasawa T, Kinoshita S, Nakayamada S, Tanaka Y, et al. Mediastinal and axillar lymphadenopathy in patients with rheumatoid arthritis: prevalence and clinical significance. *Clin Imaging*. 2019;55:140-143. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2019.02.014>
 31. 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. <https://doi.org/10.1183/13993003.00337-2020>



Correlação entre o escore de Brody e função pulmonar usando um protocolo de TC de dose ultrabaixa de radiação sem anestesia em crianças com fibrose cística

Suélen Camargo¹, Frederico Friedrich², Marina Puerari Pieta²,
Luíza C. S. Martins², Leonardo A. Pinto^{1,2}

AO EDITOR,

A Fibrose Cística (FC) é uma doença multissistêmica; no entanto, a extensão do comprometimento pulmonar é decisiva para o curso da doença e a sobrevida.^(1,2) Os testes de função pulmonar são cruciais para avaliar a progressão e a gravidade da doença pulmonar.^(2,3) Estudos têm mostrado que o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) também é um índice relevante na detecção precoce de exacerbações pulmonares, melhorando a sobrevida de pacientes com FC.⁽⁴⁾

A progressão da doença pulmonar na FC está associada a um declínio no VEF₁.⁽²⁾ Embora o parênquima pulmonar permaneça praticamente intacto durante grande parte do curso da doença, Brody et al. (2005) demonstraram que pacientes com VEF₁ normal já apresentavam alterações estruturais na tomografia computadorizada (TC) de tórax.⁽⁵⁻⁷⁾

Métodos precoces de previsão do envolvimento pulmonar em pacientes com FC são essenciais para direcionar o tratamento e prevenir a perda da função pulmonar e insuficiência respiratória. As TCs de tórax mostram achados que podem auxiliar na previsão da evolução da doença pulmonar, como a presença de bronquiectasias e alterações obstrutivas no parênquima pulmonar.⁽⁸⁾ Além disso, a TC de tórax em crianças atualmente adota baixas doses de radiação, muitas vezes sem a necessidade de anestesia, o que implica maior facilidade na aquisição das imagens e menor exposição à radiação e possíveis complicações decorrentes da anestesia.

Para rastrear as alterações pulmonares antes que os sintomas clínicos se tornem aparentes, a avaliação de novas estratégias é essencial. A espirometria é usada para monitoramento, mas o VEF₁ geralmente permanece normal em estágios avançados de doença pulmonar. Portanto, o objetivo do presente estudo foi de determinar a correlação entre o escore de Brody e a função pulmonar em indivíduos com FC.

Este estudo transversal retrospectivo incluiu todos os pacientes com FC com idade superior a cinco anos, com tomografia de tórax disponível, atendidos no ambulatório de FC do Serviço de Pneumologia do Hospital São Lucas (HSL) entre julho e novembro de 2020. Indivíduos em que o período entre o teste de função pulmonar e a TC de tórax foi superior a três meses foram excluídos.

O diagnóstico dos pacientes com FC foi confirmado de acordo com o CF Foundation Consensus Report.⁽¹⁾ Dados

demográficos, clínicos e informações sobre mutações genéticas (leve - classes III a VI e grave - classes I e II) e função pulmonar (%VEF₁ prevista) foram coletados de prontuários físicos e eletrônicos. O teste de espirometria foi realizado de acordo com as recomendações da American Thoracic Society e da European Respiratory Society.

O escore de Brody foi avaliado por TC de tórax com dose ultrabaixa de radiação, sem anestesia. TCs foram obtidas em todos os pacientes em decúbito dorsal, tanto na fase expiratória quanto na inspiratória, desde o ápice pulmonar até abaixo dos ângulos costofrênicos. A TC de tórax foi realizada com um scanner multislice CT 16 (LightSpeed VCT; GE Healthcare, Milwaukee, WI, EUA) de acordo com o seguinte protocolo: colimação de 1,25 mm, rotação de Gantry de 0,5 s, 80 kV e 30 mAs; sem anestesia.⁽⁹⁾ O escore de Brody é calculado com base em quatro parâmetros: diâmetro e extensão da bronquiectasia, espessamento da parede peribronquial, aprisionamento de ar e extensão do comprometimento do parênquima pulmonar.⁽¹⁰⁾

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software Statistical Package for the Social Sciences, versão 20.0, para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As variáveis categóricas foram descritas como absolutas e relativas, enquanto as variáveis contínuas, como mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram analisadas por meio do teste qui-quadrado. O coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para avaliar a associação do comprometimento pulmonar pelo escore de Brody e VEF₁. Valores-p abaixo de 0,05 foram considerados significantes. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brasil (CAAE nº 49692115.7.0000.5336).

Um total de 25 pacientes foram incluídos, com idade mediana de 7 anos [intervalo interquartil: 5,1 – 15,1]; houve predomínio do sexo masculino (n = 15; 60%). Dez (40%) eram homozigotos para F508del, 10 (40%) eram heterozigotos para F508del e cinco (20%) eram portadores de outras mutações CFTR. A mediana da %VEF₁ prevista foi de 81 [54,5 – 105,0], e 19 (76%) indivíduos apresentaram bronquiectasias na TC de tórax.

Foi observada uma correlação positiva moderada entre o escore de Brody e idade (r = 0,42, p = 0,034), enquanto uma correlação negativa foi observada entre o VEF₁ e idade (r = -0,57, p = 0,006), indicando que a gravidade

1. Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brasil.

2. Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brasil.

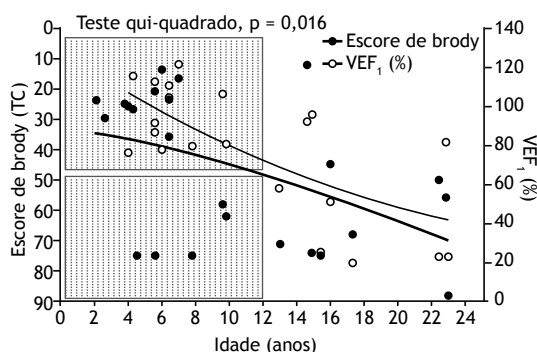


Figura 1. Escore de Brody e VEF_1 por idade em pacientes atendidos no Centro de Referência em FC do HSL-PUC. TC = Tomografia computadorizada; VEF_1 = Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

do escore de Brody está associado à progressão da doença pulmonar ao longo dos anos.

A Figura 1 mostra a correlação entre o escore de Brody e o VEF_1 , ajustado por idade ($r = -0,582$, $p = 0,006$). Cinco (31,2%) pacientes com 12 anos ou menos apresentaram escores de Brody acima de 50, mostrando alterações pulmonares precoces e relevantes pela TC de tórax. Em contraste, nenhum dos pacientes com idade igual ou inferior a 12 anos apresentou alteração significativa na $\%VEF_1$ prevista (escore de Brody vs. VEF_1 , $p = 0,016$).

Nossos achados evidenciaram altos escores de Brody em pacientes jovens que ainda não apresentavam função pulmonar reduzida, destacando a importância de intervenções precoces para minimizar danos futuros. Além disso, a amostra apresentou uma alta prevalência de bronquiectasias na infância e adolescência. Uma correlação significativa entre o escore de Brody e o VEF_1 , ajustado por idade, foi encontrada neste estudo. Ademais, cinco pacientes com função pulmonar preservada já apresentavam comprometimento pulmonar quando avaliados pelo escore de Brody, realizado por TC de tórax. Esses achados são relevantes, principalmente na idade pré-escolar, quando a criança não consegue realizar a espirometria.

Achados importantes de doença pulmonar na TC de tórax estavam presentes em pacientes com FC com doença leve a moderada, de acordo com os parâmetros do VEF_1 . Embora a bronquiectasia estivesse presente na maioria das tomografias, em apenas metade dos casos (20%) o escore de Brody estava acima de 50, um sinal de doença pulmonar avançada.

Este estudo apresentou algumas limitações. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo transversal retrospectivo. Em segundo lugar, foi realizado em um pequeno tamanho amostral; e terceiro, foi realizado em um único centro. No entanto, apenas alguns estudos exploraram o uso do escore de Brody em TCs de tórax em dose ultrabaixa sem anestesia para a avaliação precoce do envolvimento pulmonar em crianças com fibrose cística. O escore de Brody medido pela TC de tórax trouxe vantagens, como a detecção precoce de comprometimento pulmonar. Esse escore é um método simples que pode ser realizado sem anestesia, usando uma dose ultrabaixa de radiação de TC, que é mais segura e eficaz.

Em conclusão, o presente estudo mostrou uma correlação positiva entre o escore de Brody e função pulmonar em indivíduos com FC. Além disso, esses resultados indicam que a TC de tórax poderia auxiliar na avaliação e detecção de alterações estruturais precoces relacionadas à progressão da doença pulmonar. No entanto, mais estudos com tamanhos amostrais maiores são necessários para elucidar o potencial da TC de tórax como um detector precoce de doença pulmonar.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

SC: concepção do estudo, metodologia, visualização, redação do rascunho original, revisão e edição. FF e LAP: concepção do estudo, metodologia, visualização, revisão e edição. MPP e LCSM: metodologia do estudo, visualização, revisão e edição. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito para publicação.

REFERÊNCIAS

- 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. *J Pediatr*. 2017;181S:S4-S15.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>.
- Kapnadak SG, Dimango E, Hadjililadis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*. 2020;19(3):344-354. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.02.015>.
- Saji A, Khalid A, Anderson AK, Balfour LI. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. *R Brompt Hosp*. 2017. Available from: <https://www.rbht.nhs.uk/childrencf>.
- Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procanoy EDFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-245. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000065>.
- Sanders DB, Li Z, Parker-McGill K, Farrell P, Brody AS. Quantitative chest computerized tomography and FEV₁ equally identify pulmonary exacerbation risk in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(10):1369-1377. <https://doi.org/10.1002/ppul.24144>.
- Brody AS, Tiddens HA, Castile RG, Coxson HO, de Jong PA, Goldin J, et al. Computed tomography in the evaluation of cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(10):1246-52. <https://doi.org/10.1164/rccm.200503-401PP>.
- Breuer O, Caudri D, Stick S, Turkovic L. Predicting disease progression in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(11):905-917. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1519400>.
- de Jong PA, Tiddens HA. Cystic fibrosis specific computed tomography scoring. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(4):338-42. <https://doi.org/10.1513/pats.200611-175HT>.
- Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr*. 2004;145(1):32-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.02.038>.
- Robinson P, Morgan L. Bronchiectasis in PCD looks different to CF on CT scan. *Multidiscip Respir Med*. 2018;13(Suppl 1):24. <https://doi.org/10.1186/s40248-018-0139-2>.



Tendência temporal da incidência de Tuberculose em municípios do Nordeste brasileiro segundo parâmetros do Índice de Vulnerabilidade Social: Um estudo ecológico

João P. S. Paiva¹, Alyne B. Brito¹, Márcio Bezerra-Santos²,
Rodrigo F. Carmo^{3,4}, Carlos D. F. Souza⁵

AO EDITOR,

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa de evolução crônica causada pelo bacilo intracelular *Mycobacterium tuberculosis*, cuja transmissão ocorre principalmente pelas vias aéreas pela dispersão de aerossóis expelidos por indivíduos com doença ativa.^(1,2) Estima-se que um terço da população mundial esteja infectada com este bacilo e que cerca de 10 milhões de novos casos sejam registrados a cada ano. Além disso, a TB é atualmente a segunda doença infecciosa que mais mata no mundo, com aproximadamente 1,3 milhões de mortes anualmente.⁽¹⁻³⁾

Além do componente biológico, a ocorrência da TB está associada a condições precárias de vida, como pobreza, má nutrição e superlotação domiciliar. Essas circunstâncias de vida às quais as pessoas se expõem são conhecidas como determinantes sociais de saúde.^(4,5) Tais determinantes, embora dinâmicos, podem ser medidos por meio de indicadores que expressam o grau de desenvolvimento humano e a vulnerabilidade social pragmática da população.⁽⁶⁾

Considerando a necessidade de acompanhar a evolução temporal da doença e fornecer informações sobre o processo de eliminação da TB no país, o objetivo do presente estudo foi de analisar a tendência temporal da incidência de TB nos municípios do Nordeste brasileiro, com base no Índice de Vulnerabilidade Social (IVS), de 2001 a 2017.

Este estudo ecológico foi realizado no Nordeste brasileiro, região que compreende nove estados e 1.793 municípios. Os seguintes indicadores epidemiológicos foram analisados: taxa anual e média de incidência de TB por 100.000 habitantes de 2001 a 2017. Os dados referentes a casos novos de TB foram obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

O IVS foi criado para indicar o acesso a ou a insuficiência de bens sociais, cuja posse ou privação determina as condições de bem-estar das populações em áreas do território brasileiro.⁽⁶⁾ É composto por 16 variáveis agrupadas nas três seguintes dimensões: i) infraestrutura urbana, ii) capital humano e iii) renda e trabalho. O IVS varia de 0 a 1, onde 0 corresponde à situação social ideal (desejável) e 1, a pior. Os municípios são classificados da seguinte forma: vulnerabilidade social muito baixa (0 a

0,200), baixa (0,200 a 0,300), média (0,300 a 0,400), alta (0,400 a 0,500) e muito alta (maior que 0,500).⁽¹⁰⁾ Os indicadores de vulnerabilidade social foram obtidos do Atlas de Vulnerabilidade Social do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA - <http://ivs.ipea.gov.br>).

A análise de tendência foi realizada com o uso de um modelo de regressão joinpoint. Este modelo avalia se uma linha com vários segmentos é estatisticamente melhor para descrever a evolução temporal de um conjunto de dados do que uma linha reta ou uma linha com menos segmentos. A variação percentual anual (VPA) foi calculada, considerando um intervalo de confiança de 95% e 5% de significância.⁽⁷⁾ A análise de tendência foi realizada usando o software Joinpoint Regression, versão 4.5.0.1 (National Cancer Institute, Bethesda, MD, EUA). O estudo não necessitou de aprovação de comitê de ética, pois utilizou dados secundários de domínio público.

Em relação ao IVS-capital humano, os municípios com IVS baixo ($n = 6$; 0,3%; 40,69/100.000) e médio ($n = 67$; 3,7%; 38,28/100.000) apresentaram taxas de incidência de TB maiores do que aqueles com IVS alto ($n = 443$; 24,7%; 25,50/100.000) e muito alto ($n = 1277$; 71,2%; 23,86/100.000). Três estratos apresentaram tendências decrescentes (baixo, médio e alto), com o maior declínio percentual anual observado no estrato com IVS alto (VPAM: -2,7; 95% CI: -4,0 a -1,5) (Tabela 1).

Em relação ao IVS-renda e trabalho, os municípios com IVS baixo ($n = 8$; 0,4%; 41,95/100.000) apresentaram uma maior taxa de incidência de TB quando comparados àqueles com IVS muito alto ($n = 1320$; 73,6%; 23,72/100.000). Apenas os estratos médio, alto e muito alto apresentaram tendências decrescentes ao longo do período estudado (2001 - 2017) (Tabela 1).

O IVS-infraestrutura urbana mostrou comportamento inverso em relação às demais. Os municípios com IVS alto ($n = 221$; 12,3%; 28,79/100.000) e muito alto ($n = 208$; 11,6%; 25,14/100.000) apresentaram as maiores taxas de incidência de TB. Três estratos demonstraram tendências decrescentes (alto, baixo e muito baixo). No entanto, as tendências foram estacionárias nos estratos médio (VPAM = -1,9; 95% CI: -4,0 a 0,2) e muito alto (VPAM: -2,1; 95% CI: -4,3 a 0,1), com uma redução percentual maior no estrato muito baixo (VPAM: -3,1; 95% CI: -5,9 a -0,2) (Tabela 1).

1. Departamento de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, Arapiraca (AL), Brasil.

2. Universidade Federal de Sergipe, Aracaju (SE), Brasil.

3. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Biológicas, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina (PE), Brasil.

4. Programa de Pós-Graduação em Biociências, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina (PE), Brasil.

5. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Família, Departamento de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, Arapiraca (AL), Brasil.

Tabela 1. Tendências das taxas de incidência de TB em municípios do Nordeste segundo as dimensões do Índice de Vulnerabilidade Social (IVS), Brasil, 2001-2017.

IVS Geral	Número de Municípios	Incidência/ 100.000	Período	VPA/ VPAM	(IC 95%)	Tendência
Muito baixo	0	-				
Baixo	32	30,19	2001-2017	-3,5	-3,9; -3,0	Decrescente
Médio	315	26,66	2001-2017	-3,6	-4,1; -3,0	Decrescente
Alto	859	24,70	2001-2005	2,2	-1,2; 5,7	Crescente
			2005-2012	-3,5	-5,1; -1,8	Estacionária
			2012-2015	-7,4	-18,3; 5,0	Decrescente
			2015-2017	4,0	-8,5; 18,1	Estacionária
			2001-2017	-1,9	-4,3; 0,5	Estacionária
Muito alto	587	23,84	2001-2006	2,6	0,5; 4,8	Crescente
			2006-2015	-5,7	-6,6; -4,9	Decrescente
			2015-2017	1,4	-14,2; 19,9	Estacionária
			2001-2017	-2,3	-4,2; -0,4	Decrescente
IVS Infraestrutura Urbana	Número de Municípios	Incidência/ 100.000	Período	VPA/ VPAM	(IC 95%)	Tendência
Muito baixo	435	24,57	2001-2006	0,5	-2,4; 3,5	Estacionária
			2006-2012	-5,0	-7,7; -2,2	Decrescente
			2012-2015	-9,3	-21,8; 5,3	Estacionária
			2015-2017	3,9	-10,6; 20,7	Estacionária
			2001-2017	-3,1	-5,9; -0,2	Decrescente
Baixo	504	24,34	2001-2004	0,8	-4,7; 6,5	Estacionária
			2004-2012	-3,4	-4,8; -2,1	Decrescente
			2012-2015	-6,7	-17,0; 5,0	Estacionária
			2015-2017	4,0	-7,6; 17,1	Estacionária
			2001-2017	-2,4	-4,6; -0,1	Decrescente
Médio	425	23,60	2001-2006	2,7	0,8; 4,6	Crescente
			2006-2012	-4,4	-6,1; -2,6	Decrescente
			2012-2015	-7,4	-17,0; 3,3	Estacionária
			2015-2017	3,1	-8,0; 15,5	Estacionária
			2001-2017	-1,9	-4,0; 0,2	Estacionária
Alto	221	28,79	2001-2017	-1,5	-1,9; -1,1	Decrescente
Muito alto	208	25,14	2001-2005	7,0	3,0; 11,2	Crescente
			2005-2015	-6,7	-7,6; -5,8	Decrescente
			2015-2017	3,8	-13,6; 24,7	Estacionária
			2001-2017	-2,1	-4,3; 0,1	Estacionária
IVS Capital Humano	Número de Municípios	Incidência/ 100.000	Período	VPA/ VPAM	(IC 95%)	Tendência
Muito baixo	0	-				
Baixo	6	40,69	2001-2009	-4,4	-6,1; -2,6	Decrescente
			2009-2017	-0,6	-2,4; 1,2	Estacionária
			2001-2017	-2,5	-3,6; -1,4	Decrescente
Médio	67	38,28	2001-2004	4,0	-6,1; 15,1	Estacionária
			2004-2017	-3,9	-4,7; -3,1	Decrescente
			2001-2017	-2,5	-4,2; -0,7	Decrescente
Alto	443	25,50	2001-2005	1,8	-3,3; 7,2	Estacionária
			2005-2017	-4,2	-5,1; -3,4	Decrescente
			2001-2017	-2,7	-4,0; -1,5	Decrescente
Muito alto	1277	23,86	2001-2005	2,2	-0,6; 5,1	Estacionária
			2005-2012	-3,8	-5,1; -2,5	Decrescente
			2012-2015	-7,7	-17,6; 3,5	Estacionária
			2015-2017	3,8	-8,0; 17,1	Estacionária
			2001-2017	-2,2	-4,3; 0,1	Estacionária
IVS Renda e Trabalho	Número de Municípios	Incidência/ 100.000	Período	VPA/ VPAM	(IC 95%)	Tendência
Muito baixo	0	-				
Baixo	8	41,95	2001-2003	25,4	-2,7; 61,6	Estacionária
			2003-2017	-4,0	-4,8; -3,2	Decrescente
			2001-2017	-0,8	-3,6; 2,2	Estacionária

Continua...▶

Tabela 1. Tendências das taxas de incidência de TB em municípios do Nordeste segundo as dimensões do Índice de Vulnerabilidade Social (IVS), Brasil, 2001-2017. (Continuação...)

IVS Renda e Trabalho	Número de Municípios	Incidência/100.000	Período	VPA/VPAM	(IC 95%)	Tendência
Médio	71	33,89	2001-2017	-2,2	-2,5; -1,8	Decrescente
Alto	394	26,70	2001-2003	7,7	-6,3; 23,9	Estacionária
			2003-2017	-3,1	-3,5; -2,7	Decrescente
			2001-2017	-1,8	-3,4; -0,2	Decrescente
			2001-2006	2,0	-0,8; 4,8	Estacionária
			2006-2015	-5,7	-6,8; -4,5	Decrescente
Muito alto	1320	23,72	2015-2017	1,2	-13,8; 18,7	Estacionária
			2001-2017	-2,5	-4,4; -0,5	Decrescente

VPA: Variação Percentual Anual; VPAM: Variação Percentual Anual Média. IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; IVS: Índice de Vulnerabilidade Social.

É importante ressaltar que a relação entre TB e as condições de vida não é estática. Isso porque, em áreas endêmicas, melhores condições de vida podem resultar em mais diagnósticos e, consequentemente, maiores taxas de incidência, pelo menos em um primeiro momento. Por outro lado, a vulnerabilidade, embora contribua para a manutenção da doença, torna os indivíduos doentes invisíveis para o sistema de saúde, enquanto as boas condições de vida têm efeito contrário.⁽⁸⁾

A baixa escolaridade e a exposição à pobreza, por exemplo, são fatores que dificultam o acesso aos serviços de diagnóstico e tratamento da doença. Se, por um lado, a exposição à vulnerabilidade social mantém ativa a cadeia de transmissão na comunidade, por outro, pode impedir que indivíduos doentes sejam diagnosticados, pois muitos são desconsiderados pelo sistema de saúde, fomentando a subnotificação de dados da doença.^(9,10)

Outra questão importante diz respeito à menor capacidade de redução da incidência em municípios com

IVS muito alto (Capital Humano e Infraestrutura Urbana). No entanto, já se sabe que para a eliminação dessa doença é necessária uma cobertura de tratamento de pelo menos 90% da forma latente, com o uso de testes de contato e testes rápidos na mesma proporção.^(2,5) Essa condição só pode ser alcançada com a melhoria desses indicadores sociais, que refletem a situação de vida da população.

Portanto, os resultados obtidos neste estudo indicam a necessidade urgente de fortalecer as ações locais contra a TB, especialmente em áreas mais vulneráveis.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

JPSP, ABB, MB, RFC e CDFS: concepção e delineamento do estudo. JPSP: coleta de dados e redação da seção Introdução. JPSP, MB e CDFS: coleta de dados, redação das seções Métodos e Resultados e análise estatística. JPSP, ABB, RFC e CDFS: redação da seção Discussão. Todos os autores contribuíram para a versão preliminar e revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. WHO. Global tuberculosis report 2019. World Health Organization, editor. Geneva: World Health Organization; 2019. 397 p.

2. Dye C, Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Prospects for Tuberculosis Elimination. Annu Rev Public Health. 2013;34(1):271–86. <https://doi.org/10.1146/annurev-pubhealth-031912-114431>.

3. Matteelli A, Rendon A, Tiberi S, Al-Abri S, Voniatis C, Carvalho ACC, et al. Tuberculosis elimination: where are we now? Eur Respir Rev. 2018;27(148):180035. <https://doi.org/10.1183/16000617.0035-2018>.

4. Bertolozzi MR, Takahashi RF, França FO de S, Hino P. The incidence of tuberculosis and its relation to social inequalities: Integrative Review Study on PubMed Base. Esc. Anna Nery. 2020;24(1):1–8. <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2018-0367>.

5. de Paiva JPS, Magalhães MAFM, Leal TC, da Silva LF, da Silva LG, do Carmo RF, et al. Time trend, social vulnerability, and identification of risk areas for tuberculosis in Brazil: An ecological study. PLoS One. 2022;17(1):e0247894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247894>.

6. IPEA. Atlas da Vulnerabilidade Social nos Municípios Brasileiros. Ipea. 2015. 77 p.

7. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. (Erratum in: Stat Med 2001;20: 655). Stat Med. 2000;19(3):335–51. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(20000215\)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z).

8. Souza CDF de. Hanseníase e determinantes sociais da saúde: uma abordagem a partir de métodos quantitativos - Bahia, 2001-2015. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Aggeu Magalhães. Recife, PE, Brasil.; 2018.

9. Viegas APB, Carmo RF, Luz ZMP. Factors associated to the access to health services from the point of view of professional and users of basic reference unit. Saude Soc. 2015;24(1):100–12. <https://doi.org/10.1590/S0104-12902015000100008>.

10. Travassos C, Oliveira EXG, Viacava F. Geographic and social inequalities in the access to health services in Brazil: 1998 and 2003. Cienc. Saúde Coletiva. 2006;11(4):975–86. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232006000400019>.



COVID-19 e proteinose alveolar pulmonar: uma combinação incomum

Philippe de Figueiredo Braga Colares¹, Natalia Fernandes da Silva¹,
Ronaldo Adib Kairalla¹, Bruno Guedes Baldi¹

AO EDITOR,

A proteinose alveolar pulmonar (PAP) é uma entidade rara caracterizada pelo acúmulo alveolar de lipoproteínas, secundária à disfunção de macrófagos, que leva ao comprometimento da depuração do surfactante. De acordo com o mecanismo patogênico e a etiologia responsável, a doença pode ser classificada em três grupos distintos: primária (autoimune ou hereditária), secundária e congênita.^(1,2) Além disso, todas as etiologias estão associadas à desregulação da ativação e diferenciação de células de defesa pulmonar, principalmente macrófagos alveolares, resultando em maior predisposição ao desenvolvimento de infecções pulmonares oportunistas. Nos últimos anos, a COVID-19 tornou-se a principal causa de insuficiência respiratória em todo o mundo, com potencial para determinar piores desfechos em pacientes com doença pulmonar prévia.⁽³⁾

Um estudo multicêntrico internacional⁽⁴⁾ mostrou que pacientes com doença pulmonar intersticial têm risco aumentado de morte por COVID-19 quando comparados com pacientes sem doença pulmonar intersticial ou outra doença pulmonar crônica (mortalidade geral = 49% e 35%, respectivamente; $p = 0,013$), principalmente aqueles com função pulmonar comprometida ($CVF < 80\%$ do previsto) e obesidade. No entanto, existem poucos dados sobre COVID-19 e doenças pulmonares raras. Séries recentes^(5,6) envolvendo pacientes com linfangioleiomiomatose e PAP mostraram taxas maiores de hospitalização nessas populações (aproximadamente um terço dos pacientes em ambos os estudos).

Embora não tenha sido possível quantificar anticorpos anti-GM-CSF, visto que não havia um distúrbio subjacente causador de PAP secundária (doenças hematológicas, defeitos imunológicos ou exposições inalatórias), relatamos aqui os casos de dois pacientes com PAP autoimune presumível e COVID-19. A primeira paciente era uma mulher de 46 anos com PAP estável, diagnosticada 9 anos antes, submetida a lavagem pulmonar total (LPT) quatro anos antes. Após a LPT, a SpO_2 basal permaneceu estável em 95% em ar ambiente. Deu entrada no pronto-socorro com queixa de dispnéia há uma semana, febre ($38^\circ C$), taquicardia e $SpO_2 = 80\%$ em ar ambiente. A TC de tórax, quando comparada com a realizada cinco meses antes, mostrou aumento da extensão das opacidades em vidro fosco difusas bilaterais e espessamento dos septos interlobulares e intralobulares, compatíveis com padrão de pavimentação em mosaico (Figuras 1A e 1B). O PCR nasofaríngeo para SARS-CoV-2 foi positivo. A paciente foi tratada inicialmente com metilprednisolona (1 mg/kg por dia), ceftriaxona mais azitromicina e oxigênio suplementar

via cânula nasal. Após uma semana, apresentou melhora clínica parcial, mas persistiu com $SpO_2 = 83-85\%$ em ar ambiente. A seguir, foi realizada inicialmente LPT no pulmão esquerdo com infusão de 30 litros de solução salina 0,9% a $37^\circ C$, sendo a paciente posteriormente encaminhada à UTI. Duas semanas depois, o mesmo procedimento foi realizado no pulmão direito. Após uma semana, apresentou melhora clínica progressiva ($SpO_2 = 92\%$ em ar ambiente). Recebeu alta após 49 dias de internação. A TC de tórax na alta demonstrou redução significativa da extensão das opacidades pulmonares (Figura 1C).

O segundo paciente era um homem de 48 anos, diagnosticado com PAP há 5 anos e submetido a uma LPT três anos antes. Deu entrada no pronto-socorro com queixa de odinofagia e febre há 5 dias, evoluindo posteriormente com dispnéia e tosse seca. A SpO_2 estava em 88% em ar ambiente e o PCR para SARS-CoV-2 foi positivo. Seis meses antes, ele estava estável, e SpO_2 era de 95% em ar ambiente. As imagens de TC, quando comparadas com as realizadas nove meses antes, demonstraram aumento da extensão das opacidades em vidro fosco difusas bilaterais com espessamento dos septos interlobulares e intralobulares, confirmando a identificação do padrão de pavimentação em mosaico (Figuras 1D e 1E). Foi tratado inicialmente com oxigênio suplementar via cânula nasal e metilprednisolona (1 mg/kg por dia). O paciente apresentou melhora clínica importante e recebeu alta 10 dias após a internação ($SpO_2 = 93\%$ em ar ambiente). No entanto, necessitou de oxigênio suplementar para realizar suas atividades diárias e está em acompanhamento ambulatorial, repetindo a TC de tórax dois meses após a alta (Figura 1F).

Poucos estudos descreveram a combinação de PAP e COVID-19 e nenhum, até onde sabemos, descreveu o desempenho da LPT em pacientes com ambas as doenças. Um recente estudo multicêntrico europeu⁽⁶⁾ descreveu a incidência e os resultados de pacientes com PAP coinfectados com COVID-19. Apesar de apresentarem taxas semelhantes de COVID-19 quando comparados com a população geral (cerca de 15%), os pacientes com PAP apresentavam maior risco de internação e morte (35% necessitaram de internação, quase 50% desses na UTI e, destes, 27% morreram ou foram submetidos a transplante de pulmão). O tratamento com GM-CSF inalatório foi interrompido em todos os pacientes, e nenhum paciente foi submetido à LPT durante a internação.⁽⁶⁾

Alguns estudos avaliaram a relação entre COVID-19 e o papel do GM-CSF.⁽⁷⁾ Nos estágios iniciais da infecção, o papel do GM-CSF pode ser protetor, pois ajudaria a limitar

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

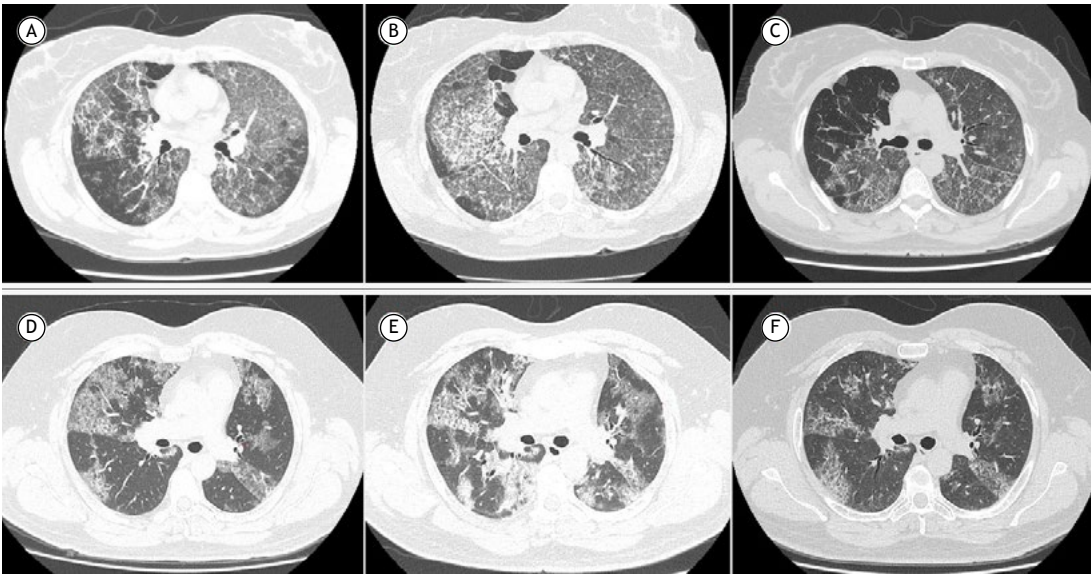


Figura 1. TC de tórax evidenciando opacidades em vidro fosco bilaterais e difusas com espessamento dos septos interlobulares e intralobulares (padrão de pavimentação em mosaico). TC de tórax de paciente do sexo feminino, 46 anos, realizada cinco meses antes da infecção por COVID-19 (em A); durante a infecção por COVID-19 (em B), apresentando aumento da extensão das lesões; e após lavagem pulmonar total (em C). TC de tórax de paciente do sexo masculino, 48 anos, nove meses antes da infecção por COVID-19 (em D); durante a infecção por COVID-19 (em E), apresentando aumento de opacidades e surgimento de novas lesões; e dois meses após a alta (em F).

as lesões relacionadas ao vírus. No entanto, nas fases posteriores da COVID-19, a liberação inadequada de várias citocinas (tempestade de citocinas), incluindo IL-6 e GM-CSF, predispõe à lesão pulmonar inflamatória e, finalmente, à SDRA.⁽⁷⁾

O manejo da PAP depende de sua etiologia e gravidade e visa aliviar os sintomas, melhorar a oxigenação e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Pacientes assintomáticos ou com sintomas leves não requerem tratamento imediato e podem ser acompanhados com reavaliação periódica. No entanto, em pacientes com doença moderada a grave e insuficiência respiratória progressiva, o tratamento padrão ouro é a LPT.^(1,2) Em pacientes com PAP autoimune, uma associação com terapias experimentais, como GM-CSF recombinante (subcutâneo ou inalatório), rituximabe ou plasmáfereze, pode ser realizada. Em casos refratários selecionados, o transplante pulmonar pode ser uma opção.⁽⁸⁾

Ressalta-se também que os dois casos aqui relatados apresentavam doença estável há anos e foram internados com piora significativa dos sintomas respiratórios, hipoxemia e aumento da extensão das opacidades tomográficas, provavelmente secundárias à COVID-19. Além disso, os achados de imagem foram insuficientes para diferenciar a piora da PAP da COVID-19. Nenhum dos dois recebeu terapia com GM-CSF, uma vez que

não está disponível em nosso centro; no entanto, uma paciente foi submetida à LPT, indicada pela presença de hipoxemia persistente.

Em conclusão, ainda não se sabe se a piora clínica e tomográfica observada nesses dois pacientes estava relacionada à própria COVID-19 ou se houve ativação da PAP desencadeada pela infecção. O curso da PAP é variável, e o prognóstico é imprevisível. Além disso, a COVID-19 pode determinar exacerbação dos sintomas e piora da TC em pacientes com PAP, e a LPT pode ser uma opção nesse cenário, principalmente em centros com baixa disponibilidade de terapia com GM-CSF.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

PFBC: desenho do estudo; coleta de dados; redação e revisão do manuscrito; e aprovação da versão final do manuscrito. NFS: coleta de dados; redação do manuscrito; e aprovação da versão final do manuscrito. RAK: desenho do estudo; revisão do manuscrito; e aprovação da versão final do manuscrito. BGB: desenho do estudo; redação e revisão do manuscrito; e aprovação da versão final do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, Campo I, Griesse M, Hamilton J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):16. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0066-3>
2. McCarthy C, Carey BC, Trapnell BC. Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):1016-1035. <https://doi.org/10.1164/rccm.202112-2742SO>
3. Beltramo G, Cottenet J, Mariet AS, Georges M, Piroth L, Tubert-Bitter P, et al. Chronic respiratory diseases are predictors of severe outcome

- in COVID-19 hospitalised patients: a nationwide study. *Eur Respir J*. 2021;58(6):2004474. <https://doi.org/10.1183/13993003.04474-2020>
4. Drake TM, Docherty AB, Harrison EM, Quint JK, Adamali H, Agnew S, et al. Outcome of Hospitalization for COVID-19 in Patients with Interstitial Lung Disease. An International Multicenter Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(12):1656-1665. <https://doi.org/10.1164/rccm.202007-2794OC>
 5. Baldi BG, Radzikowska E, Cottin V, Dilling DF, Ataya A, Carvalho CRR, et al. COVID-19 in Lymphangioleiomyomatosis: An International Study of Outcomes and Impact of Mechanistic Target of Rapamycin Inhibition. *Chest*. 2022;161(6):1589-1593. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.640>
 6. Papiris SA, Campo I, Mariani F, Kallieri M, Kolilekas L, Pappaioannou AI, et al. COVID-19 in patients with Pulmonary Alveolar Proteinosis: A European multicenter study. *ERJ Open Res*. 2022;00199-2022. Published 2022 Jul 14. <https://doi.org/10.1183/23120541.00199-2022>
 7. Bonaventura A, Vecchié A, Wang TS, Lee E, Cremer PC, Carey B, et al. Targeting GM-CSF in COVID-19 Pneumonia: Rationale and Strategies. *Front Immunol*. 2020;11:1625. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01625>
 8. Tazawa R, Ueda T, Abe M, Tatsumi K, Eda R, Kondoh S, et al. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med*. 2019;381(10):923-932. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816216>



Bronquiolite constritiva secundária à exposição a agentes aromatizantes: um risco ocupacional pouco conhecido

Gustavo Corrêa de Almeida¹, Rafael Futoshi Mizutani¹, Mario Terra-Filho¹, Ubiratan de Paula Santos¹

AO EDITOR,

Bronquiolite é um termo genérico aplicado a um grupo heterogêneo de doenças que acometem as pequenas vias aéreas (diâmetro interno ≤ 2 mm), resultando em inflamação e/ou fibrose.⁽¹⁾ Essa entidade diversificada tem várias apresentações com etiologias e prognósticos evolutivos variados. A classificação é geralmente baseada no padrão histopatológico subjacente, que normalmente se correlaciona com as apresentações clínicas e radiológicas.⁽²⁾ Os padrões mais comuns são bronquiolite respiratória, bronquiolite aguda, bronquiolite folicular, bronquiolite aspirativa difusa, panbronquiolite difusa e bronquiolite constritiva.⁽²⁾ Propõe-se que a bronquiolite constritiva, também denominada bronquiolite obliterante, tenha um mecanismo patogênico de resposta anormal decorrente da lesão e inflamação das células epiteliais e de estruturas subepiteliais das pequenas vias aéreas, levando à fibroproliferação excessiva e redução de seu lúmen.⁽³⁾ Entre as causas estão doenças autoimunes, sequelas após infecções virais, doença do enxerto contra o hospedeiro após transplante de células-tronco hematopoiéticas, síndrome de bronquiolite obliterante após transplante pulmonar, toxicidade medicamentosa, doenças inflamatórias intestinais, pênfigo paraneoplásico e exposição a e inalação de produtos químicos voláteis.^(2,3) Exposições a agentes químicos incluem as de origem ocupacional, e dentre elas, destacam-se a exposição a diacetil (2,3-butanodiona) e 2-3-pentanodiona. A associação do diacetil, utilizado na indústria alimentícia como aromatizante por apresentar sabor e aroma semelhantes aos da manteiga, com bronquiolite constritiva foi inicialmente descrita em 2002 na indústria de pipoca de micro-ondas.⁽⁴⁾ Desde então, vários outros casos foram diagnosticados, não apenas nessa atividade, mas também na fabricação de aromatizantes, produção de salgadinhos, produção de ração para animais de estimação, torrefação de café e fábricas de embalagem.⁽⁵⁾ Estudos em animais indicaram que o epitélio respiratório sofre diretamente com a toxicidade de diacetil e 2-3-pentanodiona após sua inalação. O dano tecidual persistente pode levar ao reparo anormal do epitélio das vias aéreas, causando fibrose intraluminal e resultando em bronquiolite constritiva.⁽⁶⁾

Dois homens de 21 e 36 anos (pacientes A e B, respectivamente), sem comorbidades conhecidas e sem histórico de tabagismo foram encaminhados ao nosso hospital para avaliação. Ambos trabalhavam em uma fábrica de aditivos para alimentos e cosméticos na região metropolitana de São Paulo e desenvolveram dispneia progressiva aos esforços, tosse e sibilância após o início da exposição. O paciente A apresentou sintomas 1 ano após

o início do trabalho, sendo afastado da exposição 1 ano após o início dos sintomas, e o paciente B desenvolveu sintomas após 2 anos de exposição e foi afastado 6 meses depois.

O trabalho envolvia misturar aromatizantes concentrados com produtos em pó como diluentes. A mistura era realizada manualmente, seguida de moagem e peneiramento, e, em seguida, o produto era acondicionado em uma sala de 20 m². A sala continha um moinho, um misturador, uma peneira e uma balança, e quatro a cinco trabalhadores trabalhavam no local simultaneamente. Durante o período de trabalho, os trabalhadores utilizavam máscaras N95 com trocas diárias. Durante uma visita ao local de trabalho, constataram-se ventilação natural precária e falta de exaustão nos processos. As roupas dos trabalhadores durante o trabalho tinham fortes odores dos agentes aromatizantes utilizados e estavam sujas de poeira. Verificou-se que em áreas contíguas à sala onde trabalhavam eram armazenados centenas de aromatizantes com os mais diversos aromas e sabores, inclusive o de manteiga.

A TCAR de tórax de ambos os pacientes mostrou sinais de espessamento das paredes das vias aéreas, bronquiectasias, atenuação em mosaico e hiperinsuflação pulmonar (Figura 1). A avaliação funcional com testes de função pulmonar por pletismografia e medida de DL_{CO} revelou a presença de acentuado distúrbio ventilatório obstrutivo fixo com evidência de aprisionamento aéreo e doença de pequenas vias aéreas demonstrada por alta resistência específica das vias aéreas, elevação do VR e da relação VR/CPT nos dois pacientes. O paciente A teve uma redução acentuada da DL_{CO}, enquanto a DL_{CO} do paciente B estava dentro dos limites normais.

A pesquisa de doenças autoimunes e de sorologia para HIV, hepatite B e hepatite C apresentou resultados negativos. O paciente B havia feito broncoscopia com biópsia transbrônquica em outro serviço; no entanto, houve uma complicação (pneumotórax). Os achados anatomopatológicos foram inconclusivos devido à escassez de material.

O diagnóstico de bronquiolite constritiva secundária à exposição ao diacetil foi estabelecido com base na história clínica, avaliação funcional, achados de imagem e anamnese ocupacional. Ambos os pacientes foram afastados da exposição. O paciente A iniciou tratamento com corticosteroides (prednisona, 1 mg/kg por dia) por 15 dias com redução da dose ao longo de três meses, porém não apresentou melhora dos parâmetros clínicos ou funcionais. Em ambos os pacientes foi instituído tratamento



Figura 1. TCAR de tórax no plano axial (em A e C) dos pacientes A e B, respectivamente, demonstrando espessamento difuso das paredes brônquicas e padrão de atenuação em mosaico. Há áreas de diminuição da atenuação pulmonar associadas a vasos de calibre reduzido representando aprisionamento aéreo e oligoemia regional. A reformatação em projeção de intensidade mínima (em B) melhor retrata essas áreas no paciente A. A aquisição expiratória (em D) confirma o aprisionamento aéreo no paciente B.

com broncodilatadores de longa duração e azitromicina três vezes por semana, com melhora clínica discreta, mas sem melhora nos testes de função pulmonar. Os dois pacientes foram encaminhados para avaliação para transplante pulmonar. No momento da redação deste artigo, o paciente A estava na lista de espera, enquanto o paciente B ainda estava sob avaliação.

A tentativa de investigar a existência de outros trabalhadores acometidos por esse tipo de exposição na mesma fábrica enfrentou a resistência de seus responsáveis; eles forneceram alguns dados como testes de espirometria, mas esses dados foram insuficientes para uma análise adequada devido à má qualidade dos testes.

A bronquiolite constritiva secundária à exposição a agentes aromatizantes é uma doença potencialmente grave, mas evitável. A primeira série de casos brasileira sobre trabalhadores expostos em uma fábrica de biscoitos foi publicada em 2012,⁽⁷⁾ mas há escassez de literatura nacional desde então. No hemisfério norte, vários estudos de vigilância epidemiológica em empresas relacionadas ao uso de aromatizantes têm diagnosticado vários casos.⁽⁵⁾

Os sintomas mais comumente relatados são dispneia aos esforços e tosse seca que pode se manifestar

meses ou anos após o início da exposição.⁽⁵⁾ A alteração funcional mais comum na espirometria é o distúrbio respiratório obstrutivo, mas os resultados podem ser normais ou revelar distúrbios restritivos ou mistos.^(5,8) A TCAR de tórax demonstra atenuação em mosaico, compatível com aprisionamento aéreo.^(5,8) Na maioria dos casos, o diagnóstico pode ser estabelecido pela análise da história de exposição, presença de sintomas e resultados de testes de função pulmonar. A retirada precoce da exposição pode interromper a progressão da doença.⁽⁵⁾

A motivação desta carta é destacar que, durante a avaliação de pacientes com bronquiolite, deve-se atentar para as causas ocupacionais, e a identificação de um caso sentinela deve ser vista como um sinal para a investigação de outros trabalhadores em risco, indicando a necessidade da adoção de medidas de controle de exposição, como ventilação local com exaustão. Por fim, recentemente foi identificada a presença de diacetil e outros aromatizantes em cigarros eletrônicos e soluções utilizadas em *vaping*.⁽⁹⁾ Esse fato deve ser visto com preocupação, dada a possibilidade de desenvolvimento de um padrão semelhante de bronquiolite obliterante entre indivíduos com exposição crônica a aerossóis de soluções contendo agentes aromatizantes em cigarros eletrônicos.^(10,11)

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

GCA: concepção do estudo; coleta de dados; e redação do manuscrito. RFM: revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(11):1277-1292. <https://doi.org/10.1164/rccm.200301-053SO>
2. Ryu JH, Azadeh N, Samhoury B, Yi E. Recent advances in the understanding of bronchiolitis in adults. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-568. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21778.1>
3. Barker AF, Bergeron A, Rom WN, Hertz MI. Obliterative bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1820-1828. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1204664>
4. Kreiss K, Gomaa A, Kullman G, Fedan K, Simoes EJ, Enright PL. Clinical bronchiolitis obliterans in workers at a microwave-popcorn plant. *N Engl J Med*. 2002;347(5):330-338. <https://doi.org/10.1056/NEJMo120300>
5. Nett RJ, Harvey RR, Cummings KJ. Occupational Bronchiolitis: An Update. *Clin Chest Med*. 2020;41(4):661-686. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.08.011>
6. Hubbs AF, Kreiss K, Cummings KJ, Fluharty KL, O'Connell R, Cole A, et al. Flavorings-Related Lung Disease: A Brief Review and New Mechanistic Data. *Toxicol Pathol*. 2019;47(8):1012-1026. <https://doi.org/10.1177/0192623319879906>
7. Cavalcanti Zdo R, Albuquerque Filho AP, Pereira CA, Coletta EN. Bronchiolitis associated with exposure to artificial butter flavoring in workers at a cookie factory in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2012;38(3):395-399. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000300016>
8. Kreiss K. Occupational causes of constrictive bronchiolitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(2):167-172. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32835e0282>
9. Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, Vallarino J, MacNaughton P, Stewart JH, et al. Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-Flavored E-Cigarettes. *Environ Health Perspect*. 2016;124(6):733-739. <https://doi.org/10.1289/ehp.1510185>
10. Jonas A. Impact of vaping on respiratory health. *BMJ*. 2022;378:e065997. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-065997>
11. Hariri LP, Flashner BM, Kanarek DJ, O'Donnell WJ, Soskis A, Ziehr DR, et al. E-Cigarette Use, Small Airway Fibrosis, and Constrictive Bronchiolitis. *NEJM Evid*. 2022;1(6). <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100051>



Hérnia pulmonar pós-toracotomia

Paula Duarte D'Ambrosio¹, Higor Felipe Silva¹,
Alessandro Wasum Mariani¹, Aurelino Fernandes Schmidt Junior¹,
Paulo Manuel Pêgo-Fernandes¹

AO EDITOR,

Homem de 66 anos, fumante ativo (45 anos-maço) e com história de DPOC, amiloidose brônquica e dependência de esteroides foi encaminhado para cirurgia torácica devido a dor torácica crônica e deformidade da parede torácica nos últimos 2 anos. Seis anos antes, ele fora submetido à lobectomia média em outro hospital devido a hamartoma pulmonar.

Identificou-se ao exame físico uma protrusão importante do pulmão através de um único espaço intercostal, revelando instabilidade macroscópica da parede torácica lateral inferior direita e da margem costal, com massa redutível e impulso de tosse subjacente. A TC de tórax confirmou herniação pulmonar na porção lateral do quinto espaço intercostal (Figuras 1A e 1B).

O paciente foi submetido à toracotomia direita sob anestesia geral com ventilação monopolunar. O saco herniário estava aderido às bordas da toracotomia, que foi dissecado do tecido circundante, e o pulmão foi facilmente acessado. O pulmão herniado estava viável, e a hérnia foi reduzida manualmente. Uma tela de prolene foi fixada nas margens costais com fio de sutura não absorvível no nível da pleura parietal, cobrindo o defeito (Figura 1C). O paciente apresentou broncoespasmo no pós-operatório e necessitou de uso de corticoterapia oral. Além disso, o pós-operatório transcorreu sem intercorrências, tendo o paciente recebido alta no nono dia de pós-operatório. No seguimento, três meses após a cirurgia, não havia sinais de recidiva.

Relatamos aqui o caso de um paciente com hérnia pulmonar na parede torácica lateral através do quinto espaço intercostal e não associada à fratura costal. O paciente havia sido submetido à toracotomia 6 anos antes. Dor apresentou-se como o principal sintoma. Não houve encarceramento ou isquemia do tecido.

As hérnias pulmonares intercostais são condições raras caracterizadas pela protrusão do parênquima pulmonar para fora da caixa torácica.⁽¹⁾ A causa mais comum de herniação pulmonar adquirida é trauma, podendo estar associadas lesões como pneumotórax ou ruptura de grandes vasos.⁽²⁾ Também pode ocorrer após toracotomia, colocação de tubo intercostal, toracoscopia e episódios violentos de tosse.^(3,4) Pode haver apresentação tardia.

Hérnias pulmonares pós-cirúrgicas também foram relatadas após procedimentos cirúrgicos menos extensos, como cirurgia cardíaca minimamente invasiva⁽⁵⁾ ou timectomia robótica para timomas.⁽⁶⁾ Em teoria, os instrumentos robóticos têm um centro remoto e são projetados para serem colocados na parede torácica. Esse centro oferece um ponto fixo de rotação em torno do

qual o braço do instrumento gira, minimizando qualquer trauma tecidual. No entanto, se o centro remoto não for colocado exatamente no espaço intercostal, pode ocorrer uma hérnia pulmonar no local da porta de trabalho da minitoracotomia.⁽⁵⁾

As hérnias pulmonares adquiridas ocorrem mais comumente no lado direito no quinto espaço intercostal, contendo tecido pulmonar.⁽³⁾ No entanto, também podem conter conteúdo abdominal se houver um componente transdiafragmático ou toracoabdominal.⁽³⁾ Dados atuais sugerem que, no caso de musculatura intercostal rompida por toracotomia anterior, fatores predisponentes para herniação da parede torácica incluem hiperinsuflação causada por DPOC, baixa qualidade do tecido, baixa capacidade de cicatrização resultante de diabetes, obesidade e uso de esteroides orais.⁽³⁾

A apresentação de uma hérnia da parede torácica pode ser variável, desde uma protuberância redutível assintomática a dor intensa, tosse persistente, falta de ar e hemoptise.⁽⁷⁾ Corroborando o presente caso, dor é o sintoma mais comum associado a essa condição.⁽³⁾ O diagnóstico pode ser feito clinicamente. No entanto, os exames de imagem desempenham um papel importante no diagnóstico de herniação torácica. Embora a radiografia de tórax possa ajudar no diagnóstico, a TC é considerada o padrão ouro para avaliar essa condição, pois demonstra claramente o defeito que se projeta para fora da parede torácica.⁽⁴⁾ No cenário de lesões traumáticas agudas da parede torácica, nas quais o paciente está muito instável para ser transportado para a sala de TC de tórax, o uso de ultrassonografia foi relatado recentemente.⁽⁸⁾

Há grande controvérsia quanto ao manejo ideal desses pacientes. As indicações para correção de hérnia torácica adquirida incluem sintomas e presença de encarceramento.⁽³⁾ Em casos de hérnias assintomáticas, o tratamento conservador também foi descrito; no entanto, a correção cirúrgica é geralmente recomendada para evitar o risco de estrangulamento do conteúdo da hérnia.^(9,10) Assim, o acompanhamento clínico e radiográfico seriado é obrigatório.

As técnicas de reparo podem variar, desde o fechamento primário à implantação de material protético ou autólogo. Em nosso caso, a hérnia intercostal foi reparada com uma tela de prolene. Até o momento, poucos estudos compararam o reparo primário com o protético em relação a diferenças nas complicações pós-operatórias.⁽³⁾ Em uma revisão retrospectiva, 27 pacientes foram submetidos à herniorrafia da parede torácica. O reparo com tela e o reparo primário foram realizados em 9 e 18 pacientes, respectivamente, e as taxas de complicação foram de 22% e 42%. A herniorrafia protética não foi associada a

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

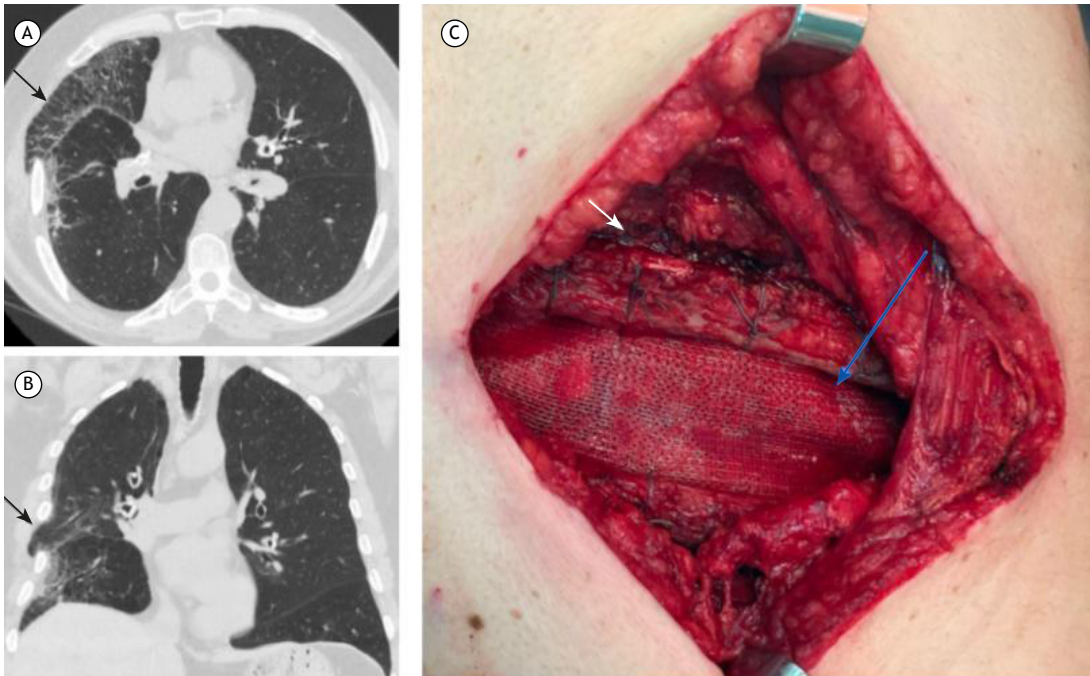


Figura 1. Cortes de TC de tórax nos planos axial e coronal durante manobra de Valsava (em A e B, respectivamente). Em C, fotografia mostrando tela de prolene fixada nos rebordos costais com fio de sutura não absorvível no nível da pleura parietal cobrindo o defeito.

um risco aumentado de complicações pós-operatórias em comparação com o reparo primário.⁽³⁾

Esta carta descreve o caso de um paciente com DPOC e dependência de esteroides com uma hérnia pulmonar na parede torácica pós-toracotomia. A correção cirúrgica com material protético transcorreu sem intercorrências e, após três meses, não havia sinais de recidiva.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram igualmente na redação e revisão do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Davare DL, Kiffin C, Sanchez R, Lee SK, Carrillo EH, Rosenthal AA. Traumatic Lung Herniation following Skateboard Fall. Case Rep Med. 2016;2016:9473906. <https://doi.org/10.1155/2016/9473906>
2. Clark AJ, Hughes N, Chisti F. Traumatic extrathoracic lung herniation. Br J Radiol. 2009;82(976):e82-e84. <https://doi.org/10.1259/bjr/24198593>
3. Seder CW, Allen MS, Nichols FC, Wigle DA, Shen KR, Deschamps C, et al. Primary and prosthetic repair of acquired chest wall hernias: a 20-year experience. Ann Thorac Surg. 2014;98(2):484-489. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.03.021>
4. Waqar S, Vaughan P, Edwards JG. Late presentation of a traumatic lung hernia. Ann Thorac Surg. 2010;90(5):1715. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.02.022>
5. Bhamidipati CM, Ilyalla KI, Seymour KA, Lutz CJ. Lung hernia following robotic-assisted mitral valve repair. J Card Surg. 2012;27(4):460-463. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2012.01463.x>
6. Keijzers M, Dingemans AM, Blaauwgeers H, van Suylen RJ, Hochstenbag M, van Garsse L, et al. 8 years' experience with robotic thymectomy for thymomas. Surg Endosc. 2014;28(4):1202-1208. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3309-5>
7. Mhamdi S, Aouini I, Daboussi S, Mahfoudhi H, Lassoued MB, Kallel M, et al. Intercostal lung herniation secondary to thoracotomy: a case report. Pan Afr Med J. 2020;36:39. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.39.20054>
8. Marlow S, Campbell T, Davis A, Patel HR. Emergency ultrasound in the diagnosis of traumatic extrathoracic lung herniation. Am J Emerg Med. 2013;31(3):633.e1-633.e6332. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.09.030>
9. Weissberg D, Refaely Y. Hernia of the lung. Ann Thorac Surg. 2002;74(6):1963-1966. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)04077-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)04077-8)
10. François B, Desachy A, Cornu E, Ostyn E, Niquet L, Vignon P. Traumatic pulmonary hernia: surgical versus conservative management. J Trauma. 1998;44(1):217-219. <https://doi.org/10.1097/00005373-199801000-00035>



Hipoxemia e hipertensão na apneia obstrutiva do sono: a variável esquecida

Eduardo Borsini¹, Carlos Nigro²

AO EDITOR:

O índice de apneia-hipopneia (IAH), expresso em eventos/h, é utilizado para definir a normalidade e classificar a gravidade da apneia obstrutiva do sono (AOS).⁽¹⁾ O IAH mede a frequência de eventos respiratórios durante a noite e o grau de fragmentação do sono, uma vez que os eventos de apneia/hipopneia são frequentemente seguidos por uma reação eletroencefalográfica. Além disso, o IAH nos fornece informações indiretas sobre a hipoxemia, pois os eventos respiratórios costumam ser acompanhados por uma diminuição variável da SpO_2 .⁽²⁾ A proporção de tempo gasto em $SpO_2 \leq 90\%$ (T90) é um parâmetro preciso para avaliar a hipoxemia noturna, pois uma SpO_2 de 90% ao nível do mar equivale a uma PaO_2 de aproximadamente 60 mmHg de acordo com a curva de dissociação oxigênio-hemoglobina.⁽²⁾ A correlação entre IAH e T90 é moderada ($r = 0,6-0,7$), porque nem todos os eventos respiratórios são seguidos por uma queda na $SpO_2 \leq 90\%$.

A AOS já foi identificada como um fator de risco para hipertensão em estudos de base populacional.^(3,4) Os mecanismos subjacentes estariam relacionados à atividade simpática secundária a ciclos de hipóxia/hipercapnia, aumento da pressão intratorácica e microdespertares que seguem as apneias/hipopneias, que favorecem aumento da pressão arterial.⁽⁴⁾ Estudos em animais e em humanos mostraram que a hipoxemia intermitente pode desencadear hipertensão.⁽⁴⁾ Similarmente a outros autores, nossa hipótese foi de que T90 poderia estar associado à hipertensão em pacientes com AOS.

Em um estudo preliminar e retrospectivo baseado no banco de dados de coleta sistemática da unidade de sono do Hospital Britânico de Buenos Aires entre 2011 e 2019, foram incluídos pacientes adultos consecutivos submetidos à poligrafia respiratória domiciliar devido a suspeita de OSA de acordo com resultados do questionário de Berlin (alto risco), da Escala de Sonolência de Epworth (ESE; > 10 pontos) ou do questionário STOP-Bang (> 3 componentes). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição e pela *Plataforma de Registro Informatizado de Investigaciones en Salud de Buenos Aires* de acordo com os padrões da Declaração de Helsinki, conforme emenda (protocolo n. 1242).

O diagnóstico de hipertensão foi considerado quando autorreferido, quando documentado em prontuários médicos ou quando o paciente estava em uso de medicação anti-hipertensiva. Essas estratégias diagnósticas para hipertensão foram validadas e apresentaram bom desempenho.⁽⁵⁾ A análise automática dos sinais foi realizada por médicos treinados e seguida de correções manuais

com base em critérios internacionais.⁽⁶⁾ Calculamos o T90 em % e o número de dessaturações de oxigênio $\geq 3\%$ (IDO, índice de dessaturação de oxigênio) durante o tempo de registro válido após revisão manual sequencial. A análise de regressão logística múltipla foi utilizada para estabelecer a relação entre hipertensão (variável dependente) e idade, sexo, IMC, IAH e T90 (variáveis independentes). Para tanto, os médicos do estudo realizaram uma análise ROC para estabelecer os melhores pontos de corte para diferenciar pacientes com e sem hipertensão. Os modelos preditivos também se basearam em pontos de corte tradicionais, como os do IAH (≥ 10 e ≥ 15 eventos/h).

Foram incluídos 3.854 pacientes (mediana de idade = 55 anos), em sua maioria do sexo masculino (61,5% vs. 38,5%; $p < 0,001$). A prevalência de obesidade e hipertensão foi de 57,0% e 52,3%, respectivamente. Na amostra do estudo, 48% foram classificados como portadores de AOS moderada a grave, e 29% dos pacientes relataram sonolência diurna excessiva (ESE > 10 pontos).

A melhor área sob a curva ROC para diferenciar pacientes com e sem hipertensão incluiu os seguintes pontos de corte: idade ≥ 52 anos; IMC ≥ 30 kg/m²; IAH ≥ 14 eventos/h; e T90 $\geq 3\%$. A Tabela 1 apresenta modelos de regressão logística múltipla incluindo IAH e T90: idade (OR = 3,27-3,29; IC95%: 2,83-3,80; $p < 0,0001$); sexo masculino (OR = 1,34-1,35; IC95%: 1,16-1,56; $p < 0,001$); IMC (OR = 1,82-1,83; IC95%: 1,58-2,11; $p < 0,0001$); IAH (OR = 1,21-1,24; IC95%: 1,03-1,45; $p < 0,01$); e T90 (OR = 1,54-1,57; IC95%: 0,31-1,84; $p < 0,0001$).

Nosso principal achado foi que a hipoxemia noturna, definida como T90 $\geq 3\%$, foi independentemente associada ao desenvolvimento de hipertensão em pacientes com AOS. Isso destaca a importância da hipoxemia noturna como fator de risco independente para hipertensão em pacientes com AOS, que representam a população de pacientes tratados em uma unidade de sono. Essa observação foi consistente após ajuste para outras covariáveis (idade, sexo, IMC e IAH), o que está de acordo com modelos experimentais que estabeleceram o papel da hipoxemia como mecanismo de hipertensão na AOS.^(7,8) Dois grandes estudos relataram que IAH ≥ 30 eventos/h e T90 $\geq 12\%$,⁽⁹⁾ ou quartis 3 e 4 de IDO $\geq 4\%$ (IDO4)⁽¹⁰⁾ foram independentemente associados à hipertensão — T90 $\geq 12\%$ (OR = 1,46; 95%CI: 1,12-1,88) e IDO4 (OR = 2,01; IC95%: 1,6-2,5). Em um estudo envolvendo pacientes com AOS moderada a grave em uso de CPAP,⁽⁸⁾ o CPAP foi suspenso por duas semanas e os pacientes foram randomizados para receber oxigênio suplementar ou

1. Unidad de Sueño y Ventilación, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina.
2. Servicio de Neumología, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.

Tabela 1. Modelos preditivos de regressão logística múltipla para hipertensão.

Variável	Coefficiente	OR	IC95%	p
Modelo 1				
Idade ≥ 52 anos	1,19	3,3	2,86-3,80	< 0,0001
Homem	0,34	1,4	1,2-1,6	< 0,0001
IMC ≥ 30 kg/m²	0,63	1,9	1,6-2,2	< 0,0001
IAH ≥ 5 eventos/h	0,06	1,06	0,87-1,29	0,58
T90 ≥ 3%	0,52	1,7	1,45-1,96	< 0,0001
Modelo 2				
Idade ≥ 52 anos	1,18	3,27	2,83-3,77	< 0,0001
Homem	0,30	1,35	1,17-1,56	< 0,0001
IMC ≥ 30 kg/m²	0,60	1,83	1,59-2,11	< 0,0001
IAH ≥ 10 eventos/h	0,19	1,21	1,03-1,42	0,0205
T90 ≥ 3%	0,45	1,57	1,33-1,84	< 0,0001
Modelo 3				
Idade ≥ 52 anos	1,19	3,28	2,84-3,79	< 0,0001
Homem	0,30	1,34	1,16-1,55	0,0001
IMC ≥ 30 kg/m²	0,60	1,82	1,58-2,10	< 0,0001
IAH ≥ 14 eventos/h	0,22	1,24	1,07-1,45	0,0058
T90 ≥ 3%	0,43	1,54	1,31-1,81	< 0,0001
Modelo 4				
Idade ≥ 52 anos	1,19	3,29	2,85-3,80	< 0,0001
Homem	0,30	1,35	1,17-1,56	0,0001
IMC ≥ 30 kg/m²	0,60	1,83	1,59-2,11	< 0,0001
IAH ≥ 15 eventos/h	0,20	1,22	1,05-1,43	0,0112
T90 ≥ 3%	0,44	1,56	1,32-1,83	< 0,0001

IAH: índice de apneia-hipopneia; T90: proporção de tempo gasto em SpO₂ ≤ 90%.

ar (*sham*) durante o sono. Aqueles que receberam oxigênio suplementar tiveram o aumento da pressão arterial matinal praticamente abolido.⁽⁸⁾ Dean et al.⁽⁹⁾ demonstraram que cada desvio-padrão de incremento na carga hipóxica transformada em log foi associado a um aumento de 1,1% na pressão arterial sistólica e um aumento de 1,9% na pressão arterial diastólica entre os pacientes que não faziam uso de medicamentos anti-hipertensivos. Utilizando uma grande coorte de pacientes com AOS moderada a grave na América do Sul, Labarca et al.⁽¹⁰⁾ desenvolveram modelos preditivos de risco cardiometabólico a partir de indicadores de hipoxemia (T90, SpO₂ mínima e IDO) e mostraram que T90 > 10% era preditor de hipertensão arterial.

A limitação do presente estudo foi que o diagnóstico de hipertensão foi baseado em autorrelato, registros de prontuários médicos ou uso de drogas anti-hipertensivas. No entanto, apesar dessa limitação, nossas observações

estão de acordo com o importante corpo de evidências experimentais em animais e humanos que relacionam a hipoxemia intermitente com o desenvolvimento de hipertensão.

Em conclusão, a hipoxemia noturna definida como T90 ≥ 3% foi um fator de risco independente para hipertensão em uma população clínica de pacientes com suspeita de AOS. Este achado preliminar deve ser confirmado em estudos longitudinais prospectivos.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

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

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Nogueira F, Nigro C, Cambursano H, Borsini E, Silio J, Avila J. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome [Article in Spanish]. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(4):349-362.

2. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-1384. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005113421901>

3. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and

hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study* [published correction appears in *JAMA* 2002 Oct 23;30;288(16):1985]. *JAMA*. 2000;283(14):1829-1836. <https://doi.org/10.1001/jama.283.14.1829>

4. Weiss JW, Tamisier R, Liu Y. Sympathoexcitation and arterial hypertension associated with obstructive sleep apnea and cyclic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 2015;119(12):1449-1454. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00315.2015>

5. Chrestani MA, Santos Ida S, Matijasevich AM. Self-reported hypertension: validation in a representative cross-sectional survey

- [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2009;25(11):2395-2406. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009001100010>
6. Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, Fietze I, Sliwinski P, Parati G, et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J*. 2014;44(4):931-941. <https://doi.org/10.1183/09031936.00225113>
 7. Tamisier R, Pépin JL, Rémy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J*. 2011;37(1):119-128. <https://doi.org/10.1183/09031936.00204209>
 8. Turnbull CD, Sen D, Kohler M, Petousi N, Stradling JR. Effect of Supplemental Oxygen on Blood Pressure in Obstructive Sleep Apnea (SOX). A Randomized Continuous Positive Airway Pressure Withdrawal Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(2):211-219. <https://doi.org/10.1164/rccm.201802-0240OC>
 9. Dean DA, Wang R, Jacobs DR, Duprez D, Punjabi NM, Zee PC, et al. A systematic assessment of the association of polysomnographic indices with blood pressure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep*. 2015;38(4):587-596. <https://doi.org/10.5665/sleep.4576>
 10. Labarca G, Dreyse J, Salas C, Letelier F, Schmidt A, Rivera F, et al. Clinical utility of oximetric parameters to identify a high-risk phenotype of moderate-severe Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Clin Respir J*. 2020;14(12):1166-1175. <https://doi.org/10.1111/crj.13256>



Existe algum tipo de relação entre os níveis de alfa-1 antitripsina e os parâmetros de função pulmonar?

José María Hernández-Pérez¹, Claudia Viviana López-Charry¹

AO EDITOR,

A deficiência de alfa-1 antitripsina (AAT) é uma condição genética que predispõe seus portadores a desenvolver acometimento pulmonar na forma de enfisema e/ou acometimento hepático na forma de cirrose ou fibrose.⁽¹⁾ Os níveis de AAT são solicitados na rotina clínica como ponto de partida dentro do algoritmo diagnóstico da deficiência de AAT, sem fornecer qualquer tipo de informação a não ser do ponto de vista quantitativo para definir apenas a existência dessa deficiência. Até o momento, poucos estudos tentaram relacionar os níveis de AAT com possíveis alterações nos parâmetros de função pulmonar. Portanto, nosso objetivo foi estudar se havia algum tipo de associação entre os níveis de AAT e os parâmetros funcionais medidos por espirometria.

Realizamos um estudo prospectivo com 1.510 indivíduos consecutivos que procuraram o ambulatório de pneumologia do nosso hospital por qualquer motivo e foram submetidos a hemograma e espirometria na mesma consulta. Os pacientes foram recrutados durante 54 meses consecutivos (entre janeiro de 2011 e junho de 2015). Os parâmetros espirométricos foram obtidos por meio de um espirômetro (Datospir 600; Sibelmed®, Barcelona, Espanha). A espirometria pré- e pós-broncodilatador foi realizada visando obter pelo menos três manobras aceitáveis e reproduzíveis de acordo com critérios de qualidade padrão.⁽²⁾ Quatro variáveis foram utilizadas para definir o comprometimento da função pulmonar: CVF < 80% do valor previsto, VEF₁ < 80% do valor previsto, relação VEF₁/CVF < 70% e/ou FEF_{25-75%} < 60%.

Os critérios de inclusão foram assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, capacidade de realizar a espirometria com sucesso (três manobras aceitáveis e reproduzíveis) e realização de espirometria e determinação dos níveis de AAT no sangue por nefelometria na mesma consulta. A amostra final foi composta por 1.334 indivíduos, pois 176 pacientes não atenderam aos critérios de inclusão. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo HGLaPalma_2010_7).

Na amostra total, 770 indivíduos eram do sexo masculino (57,7%), a média de idade foi de 56,4 ± 18,5 anos, e a média de peso foi de 81,4 ± 18,6 kg. Quanto ao tabagismo, 263 (19,7%) e 494 (37,0%) dos indivíduos eram fumantes ativos e ex-fumantes, respectivamente. O nível médio de AAT foi de 125,1 ± 31,9 mg/dL, sendo que 362 (27,1%) dos indivíduos apresentaram padrão obstrutivo na espirometria (VEF₁/CVF < 70%).

A análise estatística da relação entre os níveis de AAT e os parâmetros de função pulmonar mostrou uma associação estatisticamente significativa entre os parâmetros de função pulmonar indicativos de obstrução ao fluxo aéreo e os níveis de AAT < 40 mg/dL ($\chi^2 = 22,61$; $p < 0,0001$; OR = 5,46; IC95%: 1,36-21,96; $p < 0,05$; Figura 1).

Esses resultados parecem mostrar que pacientes com baixos níveis de AAT (0-40 mg/dL) estão associados à alteração dos parâmetros de função pulmonar na forma de obstrução ao fluxo aéreo, e esse intervalo corresponderia aos genótipos mais deficientes (*Pi*ZZ* e algumas variantes raras), fato que está de acordo com os coletados em estudos anteriores,⁽³⁾ embora, no estudo de Tanash et al.,⁽⁴⁾ a amostra tenha sido composta por crianças com exposição à fumaça do tabaco, fator sabidamente associado à deterioração significativa da função pulmonar.⁽⁵⁾ No entanto, considerando níveis de AAT na faixa de 41-65 mg/dL, o padrão obstrutivo estava presente em 17,3% da amostra, o que corresponderia principalmente aos genótipos *Pi*SZ* e *Pi*MZ* ou a algumas variantes raras, mostrando a importância do monitoramento desses genótipos, principalmente quando associados ao tabagismo.⁽⁶⁾ Outros autores⁽⁷⁾ não encontraram relação entre os níveis de AAT e os parâmetros de função pulmonar medidos por espirometria, embora a coorte estudada tenha envolvido pacientes com diagnóstico de DPOC, e não foi realizada genotipagem em busca de alelos de deficiência de AAT; portanto, não

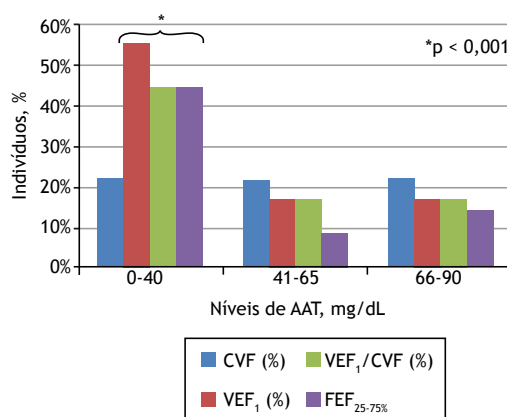


Figura 1. Associação entre os níveis de alfa-1 antitripsina (AAT) e os parâmetros de função pulmonar indicativos de comprometimento da função pulmonar, a saber: CVF < 80% do valor previsto; VEF₁ < 80% do valor previsto; relação VEF₁/CVF < 70%; e FEF_{25-75%} < 60%. *Teste do qui-quadrado.

1. Departamento de Neumologia. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, 38010, Santa Cruz de Tenerife, España.

é possível descartar a deficiência de AAT em nenhum desses dois estudos.

Em conclusão, este estudo mostra que é preciso levar em consideração os níveis de AAT, pois, além de determinarem se o paciente tem ou não deficiência de AAT, eles podem nos orientar quanto à probabilidade de o paciente desenvolver comprometimento da função pulmonar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Os autores contribuíram de forma equânime na realização deste trabalho.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Kobizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α_1 -antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1700610. <https://doi.org/10.1183/13993003.00610-2017>
2. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Manual SEPAR de Procedimientos, 3. Barcelona: SEPAR; 2002.
3. Pérez-Rubio G, Jiménez-Valverde LO, Ramírez-Venegas A, Camarena Á, Sansores RH, Flores-Trujillo F, et al. Prevalence of alpha-1 antitrypsin high-risk variants in Mexican mestizo population and their association with lung function values. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(2):80-85. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.09.010>
4. Tanash HA, Nystedt-Düzakin M, Montero LC, Sveger T, Piitulainen E. The Swedish α_1 -Antitrypsin Screening Study: Health Status and Lung and Liver Function at Age 34. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(6):807-812. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201410-452OC>
5. Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function, and alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 1985;1(8421):152-154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)91916-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)91916-6)
6. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, Carroll TP, O'Connor CA, Lasky-Su JA, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in α_1 -antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(4):419-427. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-1984OC>
7. Janciauskiene S, DeLuca DS, Barrecheguren M, Welte T, Miravittles M; Scientific Committee; Participating sites and coordinators. Serum Levels of Alpha1-antitrypsin and Their Relationship With COPD in the General Spanish Population. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(2):76-83. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2019.03.025>



Fisiopatologia da redução da CVF com obstrução ao fluxo aéreo na espirometria: desempenho de dois modelos matemáticos na prática clínica

Bruno de Moraes Santos Wong¹, Andria Machado da Silva²,
Rosemeri Maurici³, José Tavares de Melo Júnior¹

AO EDITOR,

A espirometria apresenta limitações quando se trata de obstrução ao fluxo aéreo (OFA) associada à redução da CVF, situação comum na qual a causa dessa redução precisa ser esclarecida. A CVF pode estar reduzida por restrição ventilatória associada, caracterizando padrão misto (PM), ou por aprisionamento aéreo com aumento do VR, caracterizando OFA pura (OFAP).⁽¹⁾

Nesse contexto, recomenda-se que os volumes pulmonares (CPT e VR) sejam medidos pelos métodos disponíveis.⁽¹⁻³⁾ O problema desses métodos é que são caros e de difícil acesso pelo sistema público de saúde. Para aferir a causa da redução da CVF na presença de OFA apenas com base em dados espirométricos, foram criados vários modelos matemáticos,⁽⁴⁻⁷⁾ sendo que os primeiros foram o de Pereira et al.⁽⁴⁾ em 1991 e o de Lefante et al.⁽⁵⁾ em 1996, aqui denominados modelo de Pereira e modelo de Lefante.

Pereira et al.⁽⁴⁾ sugeriram que, na presença de OFA com redução da CVF, a diferença entre a CVF em porcentagem do previsto (CVF%) e o VEF₁ em porcentagem do previsto (FEV₁%), ou seja, $\Delta\%$, deve ser calculada na etapa pré-broncodilatador (pré-BD). Se $\Delta\%$ for igual ou superior a 25%, a causa da redução da CVF é a hiperinsuflação e se trata de um caso de OFAP. Se $\Delta\%$ for igual ou inferior a 12%, pode-se inferir PM. Quando $\Delta\%$ situa-se entre 12% e 25%, a única opção disponível é a medida de CPT.^(2,4)

Lefante et al.⁽⁵⁾ propuseram outra solução: na presença de OFA com VEF₁/CVF igual ou inferior a 0,7, a CVF% pode ser ajustada com base no grau de obstrução (VEF₁/CVF) observado, por meio da seguinte fórmula: CVF% ajustada = CVF% observada + 76 - (105 × VEF₁/CVF). Se a CVF% ajustada for igual ou superior ao limite inferior de normalidade (LIN), trata-se de um caso de OFAP. Se a CVF% ajustada ainda estiver abaixo do LIN, trata-se provavelmente de um caso de PM.

Nosso objetivo foi avaliar o desempenho desses dois modelos matemáticos por meio das medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), razão de verossimilhança positiva (RV+) e razão de verossimilhança negativa (RV-) na determinação da causa da redução da CVF em pacientes com OFA, utilizando os valores pletismográficos de CPT como padrão ouro.

Trata-se de um estudo transversal analítico com dados espirométricos e pletismográficos. Todos os exames foram realizados no Laboratório de Função Pulmonar do Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas (NUPAIVA) do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) com equipamentos de teste automatizados (Vmax Autobox V62J; SensorMedics, Yorba Linda, CA, EUA). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HU-UFSC (Protocolo n. 4.459.996).

A coleta de dados estendeu-se de julho de 2018 a maio de 2022. Os critérios de inclusão foram os seguintes: dados espirométricos e pletismográficos de cada paciente que foi submetido aos dois exames na mesma ocasião no Laboratório de Função Pulmonar do NUPAIVA; pré-BD VEF₁/CVF $\leq 0,7$; e redução da CVF pré-BD (abaixo do LIN).

Os exames selecionados foram classificados com base nos modelos de Pereira e de Lefante, e comparados com o padrão ouro (ou seja, valores pletismográficos de CPT), como PM (CPT < LIN) ou OFAP (CPT $\geq$ LIN), sendo o primeiro definido como teste positivo e esta última, como teste negativo.

Foi realizada análise estatística descritiva para as variáveis sexo, altura e peso dos pacientes, bem como para VEF₁% pré-BD, CVF% pré-BD, VEF₁/CVF pré-BD, CPT%, $\Delta\%$ e CVF% ajustada (Tabela 1).

Os dados contínuos foram analisados pelo teste de Shapiro-Wilk e expressos em média $\pm$ dp ou mediana $\pm$ IIQ. As diferenças entre os grupos foram avaliadas por meio do teste t de amostras independentes ou do teste de Wilcoxon, dependendo da distribuição dos dados. Foi utilizado o programa R, versão 4.1.0 (*The R Project for Statistical Computing*, Viena, Áustria).

Os desfechos $\Delta\%$ e CVF% ajustada foram avaliados quanto à acurácia, sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, RV+ e RV- no diagnóstico de PM, utilizando os valores pletismográficos de CPT como padrão ouro (Tabela 1).

De 277 exames, 76 atenderam aos critérios de inclusão. Destes, 68 foram classificados como OFAP e 8 foram classificados como PM.

O modelo de Lefante foi mais acurado na diferenciação entre casos de OFAP e casos de PM, atingindo uma acurácia de 71%, que contrasta com a acurácia do modelo de Pereira de apenas 43%. O modelo de Pereira não

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

2. Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina – HU-UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.

3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.

Tabela 1. Principais características dos pacientes, classificadas por espirometria e pletismografia, e desempenho dos modelos de Lefante e de Pereira.^{a,b}

	OFAP	PM	p
Exames	68	8	
Sexo masculino	37	6	
Sexo feminino	31	2	
Idade*	63,4 ± 13,9	58,1 ± 11,9	0,211
Altura	160,2 ± 8,1	165,6 ± 12,7	0,100
Peso	69,3 ± 16,7	71,7 ± 17,3	0,696
VEF ₁ % pré-BD	38,4 ± 12,2	48 ± 9,8	0,036
CVF% pré-BD*	62,3 ± 10,5	63,4 ± 6,9	0,963
VEF ₁ /CVF pré-BD [†]	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,1	0,012
CPT%*	116,9 ± 32,2	74 ± 9	0,000
▲%*	23,9 ± 10,3	15,4 ± 7	0,024
CVF% ajustada [‡]	89,5 ± 24,2	71,6 ± 11,1	0,041
Modelo	Lefante	Pereira ^c	
Parâmetros de desempenho			
Sensibilidade	63%	38%	
Especificidade	72%	44%	
VPP	21%	23%	
VPN	94%	97%	
RV+	2,24	2,55	
RV-	0,52	0,28	
Acurácia	71%	43%	

OFAP: obstrução ao fluxo aéreo pura; PM: padrão misto; BD: broncodilatador; VEF₁%: VEF₁ em porcentagem do previsto; CVF%: CVF em porcentagem do previsto; CPT%: CPT em porcentagem do previsto; ▲%: CVF% pré-BD – VEF₁% pré-BD; CVF% ajustada: CVF% observada + 76 – (105 × VEF₁/CVF); VPP: valor preditivo positivo, VPN: valor preditivo negativo, RV+: razão de verossimilhança positiva, e RV–: razão de verossimilhança negativa. ^aValores expressos em n ou média ± dp, exceto onde indicado. ^bEquações de referência: Pereira et al.⁽⁸⁾ para espirometria; Lessa et al.⁽⁹⁾ para pletismografia. O LIN foi definido como o 5º percentil do valor previsto. ^cConsiderando os casos classificados como indefinidos (25% > ▲% > 12%) pelo modelo. *Variáveis com distribuição paramétrica após a transformação Box-Cox. [†]Variáveis com distribuição não paramétrica estão expressas em mediana ± IIQ.

conseguiu classificar 42,1% dos casos, considerando 32 testes como sendo indefinidos. Esse alto número de casos indefinidos é consistente com os achados do estudo original de Pereira et al.,⁽⁴⁾ no qual 50% dos testes foram classificados como indefinidos (30/60 casos), o que é uma limitação inerente ao modelo de Pereira desde a sua proposição.

Em nosso estudo, o modelo de Pereira apresentou um VPP de apenas 23% na detecção de PM, o qual contrasta com os 85% relatados no estudo original,⁽⁴⁾ assim como um VPN de 97%, que está mais próximo dos 95% relatados no estudo citado.⁽⁴⁾ Uma possível explicação para a discrepância no VPP pode ser a diferença na prevalência de PM entre as duas amostras. No estudo de Pereira et al.,⁽⁴⁾ foram selecionados artificialmente 30 pacientes com PM e 30 pacientes com OFAP, ou seja, uma prevalência de PM de 50%, enquanto em nossa amostra consecutiva obtivemos uma prevalência de PM de 10,5%.

Em 2019, Sadigursky et al.⁽¹⁰⁾ também revisitaram o modelo de Pereira, avaliando sua acurácia em comparação com a medida dos volumes pulmonares por pletismografia, e constataram que o modelo de Pereira apresentou baixo VPP na detecção de PM, o que é consistente com nossos achados.

Considerando que o modelo de Pereira classifica de forma confiável a causa da redução da CVF apenas em pacientes com ▲% ≥ 25%, 45 (59,2%) dos pacientes de nossa amostra (ou seja, aqueles com ▲% < 25%) seriam encaminhados para pletismografia. Por outro lado, se considerarmos que apenas casos classificados como suspeitos de PM pelo modelo de Lefante teriam que ser submetidos à pletismografia, apenas 24 (31,6%) dos pacientes de nossa amostra precisariam ser submetidos a esse exame. Classificando todos os casos, inclusive os classificados como indefinidos pelo modelo de Pereira, o modelo de Lefante manteve um alto VPN de 94%, demonstrando o poder do modelo para detectar casos de OFAP com acurácia. A partir desses resultados, é possível vislumbrar a potencial vantagem do modelo de Lefante em termos de definição de maior número de casos quanto ao diagnóstico fisiopatológico, poupando custos e tempo.

Este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo unicêntrico. Em segundo lugar, foi realizado durante as restrições impostas pela pandemia de COVID-19. Isso limitou o tamanho da amostra.

Inferimos que o modelo de Lefante tem seu maior valor em casos de exames negativos, nos quais possui um alto grau de acurácia no diagnóstico de OFAP,

identificando pacientes que não necessitariam de pletismografia e demonstrando um ganho significativo de acurácia em comparação com o modelo de Pereira.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas do HU-UFSC e à equipe do Laboratório de Função Pulmonar do NUPAIVA do HU-UFSC o apoio e colaboração imprescindíveis para a materialização do presente trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

BMSW e JTMJ: concepção e planejamento do trabalho; interpretação das evidências; redação e revisão das versões preliminares e definitiva do texto; aprovação do texto final. AMS: planejamento do trabalho. RMS: concepção e planejamento do trabalho.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Mottram CD. Ruppel's Manual of Pulmonary Function Testing. 11th ed. St. Louis: Elsevier; 2018. p. 39-70; p. 104-128.
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para teste de função pulmonar. J Pneumol. 2002;28(Suppl 3):S1-S82; S95-S100.
3. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005;26(5):948-968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
4. Pereira CAC, Sato T. Limitação ao fluxo aéreo e capacidade vital reduzida: distúrbio ventilatório obstrutivo ou combinado? J Bras Pneumol. 1991;17(2):59-68.
5. Lefante JJ, Glindmeyer HW, Weill H, Jones RN. Adjusting FVC for the effect of obstruction. Chest. 1996;110(2):417-421. <https://doi.org/10.1378/chest.110.2.417>
6. Gladly CA, Aaron SD, Lunau M, Clinch J, Dales RE. A spirometry-based algorithm to direct lung function testing in the pulmonary function laboratory. Chest. 2003;123(6):1939-1946. <https://doi.org/10.1378/chest.123.6.1939>
7. Khalid I, Morris ZQ, Khalid TJ, Nisar A, Digiovine B. Using spirometry to rule out restriction in patients with concomitant low forced vital capacity and obstructive pattern. Open Respir Med J. 2011;5:44-50. <https://doi.org/10.2174/1874306401105010044>
8. 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>
9. Lessa T, Pereira CAC, Soares MR, Matos R, Guimarães VP, Sanches G, et al. Reference values for pulmonary volumes by plethysmography in a Brazilian sample of white adults. J Bras Pneumol. 2019;45(3):e20180065. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180065>
10. Sadigursky LV, Pereira CA, Soares MR. Distúrbio Ventilatório Obstrutivo com CVF Reduzida—Quando Excluir Distúrbio Combinado? Proceedings of the 18th Congresso Paulista de Pneumologia Paulista; 2019 Nov 20-23; São Paulo. SPPT.



Uma causa não descrita de hemoptise

Marta Carvalho Silva¹, João Filipe Cruz¹

Mulher de 59 anos, tabagista, com história de câncer de mama, tratada com cirurgia, quimioterapia e terapia hormonal, deu entrada no PS com primeiro episódio de hemoptise e tosse produtiva. Os exames de sangue eram normais, e a TC de tórax excluiu embolia pulmonar, mas revelou a presença de bronquiectasia leve e processo infeccioso pulmonar com disseminação endobrônquica. Também mostrava a presença de uma estrutura tubular dentro da artéria pulmonar, provavelmente um cateter venoso central (CVC), com uma extremidade no ramo do segmento posterior do lobo superior direito e a outra extremidade no ramo segmentar do segmento anterior do lobo inferior direito, adjacente ao brônquio segmentar (Figuras 1A e 1B). A paciente confirmou que a ponta do CVC foi acidentalmente deixada dentro do coração após a sua retirada, sendo este achado considerado como provável causa de hemoptise.^(1,2) Foi solicitada cardiologia

intervencionista; foi realizado cateterismo pulmonar que revelou um fragmento da ponta do cateter com trajeto envolvendo dois sub-ramos da artéria pulmonar direita, sendo ambas as extremidades inacessíveis (Figura 1C). No entanto, após vários movimentos de torção, uma extremidade do cateter foi recuperada para o tronco da artéria pulmonar, tornando-a acessível e todo o fragmento foi retirado.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Ambos os autores contribuíram com a redação e aprovação da versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

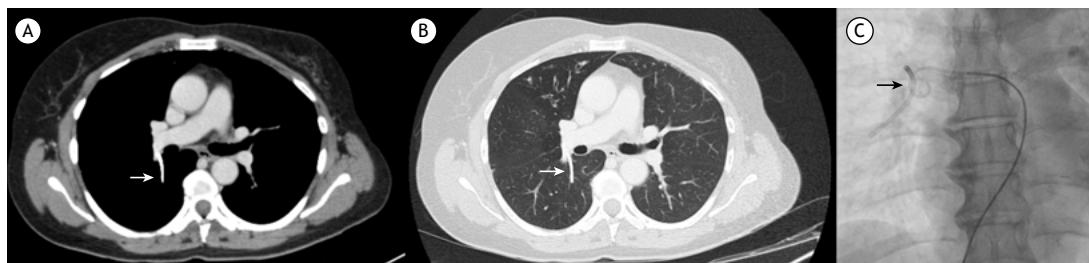


Figura 1. TC de tórax em corte axial e reconstrução de partes moles (em A) e em janela de pulmão (em B) mostrando fragmento de cateter venoso central na artéria pulmonar retirado por cateterismo pulmonar (em C).

REFERÊNCIAS

1. Cordovilla R, Bollo de Miguel E, Nuñez Ares A, Cosano Povedano FJ, Herráez Ortega I, Jiménez Merchán R. Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. Arch Bronconeumol. 2016;52(7):368-377. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.12.002>
2. Expert Panel on Thoracic Imaging, Olsen KM, Manouchehr-Pour S, Donnelly EF, Henry TS, Berry MF, et al. ACR Appropriateness Criteria® Hemoptysis. J Am Coll Radiol. 2020;17(5S):S148-S159. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.01.043>

1. Serviço de Pneumologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal.



O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3756, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br/sgp. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 8 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo,

o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "...esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)..." No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "...tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA)..." A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

A página de identificação do manuscrito deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Devem ser fornecidos de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os *keywords* em inglês devem ser baseados nos MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponíveis no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaio pictórico: Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

Comunicações Breves: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

Carta ao Editor: Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas à matéria anteriormente publicada, ou a algum tema médico relevante. Serão avaliados também o relato de casos incomuns. Deve ser redigida de forma sucinta, corrida e sem o item introdução. Não deve apresentar resumo/abstract e nem palavras-chave/keywords. Não deve ultrapassar 1000 palavras e ter no máximo duas figuras e/ou tabelas. Admitimos que as figuras sejam subdivididas em A, B, C e D, mas que se limitem apenas duas. As referências bibliográficas devem se limitar a dez.

Correspondência: Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, não ultrapassando 500 palavras no total.

Imagens em Pneumologia: o texto deve ser limitado ao máximo de 200 palavras, incluindo título, texto e até 3 referências. É possível incluir até o máximo de 3 figuras, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

Legendas: Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato "*Vancouver Style*", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext>.

noprov.html Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos regulares

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol*. 2005;31 Supl 1:S9-15.

Resumos

3. Rubin AS, Hertz JL, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p.621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

Artigos publicados na internet

6. Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6) :[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Rogério Souza
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

E-mail do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpneumo@jornaldepneumologia.com.br
(Assistente Editorial - Luana Campos)

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 - ACAPTI

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: Fernanda Maciel de Aguiar Baptista
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
(83) 38863700
CEP: enedinapneumo@enedinapneumo.com
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
(11) 5080-1716
CEP: sppt@sppt.org.br
Telefone: (11) 5080-1716
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