



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 47, Número 1
janeiro | fevereiro
2021

Volume 47, Número 1
janeiro | fevereiro
2021

DESTAQUE

**Investigação
de dispneia
crônica**

**Ventilação mecânica
protetora e síndrome do
desconforto respiratório
agudo**

**Caracterização
de pacientes com
sobreposição
asma-DPOC**



Curso Nacional de Atualização em Pneumologia

08 a 10 | 15 a 17 abril **ON-LINE**

30 aulas **ao vivo**
+29 aulas gravadas
////////////////

Temas:

COVID-19, Função Pulmonar, Asma, Doenças Intersticiais Circulação, DPOC, Imagem e mais.

////////////////

Casos clínicos e discussões interativas.

Programa preliminar disponível:
sbpt.org.br/portal/eventos-sbpt

**ENCONTROS
VIRTUAIS SBPT**

sbpt.org.br/encontrosvirtuais
toda quinta-feira, às 20h



Patrocinadores

achē

**Boehringer
Ingelheim**

Glenmark
Low Respiratory

VERTEX



0800 61 6218
SBPT.ORG.BR



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 47, n. 1, janeiro/fevereiro 2021

EDITOR CHEFE

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

VICE-EDITOR

Rogerio Souza - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

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

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

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

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

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

Antonio Segorbe Luis - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal

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

Brent Winston - University of Calgary, Calgary - Canada

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ilma Aparecida Paschoal - Universidade de Campinas, Campinas - SP

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

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

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

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

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

José Dirceu Ribeiro - Universidade de Campinas, Campinas - SP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Paul Noble - Duke University, Durham, NC - USA

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

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

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

Renato Sotto Mayor - Hospital Santa Maria, Lisboa - Portugal

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

Rik Gosselink - University Hospitals Leuven - Bélgica

Robert Skomro - University of Saskatoon, Saskatoon - Canadá

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

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

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

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

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

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

Associação Brasileira
de Editores 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/ 0800 616218. Site: www.sbpt.org.br.
E-mail: sbpt@sbpt.org.br

O **Jornal Brasileiro de Pneumologia** ISSN 1806-3713, é uma publicação bimestral da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Os conceitos e opiniões emitidos nos artigos são de inteira responsabilidade de seus autores. Permitida a reprodução total ou parcial dos artigos, desde que mencionada a fonte.

Diretoria da SBPT (Biênio 2021-2022):

Presidente: Dra. Irma de Godoy - SP
Presidente Eleita (biênio 2023/2024): Dra. Margareth Maria Pretti Dalcolmo - RJ
Secretário Geral: Dra. Clarice Guimarães de Freitas - DF
Diretor de Defesa e Exercício Profissional: Dr. Augusto Manoel de Carvalho Farias - BA
Diretor Financeiro: Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin - RS
Diretor de Assuntos Científicos: Dra. Jaqueline Sonoe Ota Arakaki - SP
Diretor de Ensino: Dr. Ricardo Amorim Corrêa - MG
Diretora de Comunicação: Dr. Fabrício de Martins Valois - MA
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia: Dr. Bruno Guedes Baldi - SP

CONSELHO FISCAL (Biênio 2021-2022)

Efetivos: Dr. David Vogel Koza (MG), Dr. Jamocyr Moura Marinho (BA),
Dr. Eduardo Felipe Barbosa Silva (DF)

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

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Departamento Cirurgia Torácica: Sérgio Tadeu Lima Fortunato Pereira
Departamento de Distúrbios Respiratórios do Sono: Sônia Maria G. P. Togeiro Moura
Departamento Endoscopia Respiratória: Guilherme Sôstenes Costa Montal
Departamento Função Pulmonar: Maria Raquel Soares
Departamento imagem: Bruno Hochegger
Departamento Patologia pulmonar: Vera Luiza Capellozzi
Departamento Pneumopediatria: Diego Djones Brandenburg

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Comissão DPOC: Paulo José Zimmermann Teixeira
Comissão Asma Brônquica: Maria Alenita de Oliveira
Comissão Câncer de Pulmão: Gustavo Faibischew Prado
Comissão Circulação Pulmonar: Caio Júlio Cesar dos Santos Fernandes
Comissão de Doenças Respiratórias Ambientais e Ocupacionais: Carlos Nunes Tietboehl-Filho
Comissão de Epidemiologia e Pesquisa: Juliana Carvalho Ferreira
Comissão Doença Pulmonar Avançada: Licia Zanol Lorencini Stanza-ni
Comissão Doenças intersticiais: Ronaldo Adib Kairalla
Comissão Fibrose Cística: Rodrigo Abensur Athanzio
Comissão Infecções Respiratórias: Rosemeri Maurici da Silva
Comissão Pleura: Roberta Karla Barbosa de Sales
Comissão Tabagismo: Luiz Fernando Ferreira Pereira
Comissão Terapia Intensiva: Eduardo Leite Vieira Costa
Comissão Tuberculose: Denise Rossato Silva

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/ 0800 616218.

Analista Editorial: Luana Maria Bernardes Campos.

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

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

Impresso em papel livre de ácidos

APOIO:



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 47, n. 1, janeiro/fevereiro 2021

EDITORIAL

Conquistas do último biênio, projeções para os próximos anos e o impacto da COVID-19
Bruno Guedes Baldi, Irma de Godoy

Detalhamento dos mecanismos da dispneia crônica em pacientes durante o teste de exercício cardiopulmonar

Zafeiris Louvaris, Daniel Langer, Rik Gosselink

Atendimento de pacientes com risco de SDRA: o papel da pressão de distensão

Glauco Cabral Marinho Plens, Eduardo Leite Vieira Costa

Reabilitação pulmonar pós-COVID-19

André Vinícius Santana, Andrea Daiane Fontana, Fabio Pitta

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Derrame pericárdico

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Diretrizes para redação de artigos científicos: ferramentas essenciais em pesquisas médicas

Juliana Carvalho Ferreira, Cecilia M Patino

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLÓGIA RESPIRATÓRIA

Quantificação da ineficiência da troca de oxigênio na doença pulmonar intersticial

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

ARTIGO ORIGINAL

ASMA

Qualidade de vida relacionada à saúde bucal em indivíduos com asma grave

Rebeca Brasil-Oliveira, Álvaro Augusto Cruz, Adelmir Souza-Machado, Gabriela Pimentel Pinheiro, Debora dos Santos Inácio, Viviane Almeida Sarmento, Liliane Lins-Kusterer

CIRURGIA TORÁCICA E ENDOSCOPIA RESPIRATÓRIA

Evolução do tratamento cirúrgico do câncer de pulmão em uma instituição terciária de referência no Brasil, 2011-2018

Mariana Schettini Soares, Laura Maria Coltro, Pedro Henrique Cunha Leite, Priscila Berenice Costa, Letícia Leone Lauricella, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes, Ricardo Mingarini Terra

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Características clínicas, laboratoriais e funcionais da sobreposição asma-DPOC em pacientes previamente diagnosticados com DPOC

Ana Paula Adriano Queiroz, Fernanda Rodrigues Fonseca, Alexânia de Rê, Rosemeri Maurici

DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS

Antígeno carboidrato 15-3 como marcador de gravidade da doença em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica

Paula Silva Gomes, Maria Raquel Soares, Maria Fernanda Munhoz Lages Marchenta, Gustavo de Souza Portes Meirelles, Rimarcs Gomes Ferreira, André Bezerra Botelho, Rafaela Boaventura Martins, Carlos Alberto de Castro Pereira

INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

Índice de Comorbidade de Charlson e outros preditores de mortalidade hospitalar em adultos com pneumonia adquirida na comunidade

Laura Fuchs Bahlis, Luciano Passamani Diogo, Sandra Costa Fuchs



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 47, n. 1, janeiro/fevereiro 2021

TABAGISMO**Conhecimento e atitudes sobre as políticas MPOWER da OMS para redução do uso do tabaco em nível populacional: comparação entre estudantes de medicina do terceiro e sexto anos**

Stella Regina Martins, André Salem Szklo, Marco Antônio Bussacos, Gustavo Faibischew Prado, Renato Batista Paceli, Frederico Leon Arrabal Fernandes, Elisa Maria Siqueira Lombardi, Rafaela Giunti Basso, Mário Terra-Filho, Ubiratan Paula Santos

TERAPIA INTENSIVA**Ventilação mecânica protetora em pacientes com fator de risco para SDRA: estudo de coorte prospectiva**

Cristiane Bastos-Netto, Maycon Moura Reboredo, Rodrigo Souza Vieira, Lídia Maria Carneiro da Fonseca, Erich Vidal Carvalho, Marcelo Alcantara Holanda, Bruno Valle Pinheiro

COMUNICAÇÃO BREVE**Vitamina D e sua associação com níveis de eosinófilos e IgE em crianças com asma**

Claudio Luiz Castro Gomes de Amorim, Joice Mara de Oliveira, Antenor Rodrigues, Karina Couto Furlanetto, Fabio Pitta

META-ANÁLISE**Eficiência de diferentes protocolos de higiene bucal associados ao uso de clorexidina na prevenção da pneumonia associada à ventilação mecânica**

Ana Carolina da Silva Pinto, Bruna Machado da Silva, Joel Ferreira Santiago-Junior, Sílvia Helena de Carvalho Sales-Peres

ARTIGO DE REVISÃO**Poluição do ar ambiental: efeitos respiratórios**

Ubiratan de Paula Santos, Marcos Abdo Arbex, Alfésio Luis Ferreira Braga, Rafael Futoshi Mizutani, José Eduardo Delfini Cançado, Mário Terra-Filho, José Miguel Chatkin

Abordagem pneumológica na investigação de dispneia crônica inexplicada

Danilo Cortozi Berton, Nathalia Branco Schweitzer Mendes, Pedro Olivo-Neto, Igor Gorski Benedetto, Marcelo Basso Gazzana

CARTAS AO EDITOR**Concordância entre quatro oxímetros de pulso portáteis sem fio e avaliação da saturação periférica de oxigênio em consultório**

Saulo Maia d'Avila Melo, Marília Ferraz de Oliveira Macedo, Juliana Silva Santana Pereira

O impacto da oxigenação extracorpórea por membrana no transplante pulmonar

Diego Corsetti Mondadori, William Lorenzi, Marlova Luzzi Caramori, Cristiano Feijó Andrade, Maurício Guidi Saueressig

Efeito da atividade física muito vigorosa sobre a modulação autonômica cardíaca em fumantes e não fumantes: estudo epidemiológico

Diego G D Christofaro, William R Tebar, Bruna T C Saraiva, Gabriela C R Silva, Luiz Carlos M Vanderlei

Equações lineares para valores de referência para volumes pulmonares por pletismografia em uma amostra brasileira de adultos de etnia branca

Thamine Lessa, Carlos Alberto de Castro Pereira, Maria Raquel Soares

Padrão migratório de infiltrado pulmonar em paciente com COVID-19 e linfoma

Alfredo N C Santana, Felipe X Melo, Flavia D Xavier, Veronica M Amado

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA**Metástases calcificadas de teratoma**

Luciana Volpon Soares Souza, Arthur Soares Souza Jr, Edson Marchiori

ERRATAS



Conquistas do último biênio, projeções para os próximos anos e o impacto da COVID-19

Bruno Guedes Baldi^{1,2}, Irma de Godoy^{3,4}

No início de 2019, foram apresentadas as perspectivas para os quatro anos seguintes de gestão do Jornal Brasileiro de Pneumologia (JBP) e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT).⁽¹⁾ Entretanto, a pandemia da COVID-19 determinou a necessidade de adaptação de grande parte da programação da SBPT em 2020, devendo-se enaltecer a intensa participação dos funcionários, da diretoria e dos sócios nesse processo.

Em relação ao JBP, o impacto da COVID-19 também foi indubitavelmente expressivo. Houve um aumento de submissões ao JBP, muitas relacionadas à COVID-19, com a necessidade de participação ativa dos editores e revisores na definição do que ser considerado pertinente. O significativo número de artigos produzidos sobre a COVID-19 tem propiciado um desafio semelhante para os diversos periódicos da área respiratória. Vale destacar a grande evolução em um curto espaço de tempo que a ciência tem proporcionado na abordagem de uma doença, como tem ocorrido em relação à COVID-19, sem precedentes semelhantes. Ressalta-se ainda a participação de diversos pesquisadores brasileiros em colaborações nacionais e internacionais, resultando na publicação de estudos robustos que seguramente contribuíram para um maior conhecimento e manejo da COVID-19.⁽²⁻⁵⁾ Por outro lado, evidenciou-se um número colossal de estudos publicados sobre o tema, muitos dos quais sem a utilização de metodologias adequadas, fora dos princípios da medicina baseada em evidência e sem ineditismo suficiente.

Seiscentos artigos foram submetidos ao JBP em 2020 (50% a mais em comparação a 2019), sendo 416 (69%) oriundos do Brasil. Consequentemente, a taxa de rejeição aumentou e atualmente está em 78%. Em 2020, foram 90 artigos submetidos relacionados à COVID-19, sendo 20 (22%) publicados, incluindo editoriais, cartas ao editor, artigos originais e artigos de revisão. Um dos grandes desafios para os editores e revisores foi filtrar manuscritos sobre o tema considerados relevantes aos leitores do JBP, com qualidade metodológica adequada. Adicionalmente, em função da urgência da situação, procurou-se agilizar o processo de avaliação, de resposta aos autores e de publicação dos artigos sobre COVID-19. Nesse ponto, temos que enaltecer mais uma vez o trabalho dos editores e revisores, não apenas em função do maior volume de artigos a serem analisados, mas principalmente porque muitos deles têm atuado na linha de frente no combate à COVID-19.

Nos últimos dois anos, modificações foram implementadas no JBP, com o apoio primordial da SBPT, incluindo o alinhamento com algumas propostas da SciELO em relação à ciência aberta, como a publicação contínua dos artigos; redução do tempo entre submissão e resposta aos autores, assim como entre aprovação e publicação dos artigos; descontinuação da publicação da versão impressa, com consequente redução dos custos; divulgação dos principais artigos publicados nas redes sociais do JBP e em *podcasts* da SBPT; criação da série de educação continuada sobre fisiologia respiratória; ampliação da publicação de consensos e diretrizes sobre as principais doenças respiratórias, incluindo a utilização da metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* para a abordagem farmacológica⁽⁶⁾; priorização da publicação de artigos com maior aplicabilidade clínica; ampliação do número de editoriais de autores internacionais; atualização das instruções aos autores e aos revisores; e gerenciamento do *Digital Object Identifier* pelo JBP, agilizando seu registro na base *CrossRef*. Durante esse período, o fator de impacto do JBP aumentou nas principais bases de dados internacionais, atingindo 1,87 no *Journal Citation Reports* e 1,80 no *Scimago Journal & Country Rank*.^(7,8)

Alguns dos objetivos e desafios para o próximo biênio incluem a ampliação da atuação do Vice-Editor no JBP, otimizando a transição para a próxima gestão; estabelecimento de regras para as diretrizes da SBPT, facilitando sua padronização e pareamento de qualidade; modernização do site do JBP, com maior velocidade de acesso; progressão na adequação às medidas preconizadas pela ciência aberta, incluindo aceitar a submissão de artigos depositados em servidores de *preprints*⁽⁹⁾; submissão dos manuscritos exclusivamente na língua inglesa, porém mantendo-se sua publicação em inglês e português; continuação da produção de material relevante e atualizado em relação à COVID-19; ampliação do corpo de revisores e melhora na qualidade das revisões, contribuindo para o aperfeiçoamento dos artigos submetidos; e expansão do interesse de pesquisadores internacionais em submeter manuscritos de qualidade ao JBP.

A SBPT, honrando sua missão de oferecer qualificação profissional continuada e de excelência aos associados e à população, reconfigurou sua atuação com a urgência necessária mas sem se descuidar da qualidade científica. As formas de comunicação foram ampliadas e novos produtos foram criados utilizando recursos on-line para proporcionar a melhor evidência existente para

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

2. Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia – JBP – Brasília (DF) Brasil.

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

4. Presidente da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT – Brasília (DF) Brasil.

o tratamento da COVID-19 e das demais doenças respiratórias. Inovou com sucesso a realização de eventos oficiais, como o SBPT Virtual. Houve conquistas relacionadas ao exercício profissional, e a certificação de novos pneumologistas foi garantida com qualidade e segurança com a utilização de novos formatos. A incorporação e adesão a novas formas ou novos produtos da SBPT pelos associados foi muito gratificante para a Diretoria da SBPT.

Como visto acima, a autonomia do JBP revelou sua eficiência. A gestão 2021-22, dentro do planejamento de quatro anos iniciado na gestão anterior, dará sequência aos projetos iniciados ou programados com as adaptações necessárias ao momento epidemiológico que vivemos e aos avanços do conhecimento científico. Nossas propostas incluem atender a demanda diversificada em tecnologia da informação para manter e implementar novas atividades que estimulem a participação dos associados, que serão contempladas por meio do programa "Atualizar"; continuar com a inclusão de novos participantes nos eventos da SBPT, garantindo a multiplicidade e diversidade de ideias com respeito ao mérito científico de cada área e, para isso, incentivando as atividades da Comissão de Novas Lideranças; estreitar o relacionamento com instituições médicas, incluindo o Conselho Federal de Medicina, a Associação Médica Brasileira e agências de estado, para ações coordenadas relacionadas à pandemia, assim como obter avanços na prática da medicina respiratória; e promover atividades para habilitar os associados na prática de atividades de telemedicina e de outros novos métodos em pneumologia. Além disso, parcerias com sociedades médicas nacionais e internacionais serão

prioridade, no melhor interesse dos associados, como a realização de cursos de capacitação, participação em eventos, intercâmbio de palestrantes, elaboração de documentos de recomendações, entre outros. Iremos instituir oportunidades que permitam a divulgação da importância da complementação de saberes e a transversalidade do cuidado de saúde e incentivar a importância da atuação multiprofissional. Buscaremos também garantir que as atividades definidas como "atos médicos" sejam sempre respeitadas. Nossas metas também incluem manter a transparência de todas as atividades, incluindo os balanços financeiros da SBPT. A elaboração de campanhas, a comunicação e a abertura de espaços de escuta com nossos associados e demais setores da sociedade será uma das nossas principais metas.

As sociedades estaduais são fundamentais para que a medicina respiratória seja exercida de forma coordenada em todo o território nacional, e, portanto, é fundamental manter a parceria estreita em todos os momentos de atuação.

Agradecemos a todos que participaram das atividades da SBPT e do JBP no último biênio, especialmente em 2020, em meio aos desafios impostos pela COVID-19. Devemos exaltar ainda o árduo trabalho dos pneumologistas e de outros profissionais ligados à área respiratória no enfrentamento da COVID-19 nos diversos locais. Contamos com o apoio dos sócios, autores e revisores para enfrentar os desafios do próximo biênio, contribuindo para o aperfeiçoamento da SBPT e do JBP. Esperamos que a pandemia seja definitivamente controlada o mais breve possível para que possamos voltar ao convívio presencial.

REFERÊNCIAS

1. Baldi BG, Chatkin JM. Jornal Brasileiro de Pneumologia and Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia: perspectives for the next four years. *J Bras Pneumol*. 2019;45(1):e20190028. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190028>
2. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19 [published correction appears in *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):e119]. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2041-2052. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>
3. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307-1316. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>
4. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK [published online ahead of print, 2020 Dec 8]. *Lancet*. 2020;397(10269):99-111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
6. Baddini-Martinez J, Ferreira J, Tanni S, Alves LR, Cabral Junior BF, Carvalho CRR, et al. Brazilian guidelines for the pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Official document of the Brazilian Thoracic Association based on the GRADE methodology. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20190423. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190423>
7. Scimago Institutions Ratings [homepage on the Internet]. Spain: Scimago Institutions Ratings; c2007-2020. *SJR Scimago Journal & Country Rank*. Available from: <https://scimagojr.com>
8. Journal Citation Reports: Science Edition. 2019 Journal Impact Factor. Philadelphia (PA): Clarivate Analytics; 2020.
9. SciELO 20 Anos [homepage on the Internet]. São Paulo: SciELO; c2018 [cited 2019 Dec 29]. Linhas prioritárias de ação 2019-2023. [Adobe Acrobat document, 13p.]. Available from: https://www.scielo20.org/redescielo/wp-content/uploads/sites/2/2018/09/Linhas-prioritarias-de-accion-2019-2023_pt.pdf



Detalhamento dos mecanismos da dispneia crônica em pacientes durante o teste de exercício cardiopulmonar

Zafeiris Louvaris^{1,2}, Daniel Langer^{1,2}, Rik Gosselink^{1,2}

A dispneia é um sintoma angustiante definido como "experiência subjetiva de desconforto respiratório".⁽¹⁾ O início da dispneia pode ser agudo (durante a transição do repouso para a atividade física) ou crônico (persistindo por mais de um mês).⁽¹⁾ A dispneia crônica é um dos sintomas mais comuns de muitas doenças e condições crônicas, como doenças cardiopulmonares, câncer e obesidade, reduzindo a tolerância ao exercício, os níveis de atividade física e a qualidade de vida relacionada à saúde.⁽²⁾ Estudos epidemiológicos estimam que 56-98% dos pacientes com doenças respiratórias crônicas e 50-70% dos pacientes com câncer se queixam de dispneia, a qual pode ser a causa de até 50% das admissões em PS, com pico de incidência em pacientes entre 55 e 69 anos de idade.⁽³⁾

A terapia direcionada à patogênese de mecanismos subjacentes é a pedra angular no manejo da dispneia crônica; no entanto, a dispneia pode persistir apesar do tratamento ideal da fisiopatologia subjacente.⁽⁴⁾ A identificação da dispneia crônica requer anamnese cuidadosa, bem como exame físico e testes, tipicamente incluindo eletrocardiografia, radiografia de tórax, oximetria de pulso, espirometria e hemograma.⁽⁵⁾ Porém, mesmo após as avaliações clínicas supracitadas, a origem da dispneia crônica pode permanecer inexplicada em grande parte dos pacientes.⁽⁶⁾ Portanto, foi proposto que o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) induzido por estresse fisiológico pode ajudar a identificar etiologias da dispneia que muitas vezes passam despercebidas em exames clínicos padrão.⁽⁷⁾

Em um artigo de revisão publicado no presente número do JBP, Berton et al.⁽⁸⁾ destacam a utilidade clínica do TECP na avaliação da dispneia. Com base em clusters de achados na literatura, os autores descrevem uma abordagem abrangente para as respostas fisiopatológicas predominantes (Figura 1) que podem levar a dispneia intolerável durante o exercício, a saber: a) desequilíbrio entre oferta/utilização de oxigênio; b) comprometimento da mecânica ventilatória; c) comprometimento das trocas gasosas/alteração do controle ventilatório; e) aumento das demandas metabólicas devido à obesidade; e f) respiração disfuncional/distúrbio hiperventilatório. Além disso, os autores contrastam esses padrões fisiopatológicos com respostas normais ao TECP encontradas na literatura, fornecendo assim uma maior visão mecanicista sobre a gênese da dispneia.

O artigo de revisão de Berton et al.⁽⁸⁾ traz uma contribuição significativa para esse campo de estudo. Os autores fornecem uma identificação e interpretação

pragmáticas das respostas do TECP que, se integradas a exame e testes clínicos padrão, podem ajudar os profissionais de saúde e os médicos a identificar potenciais fontes de dispneia. Em 2020, Neder et al.⁽⁷⁾ deram outro passo importante para a identificação de fontes de dispneia ao estabelecer um quadro de referência (homens e mulheres saudáveis entre 20 e 85 anos de idade) para a avaliação da intensidade da dispneia aos esforços durante o TECP, baseado em percentis derivados da pontuação na escala de Borg (0-10) a taxas de trabalho e ventilação minuto padronizadas.

Tradicionalmente, o TECP mede respostas cardiovasculares, respiratórias e metabólicas. Berton et al.⁽⁸⁾ destacaram a necessidade de o TECP incluir avaliações adicionais, como medida da pressão arterial pulmonar e avaliação laringoscópica do movimento das pregas vocais, para identificar potenciais origens da dispneia quando houver suspeita de anormalidades hemodinâmicas centrais ou de obstrução laringea. Nesse contexto, as pesquisas reconhecem cada vez mais a utilidade da avaliação do comando neural inspiratório por meio de eletromiografia diafragmática (EMGdi) com cateter esofágico durante o TECP.⁽⁹⁾ De fato, em uma ampla gama de doenças cardiopulmonares, a dispneia provavelmente está relacionada ao desequilíbrio entre carga/capacidade dos músculos respiratórios.⁽¹⁰⁾ Os registros de EMGdi durante o exercício estão intimamente relacionados à dispneia em todos os níveis de gravidade de doença e também em indivíduos saudáveis.^(11,12) Além disso, avanços tecnológicos na avaliação de EMGdi superaram barreiras técnicas do passado, como a carga do paciente associada à colocação do cateter esofágico.⁽⁹⁾ Com relação à complexidade das análises dos dados de EMG, outros avanços permitiram um método semiautomático, levando a uma análise mais eficiente, em termos de tempo, dos sinais de EMGdi.⁽¹³⁾ Portanto, a avaliação do comando neural inspiratório através da medição da atividade EMGdi durante o TECP pode oferecer uma visão mecanicista adicional sobre as origens da dispneia em diferentes patologias.

A dispneia é um sintoma multidimensional resultante de múltiplos mecanismos (Figura 1). Em pacientes com doenças pulmonares crônicas, evidências recentes mostram que, além de restrições ventilatórias, anormalidades nas trocas gasosas e comprometimento hemodinâmico central, ajustes insuficientes na perfusão dos músculos respiratórios extradiagmáticos durante o exercício, avaliada por meio de espectroscopia no infravermelho próximo com indocianina verde (NIRS-ICG, do inglês *near-infrared spectroscopy*

1. Faculty of Movement and Rehabilitation Sciences, Department of Rehabilitation Sciences, Research Group for Rehabilitation in Internal Disorders, KU Leuven, Belgium.

2. Clinical Department of Respiratory Diseases, UZ Leuven, BREATHE department CHROMETA, KU Leuven, Belgium.

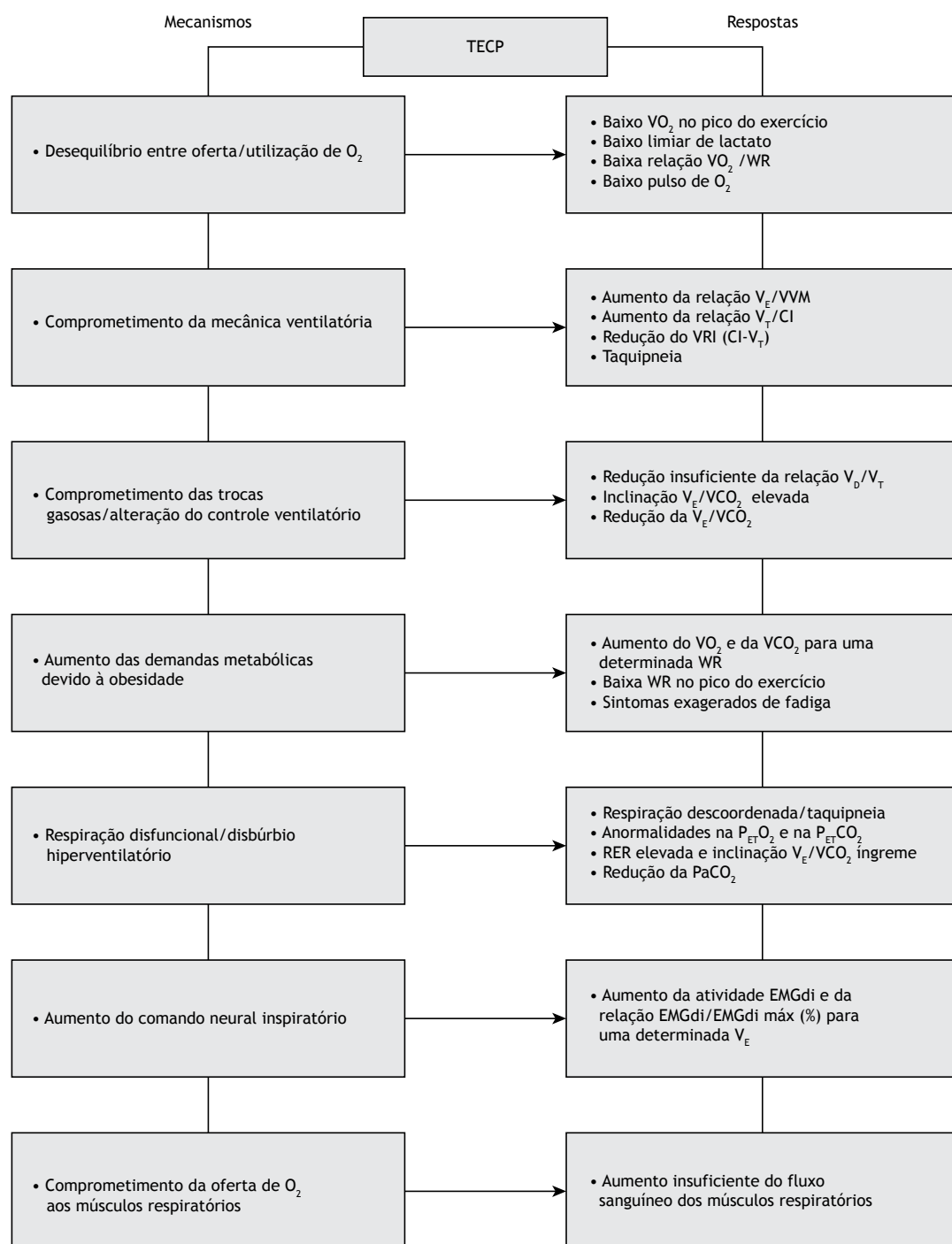


Figura 1. Resumo dos potenciais mecanismos e respostas fisiológicas durante o teste de exercício cardiopulmonar para o diagnóstico da dispneia crônica inexplicada relatados neste editorial e por Berton et al.⁽⁸⁾ TECP: teste de exercício cardiopulmonar; VO_2 : consumo de oxigênio; WR: *work rate* (taxa de trabalho); V_E : ventilação minuto; VVM: ventilação voluntária máxima; CI: capacidade inspiratória; VRI: volume residual inspiratório; V_D : *physiological dead space* (espaço morto fisiológico); VCO_2 : produção de dióxido de carbono; $P_{ET}O_2$: *end-tidal oxygen pressure* (pressão expiratória final de oxigênio); $P_{ET}CO_2$: *end-tidal carbon dioxide pressure* (pressão expiratória final de dióxido de carbono); RER: *respiratory exchange ratio* (razão de troca respiratória); e EMGdi: eletromiografia diafragmática.

with indocyanine green) para a determinação do índice de fluxo sanguíneo (BFI, do inglês *blood flow index*), estão associados a maior percepção de dispneia.^(14,15) Um

potencial mecanismo é que a redução local da oxigenação nos músculos respiratórios durante o exercício aumenta a acidose metabólica nos músculos respiratórios e o tráfego

afereente sensorial que inerva os músculos respiratórios (fibras do tipo III e IV) para o córtex somatossensorial, aumentando assim a intensidade sensorial da inspiração insatisfatória.⁽¹⁵⁾ Com a principal vantagem de evitar o cateterismo arterial, a NIRS-ICG para a determinação do BFI fornece uma ferramenta confiável e minimamente invasiva que pode ser integrada ao TECP padronizado para a coleta de informações complementares relativas à perfusão dos músculos respiratórios (e dos músculos locomotores) a fim de detectar essa potencial origem da dispneia ou confirmar sua ausência em diversas populações clínicas.⁽¹⁶⁾

Identificar as etiologias da dispneia crônica inexplicada é, sem dúvida, um processo desafiador. O uso do

TECP e a tradução dos avanços descritos acima para os contextos clínicos é um passo lógico adiante para facilitar a determinação das causas da dispneia crônica inexplicada, e a abordagem pode ser adaptada à fisiologia única de cada paciente. Mais importante ainda, o detalhamento dos principais mecanismos fisiológicos pode facilitar a escolha das intervenções terapêuticas adequadas.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

ZL: concepção. ZL, DL e RG: redação, revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(4):435-452. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST>
2. Hutchinson A, Barclay-Klingbe N, Galvin K, Johnson MJ. Living with breathlessness: a systematic literature review and qualitative synthesis. *Eur Respir J*. 2018;51(2):1701477. <https://doi.org/10.1183/13993003.01477-2017>
3. Ambrosino N, Fracchia C. Strategies to relieve dyspnoea in patients with advanced chronic respiratory diseases. A narrative review. Authors' reply. *Pulmonology*. 2019;25(6):356-357. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.08.002>
4. Johnson MJ, Yorke J, Hansen-Flaschen J, Lansing R, Ekström M, Similowski T, et al. Towards an expert consensus to delineate a clinical syndrome of chronic breathlessness. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1602277. <https://doi.org/10.1183/13993003.02277-2016>
5. Karnani NG, Reisfield GM, Wilson GR. Evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Physician*. 2005;71(8):1529-1537.
6. Pratter MR, Abouzgheib W, Akers S, Kass J, Bartter T. An algorithmic approach to chronic dyspnea. *Respir Med*. 2011;105(7):1014-1021. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.12.009>
7. Neder JA, Berton DC, Nery LE, Tan WC, Bourbeau J, O'Donnell DE, et al. A frame of reference for assessing the intensity of exertional dyspnoea during incremental cycle ergometry. *Eur Respir J*. 2020;56(4):2000191. <https://doi.org/10.1183/13993003.00191-2020>
8. Berton DC, Mendes NBS, Olivo-Neto P, Benedetto IG, Gazzana MB. Pulmonology approach in the investigation of chronic unexplained dyspnea. *J Bras Pneumol*. 2021;47(1):20200406.
9. Domnik NJ, Walsted ES, Langer D. Clinical Utility of Measuring Inspiratory Neural Drive During Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET). *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:483. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00483>
10. O'Donnell DE, Milne KM, James MD, de Torres JP, Neder JA. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications. *Adv Ther*. 2020;37(1):41-60. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01128-9>
11. Wu W, Guan L, Li X, Lin L, Guo B, Yang Y, et al. Correlation and compatibility between surface respiratory electromyography and transesophageal diaphragmatic electromyography measurements during treadmill exercise in stable patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3273-3280. <https://doi.org/10.2147/COPD.S148980>
12. Langer D, Ciavaglia C, Faisal A, Webb KA, Neder JA, Gosselink R, et al. Inspiratory muscle training reduces diaphragm activation and dyspnea during exercise in COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2018;125(2):381-392. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01078.2017>
13. Dacha S, Janssens L, Rodrigues A, Louvaris Z, Janssens L, Gosselink R, et al. Comparison Between Manual and (Semi-) Automated Analyses of Esophageal Diaphragm Electromyography During Endurance Cycling in Patients With COPD. *Front Physiol*. 2019;10:885. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00885>
14. Louvaris Z, Vogiatzis I, Habazettl H, Wagner H, Wagner PD, Zakyntinos S. Improvement in respiratory muscle O2 delivery is associated with less dyspnoea during exercise in COPD. *Clin Respir J*. 2018;12(3):1308-1310. <https://doi.org/10.1111/crj.12663>
15. Louvaris Z, Rodrigues A, Dacha S, Gojevic T, Janssens W, Vogiatzis I, et al. High-intensity exercise impairs extradiaphragmatic respiratory muscle perfusion in patients with COPD [published online ahead of print, 2020 Oct 29]. *J Appl Physiol* (1985). 2020;10.1152/jappphysiol.00659.2020. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00659.2020>
16. Louvaris Z, Habazettl H, Wagner H, Zakyntinos S, Wagner P, Vogiatzis I. Near-infrared spectroscopy using indocyanine green dye for minimally invasive measurement of respiratory and leg muscle blood flow in patients with COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2018;125(3):947-959. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00959.2017>



Atendimento de pacientes com risco de SDRA: o papel da pressão de distensão

Glauco Cabral Marinho Plens¹, Eduardo Leite Vieira Costa^{1,2}

Estratégias de proteção pulmonar em pacientes com SDRA sob ventilação mecânica (VM) estão associadas à redução da mortalidade.⁽¹⁻³⁾ A adesão a essas estratégias tem aumentado progressivamente nas últimas duas décadas, pois médicos e fisioterapeutas respiratórios têm cada vez mais reconhecido a proteção pulmonar como a pedra angular da terapia de suporte.⁽⁴⁾ Estratégias de proteção pulmonar representam um conjunto de intervenções para reduzir a lesão pulmonar agravada pela própria VM, a chamada lesão pulmonar induzida pelo ventilador. Essas estratégias geralmente têm como objetivo aplicar baixos volumes correntes (4-6 mL/kg de peso corporal previsto), baixas pressões de platô (< 30 cmH₂O) e PEEP suficiente para atingir as metas de oxigenação. O raciocínio é evitar a hiperdistensão pulmonar e minimizar o estresse mecânico imposto aos pulmões, que são os principais mecanismos fisiopatológicos da lesão pulmonar induzida pelo ventilador.⁽⁵⁾ Recentemente, a pressão de distensão de vias aéreas (expressa como a diferença entre pressão de platô e PEEP) foi proposta como a principal variável-alvo para evitar lesão pulmonar. A ideia é que limitar a pressão de distensão pode ser mais seguro em pacientes com pulmões lesionados. Nesses pacientes, o tamanho do pulmão funcional e aerado pode ser consideravelmente pequeno, um pulmão de bebê, tomando emprestado o termo criado por Gattinoni et al.⁽⁶⁾ A aplicação de volumes correntes normalizados pelo peso corporal previsto leva em consideração o tamanho do paciente mas não o tamanho do pulmão de bebê, o qual acaba sendo hiperdistendido e submetido a estresse excessivo.⁽⁷⁾ A pressão de distensão nada mais é do que o volume corrente normalizado pela complacência do sistema respiratório, a qual, segundo demonstrado, acompanha de perto o tamanho do pulmão funcional.⁽⁸⁾ Uma meta-análise de dados individuais de ensaios envolvendo pacientes com SDRA mostrou que pressões de distensão menores se associaram a melhora da sobrevida.⁽⁹⁾ Mais importante ainda, o benefício de sobrevida das estratégias de VM protetora foi mediado pela pressão de distensão, não pelo volume corrente ou pela PEEP.⁽⁹⁾

O papel das estratégias de proteção pulmonar em pacientes sem SDRA é menos conclusivo.⁽¹⁰⁾ Neste

número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Bastos-Netto et al.⁽¹¹⁾ fornecem dados importantes sobre o impacto das estratégias de proteção pulmonar em pacientes sem SDRA inicialmente que apresentavam fatores de risco para a doença. Em uma coorte de 116 pacientes sob VM, os autores constataram que os pacientes com pressão de distensão máxima < 15 cmH₂O apresentaram menor taxa de mortalidade em 28 dias. A pressão de distensão máxima, uma substituta para a pressão de distensão, foi definida como a diferença entre pressão máxima das vias aéreas e PEEP. Em pacientes sob VM estritamente controlada, a diferença entre pressão de distensão máxima e pressão de distensão é simplesmente a pressão resistiva. Como resultado, essa diferença tende a ser pequena, especialmente quando a resistência das vias aéreas é baixa ou quando tanto o fluxo inspiratório quanto o expiratório estão próximos de zero. Na presença de esforços inspiratórios ou expiratórios, a pressão de distensão máxima pode subestimar consideravelmente a pressão de distensão. Nesse cenário, manobras de oclusão das vias aéreas inspiratórias finais e expiratórias finais podem ser utilizadas para avaliar o grau de esforço.⁽¹²⁾ Curiosamente, mesmo quando consideradas essas limitações na utilização das pressões de distensão máxima, a proteção pulmonar foi mais bem definida quando baseada nas pressões de distensão do que quando baseada no volume corrente: não houve benefício de sobrevida com volumes correntes < 8 mL/kg de peso corporal previsto. Esse achado é semelhante ao encontrado em pacientes com SDRA por Amato et al.⁽⁹⁾ e sugere que, mesmo em pacientes sem SDRA, deve-se prestar atenção às pressões de distensão, especialmente naqueles com fatores de risco para SDRA.

Bastos-Netto et al.⁽¹¹⁾ deram um passo importante para um melhor entendimento dos determinantes de desfechos ruins em pacientes sob VM. À medida que novas evidências revelam a importância da pressão de distensão, deveremos ser capazes de ver mais de seus efeitos em cenários imprevistos.

O que um homem vê depende tanto daquilo que ele olha quanto daquilo que sua experiência visual-conceitual prévia o ensinou a ver.

- Thomas S. Kuhn

REFERÊNCIAS

1. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347-354. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802053380602>
2. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Cardiopneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital Sirio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.

- lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-1308. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>
3. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(9):865-873. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.218>
 4. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries [published correction appears in *JAMA.* 2016 Jul 19;316(3):350]. *JAMA.* 2016;315(8):788-800. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>
 5. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury [published correction appears in *N Engl J Med.* 2014 Apr 24;370(17):1668-9]. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2126-2136. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1208707>
 6. Gattinoni L, Pesenti A, Pesenti M. ARDS: the non-homogeneous lung; facts and hypothesis. *Intensive Crit Care Dig.* 1987;6:1-4.
 7. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(2):160-166. <https://doi.org/10.1164/rccm.200607-915OC>
 8. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(3):730-736. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.3.730>
 9. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2015;372(8):747-755. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1410639>
 10. Simonis FD, Barbas CSV, Artigas-Raventos A, Canets J, Determan RM, Anstey J, et al. Potentially modifiable respiratory variables contributing to outcome in ICU patients without ARDS: a secondary analysis of PRoVENT. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0385-7>
 11. Bastos-Netto C, Reboredo MM, Vieira RS, Fonseca LMCD, Carvalho EV, Holanda MA, et al. Protective mechanical ventilation in patients with risk factors for ARDS: prospective cohort study. *J Bras Pneumol.* 2021;47(1):e20200360.
 12. Bellani G, Grassi A, Sosio S, Foti G. Plateau and driving pressure in the presence of spontaneous breathing. *Intensive Care Med.* 2019;45(1):97-98. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5311-9>



Reabilitação pulmonar pós-COVID-19

André Vinícius Santana¹, Andrea Daiane Fontana¹, Fabio Pitta¹

A pandemia de COVID-19, doença causada pelo vírus conhecido como SARS-CoV-2, tem gerado um cenário complexo para a saúde mundial, com diferentes tipos de complicações e graus de comprometimento funcional em milhões de indivíduos que se recuperam da doença. A forma grave da doença causa danos pulmonares, podendo resultar em insuficiência respiratória. Posteriormente, esses pacientes podem evoluir com fibrose pulmonar, uma consequência do processo de reparação da lesão pulmonar. Muitas vezes os pacientes mais graves necessitam de suporte respiratório que pode variar da oxigenoterapia à ventilação mecânica invasiva prolongada. Com a internação prolongada que pode acompanhar esses cuidados intensivos, os pacientes podem cursar com sérios prejuízos sistêmicos.⁽¹⁾ Embora as sequelas pós-COVID-19 sejam mais comuns em pacientes que desenvolveram a forma grave, indivíduos com doença moderada e que não necessitam de hospitalização também podem ter algum grau de comprometimento funcional.

O comprometimento funcional pós-COVID-19 pode prejudicar a capacidade de realizar atividades de vida diária e a funcionalidade, alterar o desempenho profissional e dificultar a interação social. Ainda, os indivíduos podem se tornar mais sedentários, aumentando o risco de comorbidades. No cenário atual, embora os esforços para diminuir o risco de mortalidade ainda sejam imperativos, os serviços de saúde necessitam se readaptar com estratégias para proporcionar recuperação físico-funcional e reintegração social desses indivíduos por meio da reabilitação pulmonar.

REABILITAÇÃO PULMONAR PÓS-COVID-19

Além da doença em si, a hospitalização prolongada (com ou sem o uso de ventilação mecânica) pode levar a efeitos deletérios, como alterações pulmonares, cardiovasculares, musculares e cognitivas, além de ansiedade e depressão.⁽¹⁾ Não é incomum que a hospitalização prolongada com cuidados intensivos leve ao desenvolvimento de fraqueza muscular adquirida na UTI e consequente dificuldade de recuperação física e limitações funcionais.⁽²⁾ Pacientes nessa condição têm indicação de realizar reabilitação pulmonar, que deve ser iniciada de forma individualizada e gradual já durante a internação e continuada após a alta hospitalar com o objetivo de amenizar/reverter as consequências da doença.⁽³⁾ Mediante o comprometimento multissistêmico causado pela COVID-19, idealmente uma equipe multiprofissional deve conduzir a reabilitação.

Embora a mobilização precoce seja fundamental no restabelecimento de pacientes graves, muitos pacientes apresentam rápida queda de saturação na fase inicial de

recuperação,⁽⁴⁾ de certo modo limitando a reabilitação precoce. No entanto, outros objetivos devem ser considerados durante a fase hospitalar, como a melhora dos sintomas respiratórios e a manutenção da permeabilidade das vias aéreas. Assim, uma abordagem precoce à beira do leito é recomendada, atentando para eventuais sinais de instabilidade clínica do paciente.

O comprometimento do estado físico-funcional e alguns sintomas (como dispneia, dessaturação, tosse, fraqueza e fadiga) podem persistir por semanas após a alta hospitalar. Além dos prejuízos da internação e/ou inatividade prolongada, a alta carga inflamatória persistente e as condições prévias de saúde parecem influenciar negativamente a recuperação desses pacientes.^(3,5,6) A relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 324$ e $\text{IMC} \geq 33 \text{ kg/m}^2$ na admissão hospitalar são preditores independentes de persistência do comprometimento respiratório e da necessidade de acompanhamento.⁽⁵⁾ Para melhorar a evolução e consequentemente o prognóstico desses pacientes, recomenda-se também a reabilitação após a alta, considerando que o treinamento físico é viável e útil para sobreviventes de doenças críticas.⁽⁷⁾ Como ainda não há um corpo amplo de evidências na literatura sobre um treinamento físico específico para pacientes pós-COVID-19, recomenda-se a prescrição de exercícios de baixa a moderada intensidade, priorizando a segurança. No programa de reabilitação deve-se também considerar as necessidades e o comprometimento funcional de cada indivíduo.⁽³⁾ Antes da alta hospitalar, a necessidade do uso de oxigênio em repouso ou durante o esforço físico também deve ser avaliada.⁽³⁾ O Quadro 1 descreve alguns princípios de reabilitação para pacientes pós-COVID-19.

REABILITAÇÃO PULMONAR DOMICILIAR

Considerando que o SARS-CoV-2 segue com alta taxa de contágio, o distanciamento social ainda tem sido fortemente recomendado. Isso praticamente inviabiliza a realização de reabilitação ambulatorial tradicional em grupos e indica a necessidade de que programas de reabilitação (incluindo treinamento físico) sejam adaptados ao domicílio. Essa modalidade de reabilitação é respaldada pela literatura quanto à sua eficácia, inclusive na realidade brasileira.⁽⁸⁾ Pacientes mais debilitados também podem ser favorecidos pela reabilitação em suas residências ao evitar seu deslocamento para o ambulatório, o que poderia dificultar a adesão ao programa e aumentar o risco de reinfecção. Além disso, pacientes com sequelas graves pós-COVID-19 frequentemente necessitam de auxílio de familiares, que podem ser treinados por profissionais de saúde em seu próprio ambiente domiciliar. A reabilitação individualizada desses pacientes e o treinamento de

1. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar – LFIP – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR) Brasil.

Quadro 1. Reabilitação pulmonar para pacientes pós-COVID-19.^(3,11,12)
Recomendações gerais

Exercícios físicos devem ser adaptados às necessidades e limitações individuais dos pacientes; sintomas durante o treinamento físico (como dispneia, dessaturação e fadiga) devem ser considerados; exercícios de alta intensidade não são recomendados; os pacientes devem ser orientados quanto aos aspectos físico, psicoemocional e nutricional em cada fase da reabilitação; e medidas preventivas, como uso de álcool gel, distanciamento social e uso de equipamentos de proteção individual são fundamentais durante a avaliação e acompanhamento presencial na reabilitação de pacientes com risco de transmissão do vírus ou em risco de reinfecção.

Avaliação

- Necessidade de oxigênio em repouso ou aos esforços; estado físico, cognitivo e emocional; dispneia; ansiedade; depressão; força muscular periférica; e função respiratória (espirometria ou pletismografia) em indivíduos com persistência dos sintomas respiratórios e/ou com acometimento pulmonar considerável.

Fase hospitalar

- Exercícios respiratórios e higiene brônquica, se necessário, com expectoração em recipiente fechado para evitar aerossolização.
- Mobilização precoce no leito; gerenciamento de posicionamento corporal (posição sentada e ortostática); deambulação e exercício aeróbico leve (caminhada ou bicicleta).
- Características dos exercícios
 - Intensidade: escore na escala de Borg ≤ 3 com aumento progressivo para 4-6; frequência: 1-2 vezes ao dia; e duração: 10-45 min.

Fase após alta hospitalar (6-8 semanas)

- Treinamento aeróbico: Intensidade leve com aumento gradual; 3-5 sessões por semana; duração de 20-30 min; e treinamento intermitente para pacientes com fadiga acentuada.
- Treinamento de força muscular para membros inferiores e superiores: resistência progressiva em 2-3 sessões por semana com 8-12 repetições.
- Treinamento de equilíbrio, exercícios respiratórios e higiene brônquica, se necessário.
- Dar preferência para reabilitação domiciliar; se possível, considerar orientar familiares para auxílio na supervisão; se realizada em ambulatório/clínica, dar preferência para sessões individuais.

Considerações para telerreabilitação

- Avaliação do paciente (via telemonitorização) com aplicação de questionários por telefone ou até mesmo realização de testes por videoconferência.
- Prescrição de exercícios específica para cada paciente, permitindo sua realização de forma supervisionada (ou não) por videoconferência em tempo real.
- Diário com informações quanto aos limites e ocasionais desconfortos durante exercícios para garantir a segurança.
- Considerar o espaço e a segurança do local para a realização dos exercícios.
- Exercícios aeróbicos dos membros inferiores (por exemplo, caminhada).
- Treinamento de força dos membros superiores (por exemplo, pesos leves, faixas elásticas ou outros).
- Treinamento de força de membros inferiores (por exemplo, agachamentos).
- Frequência de pelo menos duas vezes por semana para substituir as sessões supervisionadas baseadas no centro de tratamento, além de programa de exercícios domiciliares não supervisionados em pelo menos dois outros dias da semana (com telemonitorização).
- Reavaliar o paciente via telemonitorização.

familiares realizado no ambiente domiciliar permitem o uso dos recursos disponíveis em cada lar com as adequações necessárias em um ambiente familiar ao paciente. Finalmente, existem atualmente ferramentas tecnológicas que permitem a monitorização, a prescrição e o controle à distância das atividades de reabilitação, permitindo maior segurança aos pacientes e familiares (como softwares e aplicativos para tablets e celulares).

TELERREABILITAÇÃO

Na tentativa de amenizar a dificuldade no processo de reabilitação dos pacientes pós-COVID-19 e diminuir riscos, maior atenção tem sido dada à telerreabilitação. A telerreabilitação se utiliza de recursos de telecomunicação para oferecer reabilitação remotamente, em tempo real ou não, trazendo benefícios

similares à reabilitação com supervisão presencial⁽⁹⁾ e minimizando barreiras de distância, tempo, custos e riscos. No Brasil, o Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional, por meio da resolução nº 516 de 20 de março de 2020,⁽¹⁰⁾ autoriza os serviços de teleconsulta, teleconsultoria e telemonitoramento já corroboradas pela Organização Mundial de Saúde. O Quadro 1 descreve alguns princípios de telerreabilitação em pacientes pós-COVID-19.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A reabilitação pulmonar é recomendada principalmente para favorecer a recuperação físico-funcional de pacientes pós-COVID-19 durante a hospitalização e após a alta hospitalar. Para esse propósito, é preciso considerar cuidadosamente as necessidades de cada

paciente, detectadas por meio de uma avaliação abrangente. Considerando as manifestações sistêmicas da doença, pacientes pós-COVID-19 devem ser acompanhados por uma equipe multiprofissional. Até o momento, ainda não há um corpo sólido de evidências sobre as características e os efeitos de intervenções específicas para pacientes pós-COVID-19. Assim, as diretrizes atuais de reabilitação para essa população são baseadas principalmente em resultados preliminares, na opinião de especialistas e em evidências prévias

sobre reabilitação de pacientes sobreviventes de doenças críticas.

APOIO FINANCEIRO

AVS e ADF recebem bolsa de pós-graduação da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). FP é bolsista de produtividade do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIAS

1. The Faculty of Intensive Care Medicine [homepage on the Internet]. London: The Faculty; c2020 [updated 2020 May; cited 2020 Dec 22]. FICM Position statement and provisional guidance: recovery and rehabilitation for patients following the pandemic. [Adobe Acrobat document, 20p.]. Available from: https://www.ficm.ac.uk/sites/default/files/ficm_rehab_provisional_guidance.pdf
2. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1626-1635. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1209390>
3. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2002197. <https://doi.org/10.1183/13993003.02197-2020>
4. Kiekens C, Boldrini P, Andreoli A, Avesani R, Gamna F, Grandi M, et al. Rehabilitation and respiratory management in the acute and early post-acute phase. "Instant paper from the field" on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;56(3):323-326. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06305-4>
5. De Lorenzo R, Conte C, Lanzani C, Benedetti F, Roveri L, Mazza MG, et al. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. *PLoS One*. 2020;15(10):e0239570. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239570>
6. Negrini F, De Sire A, Andrenelli E, Lazzarini SG, Patrini M, Ceravolo MG, et al. Rehabilitation and COVID-19: a rapid living systematic review 2020 by Cochrane Rehabilitation Field. Update as of October 31st, 2020 [published online ahead of print, 2020 Dec 2]. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;10.23736/S1973-9087.20.06723-4. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06723-4>
7. Denehy L, Skinner EH, Edbrooke L, Haines K, Warrillow S, Hawthorne G, et al. Exercise rehabilitation for patients with critical illness: a randomized controlled trial with 12 months of follow-up. *Crit Care*. 2013;17(4):R156. <https://doi.org/10.1186/cc12835>
8. Pradella CO, Belmonte GM, Maia MN, Delgado CS, Luise AP, Nascimento OA, et al. Home-Based Pulmonary Rehabilitation for Subjects With COPD: A Randomized Study. *Respir Care*. 2015;60(4):526-532. <https://doi.org/10.4187/respcare.02994>
9. Lundell S, Holmner Å, Rehn B, Nyberg A, Wadell K. Telehealthcare in COPD: a systematic review and meta-analysis on physical outcomes and dyspnea. *Respir Med*. 2015;109(1):11-26. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.008>
10. Brasil. Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (COFFITO) [homepage on the Internet]. Brasília: COFFITO; c2020 [cited 2020 Dec 28]. RESOLUÇÃO Nº 516, DE 20 DE MARÇO DE 2020 – Teleconsulta, Telemonitoramento e Teleconsultoria. Available from: <https://www.coffito.gov.br/nsite/?p=15825>
11. 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>
12. Australia. NSW Government. Health [homepage on the Internet]. Sydney: NSW Government; c2021 [cited 2021 Jan 4]. Delivering pulmonary rehabilitation via telehealth during COVID-19. Available from: <https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/covid-19/communities-of-practice/Pages/guide-pulmonary-rehabilitation.aspx>



Derrame pericárdico

Edson Marchiori¹, Bruno Hochhegger², Gláucia Zanetti¹

Mulher, 36 anos, há dois meses com queixas de tosse seca, dor retrosternal, episódios de febre baixa e dispnéia a grandes esforços. A ecocardiografia mostrou derrame pericárdico (DP) moderado, com espessamento de folheto. A TC do tórax evidenciou DP, além de pequenos nódulos no lobo superior esquerdo, configurando o padrão de árvore em brotamento (Figura 1).

DP é o acúmulo agudo ou crônico de líquido no saco pericárdico. Em um indivíduo saudável, o saco pericárdico contém entre 15 e 50 mL de líquido seroso. O pericárdio tem elasticidade limitada e, em situações agudas, apenas 150-200 mL de líquido são necessários para causar tamponamento cardíaco. Em situações crônicas, o DP pode atingir 1-2 L antes de causar tamponamento cardíaco, desde que o acúmulo seja gradual e o pericárdio parietal tenha tempo adequado para se esticar e acomodar o volume aumentado.^(1,2)

A TC pode ser útil não só na identificação do DP não suspeitado, como também fornecendo informações importantes sobre anormalidades mediastinais ou pulmonares que sirvam para orientar o diagnóstico etiológico. A ecocardiografia transtorácica é o exame de imagem de escolha para o diagnóstico, quantificação do volume e para guiar a pericardiocentese.

O DP pode ser classificado, conforme a sua etiologia, em infeccioso, inflamatório, neoplásico, traumático, cardíaco, vascular, idiopático e por outras causas. O DP infeccioso pode ser de etiologia viral, bacteriana, fúngica ou parasitária.⁽¹⁾

Os DP *per se* são assintomáticos, a menos que causem tamponamento cardíaco. O DP tuberculoso geralmente se desenvolve insidiosamente, apresentando sintomas sistêmicos inespecíficos, como febre, sudorese noturna, fadiga e perda de peso. Dor torácica, tosse e dispnéia são comuns.

Foi realizada a pericardiocentese na paciente. A amostra do líquido pericárdico foi negativa para BAAR, porém a dosagem da adenosina desaminase (ADA) foi de 70 U/L. O tratamento para tuberculose foi iniciado, baseado no quadro clínico, no aspecto tomográfico da lesão pulmonar e no valor elevado de ADA no líquido pericárdico. A paciente respondeu bem ao tratamento para tuberculose.

O diagnóstico definitivo de pericardite tuberculosa é baseado na demonstração de bacilos da tuberculose (pesquisa direta ou cultura) no líquido pericárdico ou em biópsia do pericárdio. O diagnóstico provável é feito quando a pericardite está associada à evidência de tuberculose em outro lugar, em presença de líquido pericárdico com níveis elevados de ADA ou na vigência de resposta apropriada à quimioterapia antituberculosa.^(1,2)

Na suspeita de pericardite tuberculosa, a dosagem de ADA deve ser obrigatória, pois a espera pela cultura do líquido pericárdico, que nem sempre é positiva, pode atrasar significativamente o diagnóstico. O diagnóstico precoce e a instituição de terapia adequada são fundamentais para prevenir a mortalidade.

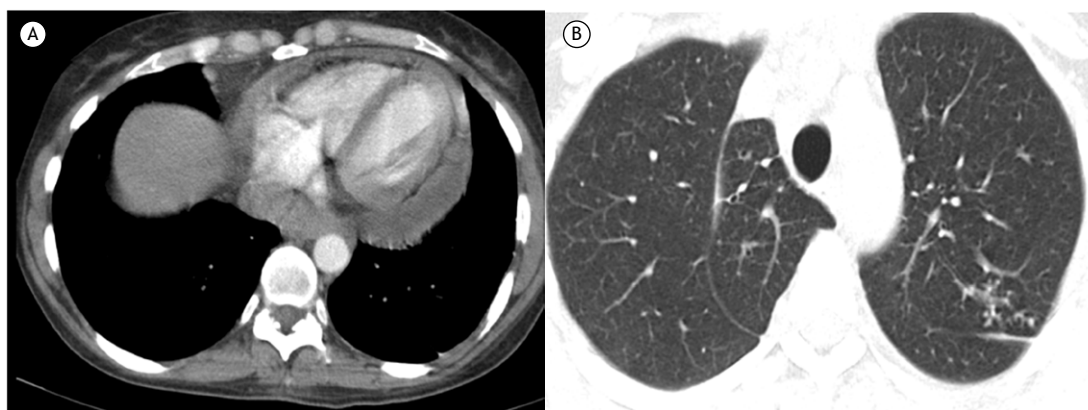


Figura 1. Em A, TC com corte axial e janela para mediastino mostrando coleção com densidade líquida envolvendo o coração (derrame pericárdico). Em B, corte axial com janela para parênquima pulmonar mostrando opacidades nodulares no lobo superior do pulmão esquerdo, configurando padrão de árvore em brotamento.

REFERÊNCIAS

1. Azarbal A, LeWinter MM. Pericardial Effusion. *Cardiol Clin.* 2017;35(4):515-524. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2017.07.005>
2. Syed FF, Mayosi BM. A modern approach to tuberculous pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007;50(3):218-236. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2007.03.002>

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.



Diretrizes para redação de artigos científicos: ferramentas essenciais em pesquisas médicas

Juliana Carvalho Ferreira^{1,2}, Cecília M Patino^{1,3}

CENÁRIO PRÁTICO

Pesquisadores realizaram um estudo de coorte prospectivo e avaliaram as curvas do ventilador mecânico para calcular a incidência de assincronia paciente-ventilador⁽¹⁾ em 103 pacientes internados em uma UTI de um hospital universitário em São Paulo, Brasil. Foi relatado que uma alta incidência de assincronia estava associada à maior falha no desmame, mas não à mortalidade. A publicação dos resultados do estudo foi escrita de acordo com as diretrizes para redação de artigos científicos do **ST**rengthening the **R**eporting of **OB**servational **S**tudies in **E**pidemiology (STROBE).⁽²⁾

O QUE SÃO DIRETRIZES PARA REDAÇÃO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS?

Essas diretrizes são ferramentas que orientam os autores que estão escrevendo um artigo científico sobre itens do estudo que especificamente devem ser relatados para aumentar o rigor da pesquisa, sua reprodutibilidade, transparência e aceitação dos resultados e conclusões do estudo pela comunidade científica. Tais diretrizes geralmente descrevem o processo de desenvolvimento e fornecem aos pesquisadores um check-list de itens recomendados a ser relatados de acordo com cada desenho de estudo. O check-list é muito útil porque fornece aos autores uma estrutura que é fácil de ser seguida e é útil ao delinear todo o projeto de pesquisa: do desenvolvimento do protocolo de estudo à implementação do estudo, análise de dados e redação do manuscrito.

As diretrizes são específicas para cada desenho de estudo (Tabela 1). As diretrizes mais comumente utilizadas são aquelas desenvolvidas pela **Enhancing the Quality and Transparency Of Health Research (EQUATOR) Network**, uma iniciativa global que visa melhorar a qualidade da pesquisa em saúde publicada em todo o mundo.⁽²⁾ As diretrizes EQUATOR mais conhecidas são **CON**solidated **S**tandards **O**f **R**eporting **T**rials (CONSORT) para ensaios clínicos randomizados (ECR) e STROBE para estudos observacionais. Várias diretrizes compartilham itens específicos, incluindo o desenho do estudo no título do manuscrito e o fluxograma dos participantes, que informa quantos indivíduos foram selecionados em relação à elegibilidade, quantos foram excluídos, e por quê. Outros itens recomendados são específicos para cada tipo de desenho de estudo (por exemplo, o tipo de procedimento de randomização usado em ECR dentro da diretriz CONSORT).

POR QUE DIRETRIZES PARA REDAÇÃO DE ARTIGOS SÃO IMPORTANTES?

O uso dessas diretrizes garante que os autores relatem todos os componentes críticos de um estudo de pesquisa, o que ajuda o leitor a compreender claramente todos os aspectos relevantes do estudo. Isso é essencial porque, quando um manuscrito transmite informações precisas e completas do estudo, os procedimentos podem ser replicados por outros pesquisadores, e os resultados podem ser incluídos em revisões sistemáticas ou usados por médicos para informar a tomada de decisão clínica. Por exemplo, quando um manuscrito relata os resultados de um ECR e não relata quantos participantes potenciais foram excluídos do estudo, a generalização e a validade interna dos resultados podem estar comprometidas. Da mesma forma, se o manuscrito em nosso cenário prático⁽¹⁾ deixasse de relatar quantos participantes foram perdidos durante o acompanhamento, os leitores não seriam capazes de avaliar o risco de viés nesse estudo de coorte. Portanto, os resultados não seriam úteis para a tomada de decisão clínica.

A comunidade internacional de pesquisa reconhece cada vez mais que o uso de diretrizes melhora a qualidade da pesquisa e ajuda a minimizar o desperdício de recursos em estudos mal relatados. Como resultado, a maioria dos periódicos médicos com alto impacto exige que os ECR sejam escritos de acordo com as diretrizes do CONSORT, e a maioria dos estudos observacionais inclui diagramas de fluxo STROBE.

Tabela 1. Diretrizes para redação de artigos científicos para a maioria dos desenhos de estudo.

Desenhos de estudos	Diretrizes
Ensaio randomizado	CONSORT ^a
Estudos observacionais	STROBE ^a
Revisões sistemáticas	PRISMA ^a
Protocolos de estudo	SPIRIT, PRISMA-P
Estudos de diagnóstico/prognóstico	STARD
Estudos prognósticos	TRIPOD
Relatos de caso	CARE ^a
Diretrizes de prática clínica	AGREE, RIGHT
Pesquisas qualitativas	SRQR, COREQ
Estudos pré-clínicos em animais	ARRIVE
Estudos de melhoria de qualidade	SQUIRE
Avaliações econômicas	CHEERS

Adaptado da Equator Network.⁽²⁾ ^aEstas diretrizes têm extensões (versões adicionais) que focam em variações do desenho do estudo ou são específicas para resumos.

REFERÊNCIAS

1. Sousa MLA, Magrães R, Hayashi FK, Blanch L, Kacmarek RM, Ferreira JC. Predictors of asynchronies during assisted ventilation and its impact on clinical outcomes: The EPISYNC cohort study. *J Crit Care*. 2020;57:30-35. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.01.023>
2. Equator Network [homepage on the Internet]. Oxford: UK EQUATOR Centre; [cited 2021 Feb 2]. Available from: <https://www.equator-network.org>
3. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research-MECOR-program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.
4. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
5. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.



Quantificação da ineficiência da troca de oxigênio na doença pulmonar intersticial

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

CONTEXTO

A hipoxemia (PaO_2 baixa) é uma característica marcante da doença pulmonar intersticial (DPI) moderada a grave. O desequilíbrio entre a ventilação e a perfusão (V/Q) é um mecanismo dominante, com um papel secundário para a limitação da difusão (pelo menos em repouso).⁽¹⁾ Em alguns pacientes, pode ocorrer shunt intrapulmonar e alteração da troca alveolar de oxigênio (O_2) [shunt “fisiológico” ($\text{Shunt}_{\text{FISO}}$)],⁽²⁾ resultando em hipoxemia grave irreversível ou quase irreversível. Em virtude do efeito da gravidade no fluxo sanguíneo pulmonar, qualquer fração de shunt pode aumentar na posição ereta quando houver preenchimento alveolar extenso em áreas dependentes do pulmão no contexto de perfusão capilar relativamente preservada.

PANORAMA

Uma mulher de 23 anos relatou dispneia progressiva e tosse seca durante alguns meses após um episódio agudo

de febre e dor de garganta. A paciente foi examinada em decúbito dorsal ($\text{SpO}_2 = 96\%$ em ar ambiente) e relatou dispneia logo depois de se sentar (platipneia); é interessante notar que a SpO_2 era sempre $< 88\%$ quando a paciente assumia a posição ereta (ortodeoxia).⁽³⁾ Não foram identificadas exposições ambientais; entretanto, a paciente relatou uso crônico de nitrofurantoína para infecções do trato urinário. Os testes de COVID-19 e HIV foram negativos, assim como o foram os resultados da investigação de doenças hepáticas e do tecido conjuntivo. A espirometria em decúbito ($\approx 30^\circ$) revelou reduções severas e proporcionais do VEF_1 e da CVF (Figura 1A). A gasometria arterial após a administração de O_2 a 100% durante 20 min revelou um aumento do shunt da direita para a esquerda, que quase dobrou quando a paciente passou da posição supina para a posição sentada (Figura 1B). A TC de tórax mostrou extensas opacidades reticulares/em vidro fosco, espessamento septal e bronquiectasias/bronquiolectasias de tração, particularmente nas faces anteriores dos lobos inferiores

A	Pré-BD	% do previsto	Pós-BD	% do previsto
CVF (L)	1,06	29	0,90	25
VEF_1 (L)	1,05	34	0,74	24
VEF_1/CVF	0,99		0,82	

B	Supina	Supina	Sentada
Pressão barométrica	760 mmHg (nível do mar)		
FiO_2	21	100	100
pH	7,43	7,42	7,39
PaCO_2 (mmHg)	41,5	47,2	44,6
HCO_3 (mmol/L)	27,7	30,0	26,7
PaO_2 (mmHg)	63,7	510,0	374,0
SaO_2 (%)	94,3	100	100
PAO_2 (mmHg) estimada	NA	654,0	657,2
Shunt estimado (%)	NA	7,9	14,5

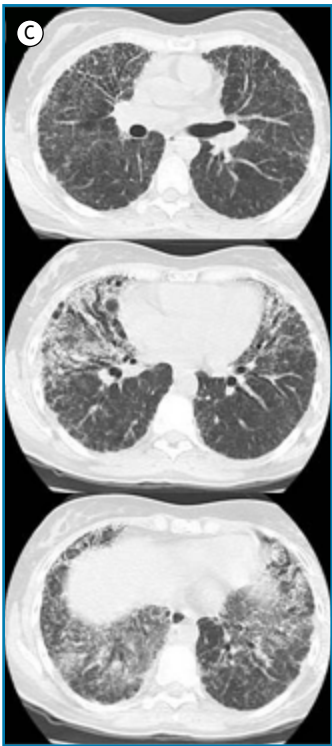


Figura 1. Espirometria (em A), gasometria arterial (em B) e TC de tórax (em C) em uma mulher de 23 anos com dispneia progressiva após uso crônico de nitrofurantoína. Além de restrição severa na espirometria e doença pulmonar intersticial com distribuição craniocaudal, o shunt da direita para a esquerda, medido durante a respiração de O_2 a 100%, mostrou-se aumentado na posição supina, e mais ainda na posição ereta. BD: broncodilatador; HCO_3 : bicarbonato; e PAO_2 = pressão parcial alveolar de O_2 .

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.

e no lobo médio direito/língua (padrão indeterminado para pneumonia intersticial usual; Figura 1C). A ecocardiografia transesofágica não mostrou nenhuma alteração estrutural cardíaca; entretanto, microbolhas apareceram nas câmaras esquerdas a cada 3-8 batimentos após sua identificação no átrio direito (isto é, shunt intrapulmonar).⁽³⁾ A angiotomografia pulmonar não revelou embolia pulmonar ou malformações arteriovenosas.

O Shunt_{FÍSIO} (mistura venosa; normal $\leq 10\%$) pode ser subdividido em: a) shunt anatômico (Shunt_{ANAT}) via veias brônquicas, pleurais e cardíacas mínimas (normal $\leq 5\%$); b) shunt capilar (Shunt_{CAP}), que representa o sangue capilar pulmonar em contato com alvéolos completamente não ventilados; c) efeito shunt (isto é, mais perfusão que ventilação).⁽²⁾ Diferentemente do gradiente alveoloarterial de O₂,⁽⁴⁾ o Shunt_{FÍSIO} é independente da forma da curva de dissociação de O₂, mas é necessária uma amostra de sangue arterial pulmonar para a obtenção de conteúdo venoso misto de oxigênio. Fazer o paciente respirar O₂ puro por tempo suficiente para eliminar o nitrogênio permite a medição da fração de mistura venosa causada por Shunt_{ANAT} mais

Shunt_{CAP} (isto é, "shunt absoluto") sem a influência de confusão das desigualdades entre V/Q.⁽²⁾ Quando comunicação intracardíaca, malformações arteriovenosas pulmonares e síndrome hepatopulmonar são excluídas como causas de ortodeoxia em pacientes com DPI, outras possíveis causas são Shunt_{CAP} aumentado e pequenos canais arteriovenosos não detectados ($\leq 20 \mu\text{m}$ de diâmetro).⁽⁵⁾ A posição supina aumenta o retorno venoso, que é distribuído de forma mais homogênea para áreas mais bem ventiladas (campos pulmonares superiores e posteriores no presente caso; Figura 1C), reduzindo a fração de shunt e melhorando a oxigenação e a dispneia.⁽³⁾

MENSAGEM CLÍNICA

Platipneia-ortodeoxia é uma possível causa de dispneia atípica/paroxística e hipoxemia refratária em pacientes com DPI na posição ereta. A quantificação de alterações posturais no "shunt absoluto" medido durante a respiração de O₂ a 100% constitui um teste minimamente invasivo da eficiência da troca de O₂ que depende de alterações da perfusão pulmonar regional.

REFERÊNCIAS

1. Agustí AG, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(2):219-225. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.2.219>
2. Hughes JMB, Pride NB. Pulmonary gas exchange. In: Hughes JMB, Pride NB (editors). *Lung Function Tests: Physiological Principles and Clinical Applications*. London: Harcourt Brace; 1999. p. 75-98.
3. Agrawal A, Palkar A, Talwar A. The multiple dimensions of Platypnea-Orthodeoxia syndrome: A review. *Respir Med*. 2017;129:31-38. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.05.016>
4. Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. Arterial blood gases in the differential diagnosis of hypoxemia. *J Bras Pneumol*. 2020;46(5):e20200505. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20200019>
5. Tenholder MF, Russell MD, Knight E, Rajagopal KR. Orthodeoxia: a new finding in interstitial fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(1):170-173. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.1.170>



Qualidade de vida relacionada à saúde bucal em indivíduos com asma grave

Rebeca Brasil-Oliveira¹, Álvaro Augusto Cruz^{1,2}, Adelmir Souza-Machado^{1,2}, Gabriela Pimentel Pinheiro², Debora dos Santos Inácio², Viviane Almeida Sarmento³, Liliane Lins-Kusterer¹

1. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
2. Programa para o Controle da Asma na Bahia – ProAR – Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
3. Faculdade de Odontologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Recebido: 30 março 2020.
Aprovado: 29 junho 2020.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde bucal (QVRSB) em indivíduos com asma grave, comparando-a com a observada em indivíduos com asma leve a moderada e sem asma. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal com 125 indivíduos: 40 com asma grave, 35 com asma leve a moderada e 50 sem asma. Foram avaliados o índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D), o *Periodontal Screening and Recording* (PSR, Registro Periodontal Simplificado) e o fluxo salivar estimulado. Foram aplicados três questionários estruturados: o *14-item Oral Health Impact Profile* (OHIP-14), o *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey, version 2* (SF-36v2) e o Índice de Capacidade para o Trabalho (ICT). **Resultados:** Periodontite e fluxo salivar reduzido foram mais comuns no grupo com asma grave do que nos grupos com asma leve a moderada e sem asma. Além disso, a pontuação obtida no ICT e em todos os domínios do SF-36v2 foi menor no grupo com asma grave do que nos grupos com asma leve a moderada e sem asma. A pontuação nos domínios do OHIP-14 também foi menor nos indivíduos com asma grave do que naqueles sem asma. Embora não tenha havido diferença significativa entre os grupos quanto à média do índice CPO-D, a maior média de dentes perdidos foi observada no grupo com asma grave. Correlações fortes entre os Resumos dos Componentes do SF-36v2 e pior QVRSB foram observadas apenas no grupo com asma grave. **Conclusões:** A asma grave parece estar relacionada com pior saúde bucal, pior QVRSB, menor ICT e menor pontuação nos domínios do SF-36v2.

Descritores: Saúde bucal; Doenças periodontais; Asma.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença heterogênea variável, caracterizada principalmente por sintomas respiratórios, incluindo tosse, sibilância, dispneia, aperto no peito e limitação (geralmente) reversível do fluxo aéreo tipicamente relacionada com inflamação das vias aéreas.⁽¹⁾ As doenças respiratórias crônicas afetam mais de um bilhão de pessoas em todo o mundo, incluindo trezentos milhões de pessoas com asma.⁽²⁾ Em 2011, o Ministério da Saúde do Brasil registrou 175.000 hospitalizações por asma no país, onde a asma é responsável por mais de 2.000 mortes por ano.⁽³⁾ Embora aproximadamente 23% dos adultos no Brasil tenham apresentado sibilância em 2017, apenas 12% receberam diagnóstico médico de asma.⁽³⁾ Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS),⁽⁴⁾ a asma é subdiagnosticada e sua prevalência é, portanto, subestimada.

Em virtude da alta prevalência de doenças respiratórias crônicas, a OMS recomenda que se aumentem a vigilância, prevenção e controle dessas doenças em todo o mundo.⁽⁴⁾ Muitos fatores ambientais e genéticos influenciam sua progressão.⁽⁵⁾ Existe uma forte relação entre doenças respiratórias e doença periodontal, que tem múltiplos determinantes.⁽⁶⁾

O uso de corticosteroides inalatórios reduz o risco de exacerbações graves da asma e controla os sintomas da doença em adultos e adolescentes.⁽¹⁾ No entanto, os corticosteroides podem suprimir o sistema imunológico local e aumentar a suscetibilidade individual a infecção por certos patógenos.⁽⁷⁾ As células do sistema imunológico produzem citocinas inflamatórias quando ativadas por patógenos. Essas citocinas estimulam macrófagos e osteoclastos a liberar hidrolases, collagenases e metaloproteínases da matriz. As metaloproteínases provenientes de processos inflamatórios relacionados à doença periodontal podem afetar a estrutura tecidual do sistema respiratório, exacerbando a inflamação brônquica e agravando as manifestações da asma.⁽⁸⁻¹¹⁾

Há relação entre a reabsorção óssea relacionada à asma e a doença periodontal. O uso regular de corticosteroides inalatórios pode afetar a arquitetura óssea por meio de uma cascata de eventos celulares e teciduais que predispõem a perda óssea.⁽¹²⁾ Mediadores pró-inflamatórios da doença periodontal também podem estar relacionados com remodelação brônquica em indivíduos com asma grave.⁽¹¹⁾ No entanto, há uma lacuna no conhecimento sobre o efeito da asma grave na qualidade de vida relacionada à saúde bucal (QVRSB). Nosso objetivo foi

Endereço para correspondência:

Liliane Elze Falcão Lins-Kusterer. Praça XV de Novembro, Largo do Terreiro de Jesus, s/n, CEP 400260-10, Salvador, BA, Brasil.
Tel./Fax: 55 71 33283 5560. E-mail: liliane.lins@ufba.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Código de Financiamento 001), do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Saúde Pública da Universidade Federal da Bahia e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo no. 471057/2014-2).

comparar indivíduos com asma grave, asma leve a moderada e sem asma quanto à QVRSB.

MÉTODOS

Desenho e população do estudo

Trata-se de um estudo transversal realizado entre fevereiro de 2017 e novembro de 2019. A amostra consistiu em 125 pacientes, em três grupos: o grupo de estudo, formado por 40 pacientes do Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR) com asma não tratada previamente e considerada grave de acordo com definições anteriores de gravidade,⁽¹³⁾ e dois grupos de comparação, um deles formado por 35 pacientes com asma leve a moderada (conforme a classificação da *Global Initiative for Asthma*)⁽¹⁴⁾ e o outro formado por 50 indivíduos sem asma. Todos os pacientes com asma leve a moderada foram recrutados no Ambulatório de Referência do ProAR e usavam corticosteroide inalatório. Os indivíduos sem asma foram recrutados na Clínica de Saúde Bucal do ProAR, onde recebiam tratamento para outras doenças. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (Referência n. 2.663.115), em conformidade com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e com a Declaração de Helsinque de 2013 da Associação Médica Mundial. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Informações sobre características demográficas e socioeconômicas, bem como sobre hábitos de higiene bucal e comorbidades associadas foram coletadas por uma equipe multidisciplinar treinada. Durante a anamnese e o exame clínico, o mesmo dentista avaliou o índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D) e o *Periodontal Screening and Recording* (PSR, Registro Periodontal Simplificado) em todos os participantes. O dentista avaliou o PSR com uma sonda periodontal aprovada pela OMS no sulco gengival, avaliando a profundidade de sondagem (em milímetros) em seis locais por dente, excluindo os terceiros molares. O PSR é capaz de identificar sangramento gengival, recessão gengival e cálculos. Para a identificação de gengivite ou periodontite, foram aplicados os critérios estabelecidos pela OMS⁽¹⁵⁾ e pela *European Association of Dental Public Health*.⁽¹⁶⁾ Embora não haja um ponto de corte de referência para a frequência de escovação, todos os pacientes são orientados a escovar os dentes após as refeições. Duas horas depois do café da manhã, amostras de saliva estimulada foram coletadas por meio de estimulação mecânica salivar com sialogogos durante 2 min e, em seguida, depósito da saliva acumulada em um tubo estéril graduado. A quantidade de saliva coletada é expressa em mL/min. Um fluxo salivar estimulado < 1 mL/min foi considerado reduzido.⁽¹⁷⁾

Foram aplicados três questionários estruturados⁽¹⁸⁻²⁰⁾: o 14-item *Oral Health Impact Profile* (OHIP-14), para avaliar a QVRSB, o *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey, version 2* (SF-36v2), para

avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde geral (QVRS), e o Índice de Capacidade para o Trabalho (ICT), para avaliar a percepção dos indivíduos a respeito de sua capacidade de trabalhar.

OHIP-14

O OHIP-14 é um questionário autoaplicável abrangente que avalia a disfunção, desconforto e incapacidade em virtude do estado de saúde bucal e é amplamente usado para avaliar a QVRSB.⁽¹⁸⁾ O OHIP-14 consiste em 14 itens divididos em sete domínios: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, incapacidade social e desvantagem. As respostas são classificadas por meio da escala de Likert e vão de “nunca” a “sempre”. Quanto maior a pontuação, maior o impacto na saúde bucal e menor a QVRSB.

SF-36v2

O SF-36v2 consiste em 36 itens em oito domínios: capacidade funcional, função física, dor corporal, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, função emocional e saúde mental. O agrupamento desses fatores gera o *Physical Component Summary* (PCS, Resumo do Componente Físico) e o *Mental Component Summary* (MCS, Resumo do Componente Mental).⁽¹⁹⁾ O programa PRO CoRE, versão 1.3 (Optum, Inc., Johnston, RI, EUA) foi usado para calcular a pontuação obtida no SF-36v2 e obter a pontuação normalizada.⁽¹⁹⁾ A pontuação normalizada no SF-36v2 é ajustada para uma média de 50 com desvio-padrão de 10, o que permite comparações entre os domínios. A OptumInsight Life Sciences Inc. (Johnston, RI, EUA) autorizou a reprodução da produção (Licença n. QM025905).

ICT

O ICT⁽²⁰⁾ é um questionário com sete componentes: capacidade atual para o trabalho em comparação com a melhor em toda a vida; capacidade para o trabalho em relação às exigências do trabalho; número atual de doenças diagnosticadas por médicos; estimativa de prejuízo no trabalho em virtude de doenças; licença médica nos últimos 12 meses; prognóstico próprio da capacidade para o trabalho daqui a 2 anos; recursos mentais. O ICT acumulado varia de 7 a 49 pontos e é categorizado da seguinte maneira⁽²¹⁾: ruim (7-27 pontos), moderado (28-36 pontos), bom (37-43 pontos) ou excelente (44-49 pontos). O ICT já foi traduzido para o português,⁽²²⁾ além de apresentar validade de construto satisfatória para uso no Brasil.⁽²³⁾

Análise estatística

A principal variável de desfecho (a pontuação obtida no OHIP-14) foi usada para calcular o poder do teste por meio do pacote MultNonParam para RStudio, versão 1.2.5019 (RStudio, Inc., Boston, MA, EUA). Foi também usado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, conforme descrito anteriormente,⁽²⁴⁾ com técnicas de *bootstrap* (Monte Carlo) para produzir uma estimativa de poder baseada nas funções de distribuição acumulada

empírica dos dados da amostra. Foi realizada uma simulação com três grupos: asma grave ($n = 40$), asma leve a moderada ($n = 35$) e sem asma ($n = 50$). O poder do teste foi calculado em 99%, com valor de $p = 0,01$. As variáveis contínuas estão expressas em forma de médias e desvios-padrão, ao passo que as variáveis categóricas estão expressas em forma de frequências absolutas e relativas. Em 10% da amostra, o nível de concordância interobservadores foi determinado pelo cálculo do coeficiente kappa.⁽²⁵⁾ A consistência interna e a confiabilidade das escalas foram avaliadas pelo coeficiente alfa de Cronbach, cujos valores foram considerados satisfatórios se iguais a 0,70-0,80 e ideais se iguais a 0,80-0,90.⁽²⁶⁾ O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar a normalidade da distribuição. O teste de Kruskal-Wallis foi usado para determinar a magnitude das diferenças entre os três grupos, e o teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar duas amostras independentes. As correlações entre os domínios do OHIP-14 e as pontuações obtidas no PCS e MCS do SF-36v2 foram avaliadas pelo coeficiente de correlação de Pearson.⁽²⁷⁾ Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa IBM SPSS Statistics, versão 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

A média de idade foi de $51,8 \pm 10,8$ anos no grupo com asma grave ($n = 40$), $42,5 \pm 14,2$ anos no grupo com asma leve a moderada ($n = 35$) e $48,2 \pm 12,4$ anos no grupo sem asma ($n = 50$).

Indivíduos do sexo feminino e negros/pardos corresponderam, respectivamente, a 85,0% e 95,0% do grupo com asma grave, 85,7% e 94,3% do grupo com asma leve a moderada e 48,0% e 76,0% do grupo sem asma. Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto à escolaridade ($p > 0,05$) e frequência de escovação ($p > 0,05$). A maioria (90,0%) dos indivíduos do grupo sem asma recebia mais de um salário mínimo; porém, apenas 57,5% daqueles com asma grave e 54,3% daqueles com asma leve a moderada recebiam mais de um salário mínimo (Tabela 1).

As proporções de indivíduos com periodontite e fluxo salivar reduzido foram de 92,5% e 80,0%, respectivamente, no grupo com asma grave, maiores que os 54,3% e 74,3%, respectivamente, no grupo com asma leve a moderada e que os 14,0% e 26,0%, respectivamente, no grupo sem asma. Apenas 45,0% dos indivíduos do grupo com asma grave eram sedentários, em comparação com 97,1% daqueles do grupo com asma leve a moderada e 60,0% daqueles do grupo sem asma. A maior proporção de indivíduos com ICT bom ou excelente (66,0%) foi observada no grupo sem asma, ao passo que a maior proporção de indivíduos com ICT ruim (47,5%) foi observada no grupo com asma grave (Tabela 1). A concordância interobservadores foi substancial ($kappa = 0,68$).

O coeficiente alfa de Cronbach foi $\geq 0,70$ para a pontuação obtida nos domínios do SF-36v2 e para o ICT.

O ICT e a pontuação nos domínios de QVRS e no PCS e MCS do SF-36v2 foram consistentemente menores nos indivíduos com asma grave do que naqueles com asma leve a moderada e sem asma (Tabela 2). Houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto aos domínios capacidade funcional, função física, dor corporal, estado geral de saúde, vitalidade e função emocional do SF-36v2, bem como quanto ao ICT ($p < 0,05$ para todos). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao índice CPO-D. No entanto, a maior média de dentes perdidos foi observada no grupo com asma grave ($p < 0,05$) e a maior média de dentes cariados ($2,5 \pm 2,0$) foi observada no grupo sem asma ($p = 0,03$).

O coeficiente alfa de Cronbach foi de 0,80 para a pontuação no OHIP-14. A média da pontuação em todos os domínios do OHIP-14 foi significativamente menor no grupo com asma grave do que no grupo sem asma (Tabela 3).

Correlações negativas fortes entre a pontuação no PCS e MCS do SF-36v2 e a pontuação no OHIP-14 (melhor QVRSB na presença de pior QVRS) foram observadas apenas no grupo com asma grave (Tabela 4). Os domínios limitação funcional, incapacidade psicológica e incapacidade social do OHIP-14 e a pontuação total no OHIP-14 correlacionaram-se significativamente com a pontuação no PCS. A pontuação no domínio incapacidade psicológica do OHIP-14 e a pontuação total no OHIP-14 apresentaram correlações negativas significativas com a pontuação no MCS.

DISCUSSÃO

Neste estudo transversal, a QVRSB foi pior, o número de dentes perdidos foi maior e o ICT foi menor nos indivíduos com asma do que naqueles sem a doença. Além disso, a QVRSB foi pior, o ICT foi menor e a QVRS foi pior nos indivíduos com asma grave do que naqueles com asma leve a moderada e naqueles sem asma. Correlações negativas entre a pontuação no OHIP-14 e a pontuação no PCS e MCS do SF-36v2 foram observadas apenas no grupo com asma grave, o que ressalta a necessidade de usar instrumentos específicos e gerais para avaliar a QVRSB em indivíduos com asma. Vale notar que todos os instrumentos apresentaram boa consistência interna, com coeficiente alfa de Cronbach $\geq 0,70$. Embora as maiores rendas mensais tenham sido observadas no grupo sem asma, não houve diferenças significativas entre os grupos quanto à escolaridade, frequência de escovação ou número de dentes obturados. Os indivíduos com asma grave apresentaram um número muito maior de dentes perdidos e uma probabilidade muito maior de ter periodontite e fluxo salivar reduzido. O acesso ao tratamento odontológico e à assistência à saúde bucal não minimizou nem evitou tais alterações.

A saliva tem várias funções na cavidade oral, incluindo lubrificação, limpeza mecânica, capacidade de tamponamento, atividade antimicrobiana e reparação tecidual. O fluxo salivar baixo reduz a eficácia dessas

Tabela 1. Características clínicas e demográficas de indivíduos com asma grave, asma leve a moderada e sem asma. Salvador, Brasil, 2017-2019.

Características	AG (n = 40)	Grupos ALM (n = 35)	SA (n = 50)	p*
Sexo, n (%)				< 0,001
Feminino	34 (85,0)	30 (85,7)	24 (48,0)	
Masculino	6 (15,0)	5 (14,3)	26 (42,0)	
Cor da pele, n (%)				< 0,05
Negra	17 (42,5)	16 (45,7)	14 (28,0)	
Branca	2 (5,0)	2 (5,7)	12 (24,0)	
Outra	21 (52,5)	17 (48,6)	24 (48,0)	
Estado civil, n (%)				< 0,001
Solteiro(a)	19 (47,5)	26 (74,3)	15 (30,0)	
Casado(a)/relação estável	21 (52,1)	9 (25,7)	35 (70,0)	
Escolaridade, n (%)				NS
< 9 anos	9 (22,5)	4 (11,4)	12 (24,0)	
9-12 anos	28 (70,0)	27 (77,1)	31 (62,0)	
> 12 anos	3 (7,5)	4 (11,4)	7 (14,0)	
Renda familiar, n (%)				< 0,001
< salário mínimo†	17 (42,5)	16 (45,7)	5 (10,0)	
≥ salário mínimo†	23 (57,5)	19 (54,3)	45 (90,0)	
Tabagismo, n (%)				NS
Fumante	0 (0,0)	1 (2,9)	2 (4,0)	
Ex-fumante	15 (37,5)	6 (17,1)	19 (38,0)	
Consumo de álcool, n (%)				< 0,001
Alcoólatra	13 (32,5)	18 (51,4)	3 (6,0)	
Ex-alcoólatra	7 (17,5)	6 (17,1)	31 (62,0)	
Atividade física, n (%)				< 0,05
Sedentarismo	18 (45,0)	27 (77,1)	30 (60,0)	
Atividade regular	22 (55,0)	8 (22,9)	20 (40,0)	
Índice de Capacidade para o Trabalho, n (%)				< 0,001
Ruim	19 (47,5)	8 (22,9)	5 (10,0)	
Moderado	18 (45,0)	26 (74,3)	12 (24,0)	
Bom/Excelente	3 (7,5)	1 (2,9)	33 (66,0)	
Frequência de escovação, n (%)				NS
≤ 2 vezes por dia	19 (47,5)	20 (57,1)	25 (50,0)	
> 2 vezes por dia	21 (52,5)	15 (42,9)	25 (50,0)	
Uso do fio dental, n (%)	19 (47,5)	17 (48,6)	18 (36,0)	NS
Fluxo salivar, n (%)				< 0,001
Normal	8 (20,0)	9 (25,7)	37 (74,0)	
Reduzido	32 (80,0)	26 (74,3)	13 (26,0)	
Doença periodontal, n (%)				< 0,001
Gengivite	2 (5,0)	9 (25,7)	15 (30,0)	
Periodontite	37 (92,5)	19 (54,3)	7 (14,0)	
Hipertensão, n (%)	21 (52,5)	6 (17,1)	7 (14,0)	< 0,001
Diabetes, n (%)	3 (7,5)	1 (2,9)	2 (4,0)	NS

AG: asma grave; ALM: asma leve a moderada; SA: sem asma; e NS: não significativa. *Teste do qui-quadrado de Pearson. †Salário mínimo nacional = 241 dólares estadunidenses/mês.

funções⁽²⁸⁾ e pode, portanto, ser considerado um possível mediador da pior QVRSB em indivíduos com asma. No presente estudo, 80,0% dos indivíduos com asma grave e 74,3% daqueles com asma leve a moderada apresentaram redução do fluxo salivar, o que pode contribuir para o surgimento de doença periodontal e perda dentária. O monitoramento do fluxo

salivar ajuda a prevenir problemas de saúde bucal e preservar a QVRSB em pacientes com asma. Em um estudo anterior, observou-se uma relação entre fluxo salivar reduzido e doença periodontal e baixa QVRS em pacientes com outras doenças sistêmicas.⁽²⁹⁾ No presente estudo também se observou uma relação entre baixa QVRSB e baixa QVRS em indivíduos com

Tabela 2. Saúde bucal, qualidade de vida relacionada à saúde geral e capacidade para o trabalho em indivíduos com asma grave, asma leve a moderada e sem asma. Salvador, Brasil, 2017-2019.

Variáveis	Coeficiente alfa de Cronbach	Grupos			Global*	p		
		AG (n = 40) Média ± dp	ALM (n = 35) Média ± dp	SA (n = 50) Média ± dp		AG vs. ALM†	ALM vs. SA†	AG vs. SA†
Dentes cariados	-	1,4 ± 2,0	1,3 ± 1,5	2,5 ± 2,0	0,003	0,755	0,006	< 0,05
Dentes perdidos	-	7,9 ± 7,2	5,0 ± 6,2	4,9 ± 2,6	0,031	0,017	0,134	NS
Dentes obturados	-	4,2 ± 3,7	4,0 ± 4,0	4,7 ± 4,0	0,632	0,781	0,319	NS
Índice CPO-D	-	13,5 ± 6,5	10,3 ± 6,9	12,0 ± 5,1	0,119	0,059	0,137	NS
Pontuação no OHIP-14	0,8	11,0 ± 10,5	6,2 ± 7,4	1,4 ± 2,6	0,001	0,013	0,003	< 0,001
Pontuação nos domínios do SF-36v2								
Capacidade funcional	0,9	41,5 ± 9,7	47,6 ± 8,6	51,5 ± 7,2	0,001	0,005	0,011	< 0,001
Função física	0,9	46,1 ± 10,5	52,3 ± 5,3	48,6 ± 9,1	0,020	0,012	0,016	NS
Dor corporal	0,8	42,6 ± 13,7	46,0 ± 12,0	53,3 ± 9,3	0,001	0,185	0,001	< 0,001
Estado geral de saúde	0,7	42,8 ± 8,1	50,0 ± 8,3	50,6 ± 8,2	0,001	0,001	0,491	< 0,001
Vitalidade	0,7	47,0 ± 12,7	52,0 ± 10,1	55,3 ± 6,0	0,006	0,232	0,064	< 0,05
Aspectos sociais	0,7	45,9 ± 13,0	50,5 ± 7,9	50,3 ± 7,9	0,101	0,229	0,024	NS
Função emocional	0,9	42,8 ± 15,1	50,01 ± 9,4	45,2 ± 11,2	0,028	0,110	0,006	NS
Saúde mental	0,8	44,1 ± 14,4	48,6 ± 12,2	50,5 ± 6,2	0,180	0,181	0,661	NS
Pontuação nos resumos dos componentes do SF-36v2								
PCS	-	43,5 ± 7,9	48,8 ± 7,0	52,3 ± 7,1	0,001	0,004	0,055	< 0,001
MCS	-	45,7 ± 13,8	50,6 ± 10,3	49,0 ± 5,4	0,224	0,265	0,061	NS
Índice de Capacidade para o Trabalho	0,8	26,3 ± 8,1	30,9 ± 4,2	38,0 ± 37,5	0,001	0,022	0,016	< 0,001

AG: asma grave; ALM: asma leve a moderada; SA: sem asma; NS: não significante; CPO-D: dentes cariados, perdidos e obturados; OHIP-14: 14-item Oral Health Impact Profile; SF-36v2: Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey, version 2; PCS: Physical Component Summary (Resumo do Componente Físico); e MCS: Mental Component Summary (Resumo do Componente Mental). *Teste de Kruskal-Wallis. †Teste U de Mann-Whitney.

Tabela 3. Qualidade de vida relacionada à saúde bucal em indivíduos com asma grave, asma leve a moderada e sem asma. Salvador, Brasil, 2017-2019.

Pontuação no OHIP-14	Grupos			Global	p		
	AG (n = 40) Média ± dp	ALM (n = 35) Média ± dp	SA (n = 50) Média ± dp		AG vs. ALM†	ALM vs. SA†	AG vs. SA†
Pontuação total	11,0 ± 10,5	6,2 ± 7,4	1,4 ± 2,6	0,001	0,013	0,003	< 0,001
Pontuação em cada domínio							
Limitação funcional	1,2 ± 2,0	0,3 ± 0,8	0,3 ± 0,6	0,027	0,021	0,529	< 0,05
Dor física	3,0 ± 2,4	2,0 ± 2,5	1,0 ± 1,7	0,001	0,064	0,024	< 0,001
Desconforto psicológico	1,8 ± 2,5	1,9 ± 2,7	0,1 ± 0,4	0,001	0,786	0,001	< 0,001
Incapacidade física	2,1 ± 2,3	0,8 ± 1,5	-	0,001	0,005	0,001	< 0,001
Incapacidade psicológica	2,6 ± 2,3	0,8 ± 1,6	-	0,001	0,020	0,001	< 0,001
Incapacidade social	1,1 ± 0,8	1,0 ± 0,6	0,6 ± 0,5	0,037	0,215	0,008	NS
Desvantagem	0,6 ± 1,6	0,1 ± 0,2	-	0,001	0,020	0,247	< 0,001

AG: asma grave; ALM: asma leve a moderada; SA: sem asma; OHIP-14: 14-item Oral Health Impact Profile; e NS: não significante. *Teste de Kruskal-Wallis. †Teste U de Mann-Whitney.

asma grave. No entanto, para confirmar essa correlação, são necessários mais estudos, nos quais se analisem as características latentes dos construtos avaliados do SF-36v2 e do OHIP-14.⁽³⁰⁾

A relação entre infecção periodontal e doenças sistêmicas, tais como doenças do aparelho respiratório, tem sido investigada nas últimas décadas. No entanto, pelo que sabemos, nenhum estudo investigou o impacto da doença periodontal na QVRSB de indivíduos com

asma. Alguns estudos sugeriram que existe uma forte associação positiva entre a periodontite e a gravidade da asma.^(11,31) No entanto, ainda não há evidências de uma relação de causa e efeito; nem mesmo se sabe se tal associação seria bidirecional. Além disso, esses estudos não avaliaram a QVRSB.

Pelo que sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar a QVRSB, perfis de saúde bucal e a capacidade para o trabalho em indivíduos com asma. Quando foram

Tabela 4. Coeficientes de correlação de Pearson referentes às relações entre os escores de qualidade de vida relacionada à saúde bucal e qualidade de vida relacionada à saúde geral em indivíduos com asma grave, asma leve a moderada e sem asma. Salvador, Brasil, 2017-2019.

Pontuação no OHIP-14	Grupos					
	AG (n = 40)		ALM (n = 35)		SA (n = 50)	
	Pontuação nos resumos dos componentes do SF-36v2		Pontuação nos resumos dos componentes do SF-36v2		Pontuação nos resumos dos componentes do SF-36v2	
	PCS	MCS	PCS	MCS	PCS	MCS
Pontuação em cada domínio						
Limitação funcional	-0,438*	-0,294	0,208	-0,243	-0,082	0,104
Dor física	-0,183	-0,108	-0,193	-0,256	-0,250	0,010
Desconforto psicológico	-0,298	-0,198	-0,022	-0,110	0,153	0,081
Incapacidade física	-0,265	0,013	0,083	-0,254	0,000	0,000
Incapacidade psicológica	-0,351†	-0,360†	-0,296	-0,123	0,000	0,000
Incapacidade social	-0,331†	-0,169	-0,339	-0,152	0,003	-0,054
Desvantagem	-0,033	0,077	-0,082	0,129	0,000	0,000
Pontuação total	-0,400*	-0,318†	-0,178	-0,219	-0,200	0,082

AG: asma grave; ALM: asma leve a moderada; SA: sem asma; SF-36v2: *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey, version 2* (medida de qualidade de vida relacionada à saúde geral); OHIP-14: *14-item Oral Health Impact Profile* (medida de qualidade de vida relacionada à saúde bucal); PCS: *Physical Component Summary* (Resumo do Componente Físico); e MCS: *Mental Component Summary* (Resumo do Componente Mental).

*Correlação significativa quando = 0,01 (bicaudal). †Coeficiente de correlação de Pearson significativo quando = 0,05 (bicaudal).

considerados a QVRS, a saúde bucal e o ICT, os indivíduos com asma grave apresentaram pontuação normalizada mais baixa em todos os domínios do SF-36v2, ICT mais baixo e QVRSB pior do que aqueles com asma leve a moderada e aqueles sem asma. Em um estudo com pacientes com hepatopatias crônicas,⁽²⁹⁾ a má saúde bucal também apresentou relação com baixa QVRS e baixa capacidade para o trabalho.

No presente estudo, foram usados vários questionários para compreender e avaliar o efeito da má saúde bucal na QVRSB e funcionalidade de indivíduos com asma. Uma análise psicométrica da versão em português do OHIP-14 sugeriu que o instrumento é unidimensional e que a pontuação total reflete mais precisamente a QVRSB dos indivíduos do que a pontuação em cada domínio individual.⁽³²⁾ No entanto, no presente estudo, tanto a pontuação obtida nos domínios do OHIP-14 como a pontuação total foram maiores nos pacientes com asma grave, independentemente de a análise ser unidimensional ou multidimensional.

Análises psicométricas anteriores do SF-36 e do OHIP-14 mostraram correlações significativas entre eles.⁽³⁰⁾ No entanto, nossas análises de correlação mostraram que a pontuação no OHIP-14 correlacionou-se com a pontuação no PCS e MCS do SF-36v2 apenas no grupo com asma grave. Esses achados reforçam a necessidade de assistência odontológica em pacientes com asma grave.

Nosso estudo tem algumas limitações. Por se tratar de um estudo transversal, não foi possível identificar

relações entre exposição e efeito. Além disso, não foi possível recrutar aleatoriamente pacientes com asma na coorte do ProAR. Vale notar que todos os instrumentos usados apresentaram boa confiabilidade. Além disso, nosso estudo foi realizado em um centro de referência para o tratamento da asma e, portanto, é possível que a população reflita as características gerais apenas de pacientes com asma no estado da Bahia. Ainda, nossas conclusões são limitadas pelo fato de que não foram avaliados nem os dados de tratamento (dose total diária ou acumulada de corticosteroides inalatórios) nem os dados funcionais (obtidos a partir de exames como a espirometria). No entanto, pelo que sabemos, este foi o primeiro estudo a investigar as relações entre QVRSB, QVRS e ICT em indivíduos com asma grave.

A asma grave parece estar relacionada com pior saúde bucal, pior QVRSB, menor ICT e menor pontuação nos domínios de QVRS do SF-36v2. Nossos achados reforçam a necessidade de tratamento periodontal em pacientes com asma grave.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

RBO, VAS e LLK: concepção e desenho do estudo; análise dos dados; redação/revisão do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito. AAC, ASM e GPP: redação/revisão do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito. DSI: aprovação da versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket guide for asthma management and prevention. Bethesda: GINA; 2019.
2. Bousquet J, Dahl R, Khaltayev N. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. Eur Respir J. 2007;29(2):233-239. <https://doi.org/>

- org/10.1183/09031936.00138606
3. The Global Asthma Report 2018 [homepage on the Internet]. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network; c2018 [cited 2020 Mar 1]. Asthma in regions: Country Reports from Latin America–Brazil; [about 2 screens]. Available from: <http://www.globalasthmanetwork.org/about/about.php>
4. Cruz AA, Camargos PAM, Bousquet J. As doenças crônicas como problema de saúde pública em países de renda média e baixa. *Gaz Med Bahia*. 2008;78(1):107-109.
5. Morjaria JB, Polosa R. Recommendation for optimal management of severe refractory asthma. *J Asthma Allergy*. 2010;3:43-56. <https://doi.org/10.2147/JAA.S6710>
6. Gomes-Filho IS, Cruz SSD, Trindade SC, Passos-Soares JS, Carvalho-Filho PC, Figueiredo ACMG, Lyrio AO, et al. Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis. *Oral Dis*. 2020;26(2):439-446. <https://doi.org/10.1111/odi.13228>
7. Santos NC, Jamelli SR, Rizzo JA, Sarinho ES. Side adverse effects of inhaled steroids on periodontal health that physician needs to know [Article in Portuguese]. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2007;30(6):220-226.
8. Gueders MM, Foidart JM, Noel A, Cataldo DD. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in the respiratory tract: potential implications in asthma and other lung diseases. *Eur J Pharmacol*. 2006;533(1-3):133-144. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.12.082>
9. Navarro VP, Nelson-Filho P, Silva LA, Freitas AC. The participation of matrix metalloproteinases in the physiopathological processes of the oral cavity [Article in Portuguese]. *Rev Odontol UNESP*. 2006;35(4):233-238.
10. Holgate VT. The role of mast cells and basophils in inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2000;30 Suppl 1:28-32. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00093.x>
11. Gomes-Filho IS, Soledade-Marques KR, Seixas da Cruz S, Passos-Soares JS, Trindade SC, Souza-Machado A, et al. Does periodontal infection have an effect on severe asthma in adults?. *J Periodontol*. 2014;85(6):e179-e187. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130509>
12. Monadi M, Javadian Y, Cheraghi M, Heidari B, Amiri M. Impact of treatment with inhaled corticosteroids on bone mineral density of patients with asthma: related with age. *Osteoporos Int*. 2015;26(7):2013-2018. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3089-y>
13. Cruz AA, Riley JH, Bansal AT, Ponte EV, Souza-Machado A, Almeida PCA et al. Asthma similarities across ProAR (Brazil) and U-BIOPRED (Europe) adult cohorts of contrasting locations, ethnicity and socioeconomic status. *Respir Med*. 2020;161:105817. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.105817>
14. Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2020 Mar 1]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2012. [Adobe Acrobat document, 128p.]. Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf
15. Organização Mundial da Saúde. Levantamentos básicos em saúde bucal. 4th ed. São Paulo: Santos; 1999.
16. Leroy R, Eaton KA, Savage A. Methodological issues in epidemiological studies of periodontitis—how can it be improved? *BMC Oral Health*. 2010;10:8. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-10-8>
17. Krasse B. *Caries Risk: A Practical Guide for Assessment and Control*. Chicago: Quintessence; 1985.
18. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1997;25(4):284-290. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1997.tb00941.x>
19. Lins-Kusterer L, Valdelamar J, Aguiar CVN, Menezes MS, Netto EM, Brites C. Validity and reliability of the 36-Item Short Form Health Survey questionnaire version 2 among people living with HIV in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2019;23(5):313-321. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.08.001>
20. Ilmarinen J. The Work Ability Index (WAI). *Occup Med*. 2007;57(2):160. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqm008>
21. Gould R, Ilmarinen J, Järvisalo J, Koskinen S. Dimensions of work ability. Results of the health 2000 survey. Vaasa: Finnish Centre for Pensions; 2008.
22. Tuomi K, Ilmarinen J, Jahkola A, Katajarinne L, Tulkki A. *Índice de capacidade para o trabalho*. São Carlos: Ed UFSCar; 2005.
23. Martinez MC, Latorre Mdo R, Fischer FM. Validity and reliability of the Brazilian version of the Work Ability Index questionnaire. *Rev Saude Publica*. 2009;43(3):525-532. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102009005000017>
24. Mahoney M, Magel R. Estimation of the Power of the Kruskal-Wallis Test. *Biom J*. 1996;38(5):613-630. <https://doi.org/10.1002/bimj.4710380510>
25. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174. <https://doi.org/10.2307/2529310>
26. Streiner DL. Starting at the beginning: an introduction to coefficient alpha and internal consistency. *J Pers Assess*. 2003;80(1):99-103. https://doi.org/10.1207/S15327752JPA8001_18
27. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: Wiley; 2000. <https://doi.org/10.1002/0471722146>
28. Acevedo AC. Saliva and oral health. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2010;56(1):2. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000100001>
29. Aguiar I, Lins-Kusterer L, Lins LS, Paraná R, Bastos J, Carvalho FM. Quality of life, work ability and oral health among patients with chronic liver diseases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24(3):e392-e397. <https://doi.org/10.4317/medoral.22918>
30. Zucoloto ML, Maroco J, Campos JA. Impact of oral health on health-related quality of life: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2016;16(1):55. <https://doi.org/10.1186/s12903-016-0211-2>
31. Soledade-Marques KR, Gomes-Filho IS, da Cruz SS, Passos-Soares JS, Trindade SC, Cerqueira EMM, et al. Association between periodontitis and severe asthma in adults: A case-control study. *Oral Dis*. 2018;24(3):442-448. <https://doi.org/10.1111/odi.12737>
32. Santos CM, Oliveira BH, Nadanovsky P, Hilgert JB, Celeste RK, Hugo FN. The Oral Health Impact Profile-14: a unidimensional scale?. *Cad Saude Publica*. 2013;29(4):749-757. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2013000800012>



Evolução do tratamento cirúrgico do câncer de pulmão em uma instituição terciária de referência no Brasil, 2011-2018

Mariana Schettini Soares¹, Laura Maria Coltro²,
Pedro Henrique Cunha Leite³, Priscila Berenice Costa¹,
Letícia Leone Lauricella^{1,3}, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes¹,
Ricardo Mingarini Terra^{1,3}

1. Instituto do Coração, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR.
2. Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR.
3. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR.

Recebido: 15 janeiro 2020.
Aprovado: 7 junho 2020.

Trabalho realizado no Instituto do Coração e no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a evolução de dados clínicos e epidemiológicos, assim como dados sobre diagnóstico, estadiamento, tratamento e sobrevida em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico curativo de câncer de pulmão em uma instituição terciária na cidade de São Paulo (SP). **Métodos:** Estudo retrospectivo baseado nos casos inseridos no banco de dados da *International Association for the Study of Lung Cancer* submetidos à cirurgia curativa entre janeiro de 2011 e abril de 2018. Determinamos a sobrevida global e livre de doença em 36 meses e comparamos os dados em dois períodos (2011-2014 e 2015-2018). **Resultados:** Comparando-se os dois períodos (N = 437 casos), houve uma tendência de aumento no número de pacientes do sexo feminino, ex-tabagistas (44,09% vs. 53,59%), com diagnóstico de adenocarcinoma (52,21% vs. 59,72%) e em estágio patológico mais precoce, assim como queda da mortalidade em 30 dias (4,05% vs. 2,39%). Houve aumento significativo de casos em estágio clínico mais precoce (p = 0,002) e diagnosticados incidentalmente (p = 0,003). A lobectomia foi a principal técnica cirúrgica; entretanto, houve aumento de segmentectomias (2,67% vs. 7,11%; p = 0,026). As sobrevidas global e livre de doença foram de 79,4% (IC95%: 74,0-83,9%) e 75,1% (IC95%: 69,1-80,1%), respectivamente. Houve perda de significância estatística na sobrevida global entre os períodos quando ajustada por estadiamento patológico, o único fator a impactar a sobrevida (*log-rank*: p = 0,038 para p = 0,079). **Conclusões:** A evolução clínica e epidemiológica apresentada neste estudo corrobora tendências mundiais. A diminuição da mortalidade em 30 dias provavelmente ocorreu devido a melhor seleção de pacientes e melhora da técnica cirúrgica.

Descritores: Neoplasias pulmonares/cirurgia; Neoplasias pulmonares/epidemiologia; Neoplasias pulmonares/terapia; Análise de Sobrevida; Cirurgia torácica; Cirurgia torácica videoassistida.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão evoluiu de um tipo de neoplasia considerada rara no início do século XX⁽¹⁾ para uma das malignidades mais incidentes no mundo atual, sendo estimados mais de 2 milhões de novos casos em 2018 (11,6% do total). A alta letalidade da doença reforça sua importância na medida em que foram estimados 1,8 milhão de óbitos relacionados à doença no mesmo período.⁽²⁾

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer estimou em 31.270 o número de novos casos de câncer de pulmão em 2018 (18.740 homens e 12.530 mulheres). Além disso, esse é o segundo tipo de câncer de maior incidência em homens e o quarto tipo de câncer de maior incidência em mulheres,⁽³⁾ sendo observado um cenário semelhante na cidade de São Paulo (SP).⁽⁴⁾ Como descrito por Araújo et al.⁽⁵⁾ em uma revisão sobre o câncer de pulmão no Brasil, a taxa de sobrevida em 5 anos padronizada pela idade

no país é de 18%, compatível com as taxas globais, que variam de 10% a 20%.⁽⁶⁾

Alguns aspectos da realidade brasileira dificultam a aplicação de achados de estudos americanos e europeus sobre câncer de pulmão aos nossos pacientes. As desigualdades de acesso a exames e tratamento entre a medicina pública e privada no Brasil,⁽⁵⁾ assim como a elevada incidência de doenças granulomatosas,⁽⁷⁾ impactam nossos resultados. Temos na literatura nacional estimativas de incidência e mortalidade de câncer de pulmão realizadas pelo Instituto Nacional do Câncer; entretanto, é escassa a descrição de outros dados clínicos, assim como de resultados efetivamente obtidos quanto a mortalidade e sobrevida. Muitos dos estudos publicados são antigos, unicêntricos, com dados restritos a histologia, estadiamento, tipo de tratamento e sobrevida,⁽⁸⁻¹³⁾ sem um enfoque em pacientes com câncer de pulmão tratados cirurgicamente.

Endereço para correspondência:

Ricardo Mingarini Terra. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Bloco 2, 2º andar, Sala 9, Cerqueira Cesar, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2661-5708. E-mail: rmtterra@uol.com.br
Apoio financeiro: Nenhum

O objetivo do presente estudo foi avaliar evolutivamente (de 2011 a 2018) dados clínicos e epidemiológicos brasileiros relativos a pacientes com câncer de pulmão tratados cirurgicamente com intenção curativa em uma instituição terciária de referência no estado de São Paulo. Dados relativos ao tratamento e à sobrevida pós-operatória também foram avaliados.

MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo unicêntrico baseado em um banco de dados institucional. O serviço de cirurgia torácica de nossa instituição, além de possuir uma base de dados interna, participa ativamente de bancos de dados de relevância regional — como o Registro Paulista de Câncer de Pulmão — e internacional — como o banco de dados da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica associada ao da *European Society of Thoracic Surgeons* e o banco de dados da *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), o qual é hospedado em uma plataforma internacional on-line, sendo que diversas especialidades participam voluntariamente nele, onde são coletados dados referentes às características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com câncer de pulmão, assim como dados relativos a diagnóstico, estadiamento clínico e patológico, tratamentos realizados e sobrevida. Utilizando-se das informações coletadas em diversos países, são avaliados o valor prognóstico dos fatores já utilizados na classificação TNM e o potencial uso de novos elementos que possam ser futuramente inseridos no estadiamento. Somos o único hospital brasileiro a colaborar com essa base de dados,⁽¹⁴⁾ permitindo que haja uma maior representatividade da população brasileira e latino-americana nos estudos mundiais que determinem eventuais mudanças periódicas no estadiamento da neoplasia pulmonar.

Em nossa instituição os dados são inseridos por médicos e enfermeiros do serviço de cirurgia torácica e são submetidos à auditoria constante por uma coordenadora experiente, com publicações na área de qualidade de dados.^(15,16) A plataforma de dados nos permite somente a inserção de dados estruturados e apresenta mecanismos de segurança que aumentam a acurácia e a consistência das informações inseridas, garantindo maior qualidade dos dados coletados.

No presente estudo, utilizamos os dados de pacientes inseridos na base de dados da IASLC e que foram submetidos à ressecção cirúrgica curativa para o câncer de pulmão entre janeiro de 2011 e abril de 2018. O seguimento dos pacientes foi realizado até dezembro de 2018. Pacientes sem exame anatomopatológico definitivo comprovando o diagnóstico foram excluídos. Cada inclusão no banco de dados corresponde a uma neoplasia pulmonar ressecada, podendo o mesmo paciente ser incluído mais de uma vez caso tenha apresentado mais de um câncer de pulmão.

Analisamos inicialmente a qualidade dos dados através de métricas consolidadas na auditoria indireta, sendo elas completude, acurácia e consistência.

Foram critérios para avaliação de consistência idade ao diagnóstico menor que 10 ou maior que 100 anos; data do diagnóstico maior que a data do último contato (informação essa que impacta diretamente o cálculo de sobrevida); e presença de estadiamento T3 ou T4 e N1, N2 ou N3 em pacientes classificados com estágio clínico ou patológico I. Os critérios de estadiamento foram adotados para avaliar a consistência dos dados que dependem diretamente do registrador, já que na plataforma são inseridos apenas os dados básicos usados para a determinação do estadiamento TNM, sendo o cálculo do estadiamento realizado manualmente. Consideramos uma proporção mínima de 80% como padrão de qualidade, conforme realizado pela *European Society of Thoracic Surgeons*⁽¹⁷⁾ na auditoria de seu banco de dados.

Avaliamos variáveis demográficas — sexo, idade na cirurgia, tabagismo, comorbidades e escala de *performance status* do ECOG — modo de detecção do tumor, tipo histológico, estadiamento clínico e patológico conforme a oitava edição da *Lung Cancer Stage Classification*,⁽¹⁸⁾ tipo de ressecção cirúrgica, mortalidade em 30 dias e realização de quimioterapia e/ou radioterapia. Para determinar quais variáveis impactaram a sobrevida realizamos a regressão de Cox avaliando tipo histológico, período da cirurgia (ver abaixo) e estadiamento patológico. Utilizando as informações de desfecho no último contato, determinamos a sobrevida global e a sobrevida livre de doença em 36 meses. Foram incluídos na análise apenas os pacientes operados até dezembro de 2015. Posteriormente, dividimos os casos de neoplasias ressecadas em dois períodos, de acordo com a data da cirurgia: de 2011 a 2014 e de 2015 a 2018. Comparamos os mesmos dados citados anteriormente, visando observar se houve diferenças nas variáveis analisadas ao longo do tempo. Comparamos a sobrevida nos dois períodos, corrigida ou não por estadiamento patológico.

As variáveis categóricas foram comparadas através do teste do qui-quadrado de Pearson. Para a variável numérica contínua (idade) testou-se a normalidade da amostra com o teste de Shapiro-Wilk, sendo posteriormente realizada a análise comparativa através do teste de Mann-Whitney por se tratar de uma amostra não normal. Foi considerado significativo um valor de $p < 0,05$. A partir dos dados de seguimento pós-operatório, foram calculadas a sobrevida global e a sobrevida livre de doença em 36 meses relativas a todo o período e aos dois períodos para sua comparação através do método de Kaplan-Meier e do teste de *log-rank*. Utilizamos o pacote estatístico Stata, versão 13 (Stata Corp, College Station, TX, EUA).

O presente estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (no. 88741718.3.0000.0065). Não foi necessária a utilização de termo de consentimento informado por se tratar de um estudo retrospectivo baseado em informações de prontuários inseridas no banco de dados.

RESULTADOS

Entre janeiro de 2011 e abril de 2018, houve 442 casos de neoplasia de pulmão submetidos à cirurgia e posteriormente inseridos no banco de dados da IASLC. Foram excluídos 5 casos por indisponibilidade de resultado anatomopatológico no prontuário. Após as exclusões, foram analisados 437 casos de neoplasia envolvendo 431 pacientes.

Avaliamos inicialmente a qualidade dos dados inseridos no banco de dados para determinar a viabilidade de sua análise no presente estudo (Tabela 1). Nenhuma variável foi excluída por falta de qualidade já que todas as categorias estudadas apresentaram mais de 90% de completude e 100% de acurácia. Considerando os critérios de consistência, todas as variáveis atingiram 100%.

Na avaliação das variáveis, observamos um maior número de casos em mulheres (52,67%) e em pacientes com história de tabagismo (73,66%, sendo 48,72% ex-tabagistas). A média de idade na cirurgia foi de $63,96 \pm 11,60$ anos. As principais comorbidades observadas foram as cardiovasculares (49,07%) e as respiratórias (31,40%). A mortalidade em 30 dias foi

de 3,25%. Os dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes estão detalhados na Tabela 2.

A maioria dos casos foi diagnosticada de forma incidental (60,14%), e o tipo histológico mais observado foi adenocarcinoma (55,84%). A distribuição por estadiamento clínico e patológico está descrita na Tabela 3, assim como os demais dados sobre as neoplasias. Grande parte dos pacientes realizou PET/TC para o estadiamento da doença oncológica (85,13%; Tabela 3). A lobectomia foi o tipo de ressecção mais realizada (82,61%), e a maioria dos pacientes foi submetida apenas à cirurgia, sem realizar quimioterapia (81,65%) ou radioterapia (96,09%; Tabela 4).

Na análise de sobrevida global e livre de doença em 36 meses, respectivamente, foram avaliados 285 e 263 pacientes, sendo a probabilidade de sobrevida ao final da observação de 79,4% (IC95%: 74,0-83,9%) e 75,1% (IC95%: 69,1-80,1%), respectivamente (Figura 1). Na regressão de Cox constatamos que apenas o estadiamento patológico foi um fator independente associado à sobrevida (Tabela 5).

Após a divisão dos pacientes de acordo com a data da ressecção cirúrgica, o primeiro período envolveu 226

Tabela 1. Controle de qualidade dos dados.

Tipo	Dados faltantes ou inconsistentes, n	Parâmetro de qualidade, %
Completude		
Sexo	0	100,00
Idade	0	100,00
Tabagismo	2	99,54
ECOG	2	99,54
Modo de diagnóstico	3	99,31
Diferenciação	41	90,62
Tipo histológico	0	100,00
Estadiamento clínico	2	99,54
Estadiamento patológico	2	99,54
Ecobroncoscopia	1	99,77
Tipo de ressecção	0	100,00
Tratamento sistêmico	1	99,77
Quimioterapia em estágio avançado	3	99,31
Acurácia sintática		
Sexo	0	100,00
Idade	0	100,00
Tabagismo	0	100,00
ECOG	0	100,00
Modo de diagnóstico	0	100,00
Diferenciação	0	100,00
Tipo histológico	0	100,00
Estadiamento clínico	0	100,00
Estadiamento patológico	0	100,00
Ecobroncoscopia	0	100,00
Tipo de ressecção	0	100,00
Tratamento sistêmico	0	100,00
Quimioterapia em estágio avançado	0	100,00
Consistência		
Idade ao diagnóstico < 10 ou > 110 anos	0	100,00
T3/T4 e estágio clínico	0	100,00
T3/T4 e estágio patológico	0	100,00
N1-N3 e estágio clínico	0	100,00
N1-N3 e estágio patológico	0	100,00
Data do diagnóstico > data do último contato	0	100,00

Tabela 2. Características dos pacientes.^a

Características	Total	Primeiro período (2011-2014)	Segundo período (2015-2018)	p
Sexo				
Masculino	204 (47,33)	108 (48,65)	96 (45,93)	0,573
Feminino	227 (52,67)	114 (51,35)	113 (54,07)	
Total	431 (100,00)	222 (100,00)	208 (100,00)	
Idade na cirurgia, anos	63,96 ± 11,60	63,78 ± 12,46	64,15 ± 10,64	0,778
Tabagismo				
Não tabagista	113 (26,34)	62 (28,18)	51 (24,40)	0,137
Ex-tabagista	209 (48,72)	97 (44,09)	112 (53,59)	
Tabagista	107 (24,94)	61 (27,73)	46 (22,01)	
Total	429 (100,00)	220 (100,00)	209 (100,00)	
ECOG				
0	284 (66,20)	171 (77,73)	113 (54,07)	< 0,001
1	134 (31,24)	44 (20,00)	90 (43,06)	
2	10 (2,33)	4 (1,82)	6 (2,87)	
3	1 (0,23)	1 (0,45)	-	
Total	429 (100,00)	220 (100,00)	209 (100,00)	
Diabetes mellitus	77 (17,91)	37 (16,74)	40 (19,14)	0,517
Total	430 (100,00)	221 (100,00)	209 (100,00)	
Doença renal	14 (3,26)	3 (1,36)	11 (5,26)	0,023
Total	430 (100,00)	221 (100,00)	209 (100,00)	
Doença respiratória	135 (31,40)	65 (29,41)	70 (33,49)	0,362
Total	430 (100,00)	221 (100,00)	209 (100,00)	
Doença cardiovascular	211 (49,07)	95 (42,99)	116 (55,50)	0,009
Total	430 (100,00)	221 (100,00)	209 (100,00)	
Mortalidade em 30 dias	14 (3,25)	9 (4,05)	5 (2,39)	0,331
Total	431 (100,00)	222 (100,00)	209 (100,00)	

^aValores expressos em n (%) ou média ± dp.

ressecções realizadas em 222 pacientes (4 pacientes com duas lesões), e o segundo período compreendeu 211 ressecções realizadas em 209 pacientes (2 pacientes com duas lesões).

Evolutivamente, podemos observar uma maior tendência de casos no sexo feminino, sem significância estatística, e a média de idade foi semelhante nos dois períodos (63,78 anos e 64,15 anos; $p = 0,778$). A proporção de ex-tabagistas aumentou (de 44,09% para 53,59%; $p = 0,137$). Apesar da maior proporção de pacientes com comorbidades no segundo período, a mortalidade foi menor, mas sem significância estatística ($p = 0,331$; Tabela 2).

A forma incidental de diagnóstico foi a mais frequente nos dois períodos estudados (52,47% vs. 68,25%; $p = 0,003$). O adenocarcinoma se manteve como o tipo histológico mais comum, principalmente no período mais recente (de 52,21% para 59,72%; $p = 0,406$), em detrimento do número de casos de carcinoma epidermoide (de 23,89% para 19,91%). No estadiamento clínico observamos uma maior tendência de casos mais precoces no segundo período ($p = 0,002$), assim como no estadiamento patológico ($p = 0,084$; Tabela 3).

Observamos que um menor número de pacientes operados no segundo período foi submetido a estadiamento invasivo do mediastino por ecobroncoscopia (de 64,44% para 28,91%; $p < 0,001$) ou por videomediastinoscopia (de 29,20% para

21,33%; $p = 0,059$). Os exames de estadiamento realizados estão detalhados na Tabela 3.

A lobectomia foi o tipo de ressecção cirúrgica mais realizada nos dois períodos; entretanto, observamos um aumento significativo no número de segmentectomias (de 2,67% para 7,11%; $p = 0,026$). Além disso, houve uma tendência de aumento no número de pacientes submetidos à quimioterapia, principalmente a adjuvante (de 13,78% para 19,91%; $p = 0,145$). Separando-se os pacientes submetidos à quimioterapia em estágio patológico I daqueles nos estágios II-IV (Tabela 4), constatamos que esse aumento foi mais marcante naqueles em estágios mais avançados, sendo que o tratamento adjuvante quase dobrou no período mais recente. Os dados relativos aos tratamentos realizados estão descritos na Tabela 4.

Através do teste de *log-rank*, a diferença de sobrevida entre os dois períodos ($p = 0,038$) perdeu sua significância estatística quando ajustada pelo estadiamento patológico ($p = 0,079$; Figura 1).

DISCUSSÃO

Após a auditoria indireta, que confirmou a boa qualidade dos dados, constatamos que as características clínicas e demográficas dos pacientes continuaram similares às de estudos brasileiros mais recentemente publicados,^(5,10,11) exceto por uma sobrevida tanto global quanto livre de doença em 36 meses acima de 75%. Esse último fato provavelmente deve-se às

Tabela 3. Características das neoplasias e exames/procedimentos para estadiamento.^a

Características	Total	Primeiro período (2011-2014)	Segundo período (2015-2018)	p
Modo de diagnóstico				
Incidental	261 (60,14)	117 (52,47)	144 (68,25)	0,003
Sintomas	169 (38,94)	104 (46,64)	65 (30,81)	
Screening	4 (0,92)	2 (0,90)	2 (0,95)	
Total	434 (100,00)	223 (100,00)	211 (100,00)	
Diferenciação				
Boa	87 (21,97)	52 (27,66)	35 (16,83)	0,003
Moderada	195 (49,24)	95 (50,53)	100 (48,08)	
Pouca	114 (28,79)	41 (21,81)	73 (35,10)	
Total	396 (100,00)	188 (100,00)	208 (100,00)	
Tipo histológico				
Adenocarcinoma	244 (55,84)	118 (52,21)	126 (59,72)	0,406
Epidermoide	96 (21,97)	54 (23,89)	42 (19,91)	
Carcinoide	62 (14,19)	33 (14,60)	29 (13,74)	
Outros	35 (8,01)	21 (9,29)	14 (6,63)	
Total	437 (100,00)	226 (100,00)	211 (100,00)	
Estadiamento clínico				
IA1	20 (4,60)	6 (2,68)	14 (6,64)	0,002
IA2	107 (24,60)	41 (18,30)	66 (31,28)	
IA3	67 (15,40)	37 (16,52)	30 (14,22)	
IB	70 (16,09)	40 (17,86)	30 (14,22)	
IIA	36 (8,28)	14 (6,25)	22 (10,43)	
IIB	64 (14,71)	38 (16,96)	26 (12,32)	
IIIA	53 (12,18)	35 (15,63)	18 (8,53)	
IIIB	7 (1,61)	6 (2,68)	1 (0,47)	
IIIC	3 (0,69)	3 (1,34)	0 (0,0)	
IVA	5 (1,15)	2 (0,89)	3 (1,42)	
IVB	3 (0,69)	2 (0,89)	1 (0,47)	
Total	435 (100,00)	224 (100,00)	211 (100,00)	
Estadiamento patológico				
0	3 (0,69)	1 (0,45)	2 (0,95)	0,084
IA1	29 (6,67)	11 (4,91)	18 (8,53)	
IA2	80 (18,39)	33 (14,73)	47 (22,27)	
IA3	57 (13,10)	34 (15,18)	23 (10,90)	
IB	68 (15,63)	38 (16,96)	30 (14,22)	
IIA	28 (6,44)	15 (6,70)	13 (6,16)	
IIB	66 (15,17)	33 (14,73)	33 (15,64)	
IIIA	79 (18,16)	48 (21,43)	31 (14,69)	
IIIB	17 (3,91)	7 (3,13)	10 (4,74)	
IIIC	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
IVA	5 (1,15)	2 (0,89)	3 (1,42)	
IVB	3 (0,69)	2 (0,89)	1 (0,47)	
Total	435 (100,00)	224 (100,00)	211 (100,00)	
PET/TC	372 (85,13)	187 (82,74)	185 (87,68)	0,147
Total	437 (100,00)	226 (100,00)	211 (100,00)	
Ecobroncoscopia	206 (47,25)	145 (64,44)	61 (28,91)	< 0,001
Total	436 (100,00)	225 (100,00)	211 (100,00)	
Videomediastinoscopia	111 (25,40)	66 (29,20)	45 (21,33)	0,059
Total	437 (100,00)	226 (100,00)	211 (100,00)	

^aValores expressos em n (%).

características de nosso estudo, que avaliou pacientes curáveis cirurgicamente e, portanto, com doença mais precoce. A semelhança entre as sobrevidas global e livre de doença demonstra a relação direta entre recidiva/progressão e mortalidade.

Ao compararmos os pacientes operados antes e depois de 2015, constatamos tendências já vistas mundialmente, como o aumento da incidência de neoplasia pulmonar em mulheres.^(19,20) O Brasil é o

país com maior tendência mundial de aumento no número de casos novos de câncer de pulmão em mulheres nos últimos 10 anos.⁽²¹⁾ A maior incidência de adenocarcinoma, com redução na de carcinoma epidermoide,⁽²²⁾ também foi observada em nossos pacientes. Essas propensões estão em concordância com outros estudos publicados recentemente sobre o perfil clínico e epidemiológico do câncer de pulmão no Brasil.^(23,24) A queda progressiva da taxa de tabagismo

Tabela 4. Tratamento.^a

Tratamento	Total	Primeiro período (2011-2014)	Segundo período (2015-2018)	p
Cirúrgico				
Tipo de ressecção				
Lobectomia	361 (82,61)	187 (82,74)	174 (82,46)	0,026
Bilobectomia	16 (3,66)	12 (5,31)	4 (1,90)	
Pneumonectomia	31 (7,09)	14 (6,19)	17 (8,06)	
Segmentectomia	21 (4,81)	6 (2,67)	15 (7,11)	
Cunha	6 (1,37)	5 (2,21)	1 (0,47)	
de via aérea	2 (0,46)	2 (0,88)	-	
Total	437 (100,00)	226 (100,00)	211 (100,00)	
Sistêmico				
Não realizou	356 (81,65)	189 (84,00)	167 (79,15)	0,145
Estágios II/III/IV	122 (61,93)	74 (69,81)	48 (52,75)	
Pós-operatório	73 (16,74)	31 (13,78)	42 (19,91)	
Estágios II/III/IV	70 (35,53)	29 (27,36)	41 (45,05)	
Pré-operatório	7 (1,61)	5 (2,22)	2 (0,95)	
Estágios II/III/IV	5 (2,54)	3 (2,83)	2 (2,20)	
Total	436 (100,00)	225 (100,00)	211 (100,00)	
Total	197 (100,00)	106 (100,00)	91 (100,00)	
Radioterápico				
Não realizou	418 (96,09)	217 (96,88)	201 (95,26)	0,081
Pós-operatório	12 (2,76)	3 (1,34)	9 (4,27)	
Pré-operatório	5 (1,15)	4 (1,79)	1 (0,47)	
Total	435 (100,00)	224 (100,00)	211 (100,00)	

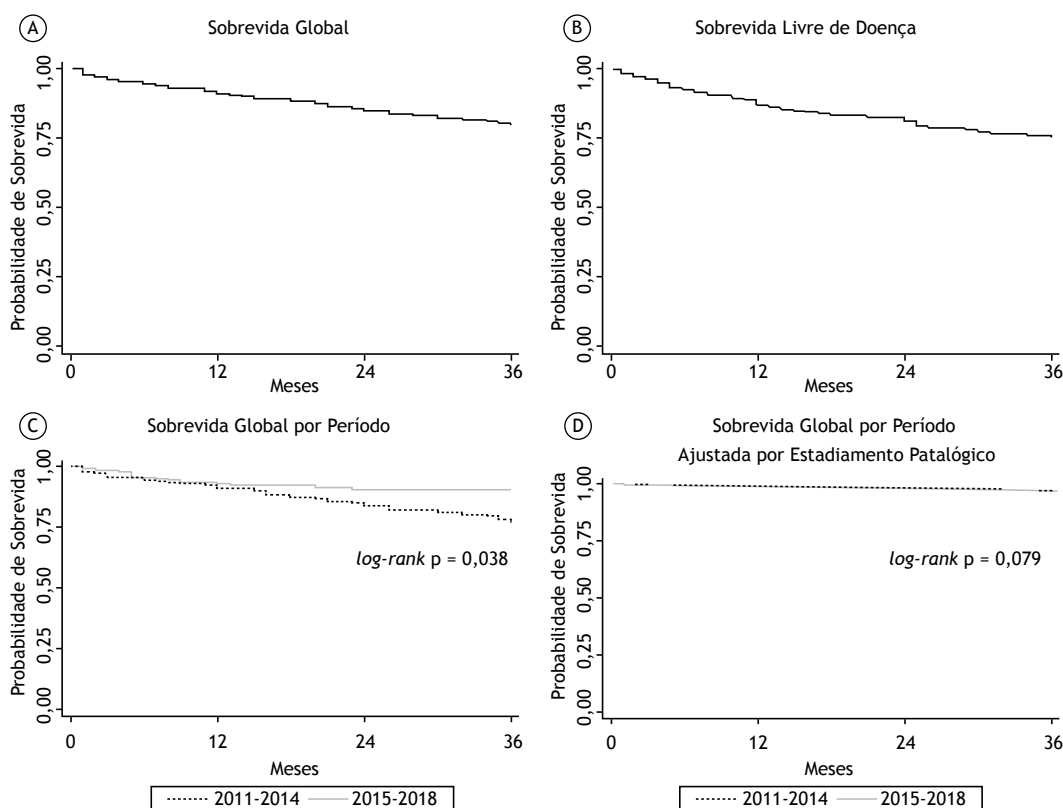
^aValores expressos em n (%).

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier. Curvas de sobrevida global (em A) e de sobrevida livre de doença (em B) em 36 meses de todos os pacientes operados até 2015. Curva de sobrevida global por período (2011-2014 e 2015-2018) não ajustada (em C) e ajustada por estadiamento patológico (em D).

no país⁽²⁵⁾ também foi demonstrada no período mais recente, no qual observamos uma maior proporção de pacientes ex-tabagistas.

Ainda não há um programa de rastreamento de câncer de pulmão estabelecido no Brasil, embora haja estudos demonstrando seu benefício, como o *National*

Tabela 5. Modelo de regressão de Cox para as variáveis que impactaram a sobrevida global (n = 405).

Variáveis	Hazard ratio (IC95%)
Tipo histológico	
Epidermoide	1,06 (0,59-1,92)
Carcinoide	0,15 (0,20-1,08)
Outros	1,33 (0,63-2,82)
Estadiamento patológico	
II	3,83 (1,78-8,26)
III	7,50 (3,74-15,07)
Período	
2015-2018	0,63 (0,35-1,13)

Lung Screening Trial⁽²⁶⁾ e o *Dutch-Belgian Lung Cancer Screening Trial*,⁽²⁷⁾ assim como um estudo realizado no Brasil.⁽²⁸⁾ No presente estudo, menos de 1% dos pacientes foi diagnosticado por rastreamento. Na maioria dos casos, o diagnóstico foi incidental, principalmente nos pacientes operados mais recentemente, ou por sintomatologia, formas que diminuem as chances de diagnóstico precoce com possibilidade de tratamento cirúrgico curativo. O aumento da forma de diagnóstico incidental pode ter ocorrido por dois motivos: ou foram realizados exames de imagem mais frequentemente nos pacientes e a malignidade foi um achado, ou, mais provavelmente, a forma sintomática correspondeu a doenças mais avançadas nas quais o tratamento cirúrgico não está indicado, excluindo o paciente da presente análise.

Quanto ao estadiamento clínico e patológico, é possível constatar uma predominância maior de estádios mais precoces nos pacientes submetidos à ressecção cirúrgica entre 2015 e 2018. Provavelmente os pacientes em estádios mais avançados, ao perderem o benefício do tratamento cirúrgico, foram encaminhados à terapia sistêmica, não estando, portanto, incluídos em nossa análise. Pela regressão de Cox observamos que apenas o estadiamento patológico apresentou um impacto significativo na sobrevida global em nosso estudo, de certa forma, validando o estadiamento em nossa população. Essa variável foi também determinante na diferença de sobrevida global entre os dois períodos analisados, já que, ao ajustarmos as curvas por estadiamento patológico, houve perda da diferença estatística. Dessa forma, demonstra-se que a seleção eficiente de pacientes é o principal fator associado à maior sobrevida observada em 2015-2018. Esse fator está provavelmente também relacionado à queda da mortalidade pós-operatória em 30 dias no segundo período, mesmo em pacientes mais graves, o que está dentro do esperado.⁽²⁹⁾

Outro fator que pode ter contribuído para a queda da mortalidade no período mais recente foi a melhora da técnica cirúrgica através do aumento na proporção de cirurgias minimamente invasivas, principalmente por videotoracoscopia, mas também pela via robótica, essa última iniciada em 2015.^(30,31) A cirurgia mais realizada foi a lobectomia, correspondendo a mais de 80% dos casos nos dois períodos. Entretanto, observamos um aumento significativo da realização de segmentectomias no período mais recente, conforme

tendência da literatura cirúrgica atual que reforça os benefícios de ressecções sublobares, surgindo como opção à lobectomia em pacientes com função pulmonar limitante, doença multifocal⁽³²⁾ ou doença inicial.^(33,34) Há estudos prospectivos em andamento visando comprovar que a sobrevida global é similar entre a ressecção anatômica sublobar e a lobectomia,^(35,36) sendo já comprovada a semelhança de morbidade e mortalidade pós-operatórias entre as duas técnicas.^(36,37) Observamos também em nosso estudo uma redução no número de ressecções em cunha, que apresentam um valor oncológico restrito.^(38,39)

Houve queda no uso de estadiamento mediastinal invasivo por videomediastinoscopia e, principalmente, por ecobroncoscopia, essa última com significância estatística. Podemos atribuir essa queda a uma maior taxa de diagnóstico de acometimento linfonodal mediastinal nos exames de estadiamento, sendo esses pacientes encaminhados ao setor de oncologia para tratamento sistêmico exclusivo após o diagnóstico de doença localmente avançada. Outro fator que pode explicar essa queda é a maior incidência de casos mais precoces que dispensam o estadiamento invasivo do mediastino.⁽⁴⁰⁾

Como vantagem do presente estudo, temos a alta confiabilidade dos dados analisados. O fato de possuímos registradores da área da saúde comprometidos com a assistência e com o banco de dados, além da auditoria constante das informações inseridas, certamente impacta positivamente a qualidade dos dados analisados, tornando os resultados do presente estudo mais fidedignos. Outra vantagem é a utilização de dados que foram efetivamente observados e não apenas estimados, que atualizam a situação do câncer de pulmão no Brasil e acrescentam informações quanto a dados clínicos e epidemiológicos, assim como informações relativas ao estadiamento e ao tratamento realizado.

Por se tratar de uma série de pacientes tratados cirurgicamente, há a limitação na avaliação de pacientes em estágios avançados, que ainda são a maioria no Brasil e que não foram contemplados no presente estudo, influenciando a generalização dos dados. O número total de pacientes também é uma limitação por se tratar de um estudo unicêntrico. Outro potencial viés a ser considerado é o fato de que, na comparação da sobrevida entre os dois períodos, houve um menor tempo de seguimento no segundo período.

Concluimos que o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com câncer de pulmão no Brasil tem seguido tendências já observadas mundialmente. Constatamos também que avanços na seleção de pacientes, priorizando os tumores precoces, na técnica cirúrgica e nos cuidados perioperatórios, como no aumento no número de segmentectomias, levaram a uma menor mortalidade cirúrgica. Esse decréscimo ocorreu apesar do fato de que pacientes mais graves têm sido submetidos a cirurgias com intenção curativa no período mais recente, reforçando os benefícios das mudanças implementadas.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

RMT e PMPF: contribuição substancial quanto ao desenho do estudo; análise e interpretação dos dados; escrita e revisão do manuscrito; e aprovação final do

texto para publicação. MSS, PHCL, PBC, LMC e LLL: participação na inserção de dados dos pacientes no banco de dados da IASLC; obtenção e análise dos dados; e escrita e revisão do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):523-529. <https://doi.org/10.1164/rccm.200504-531OE>
2. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer (IARC) [homepage on the Internet]. Lyon: IARC; c2018 [updated 2018 Dec 12; cited 2019 Mar 1]. New Global Cancer Data: GLOBOCAN. 2018. Available from: <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018-~:text=Geneva%2C%20Switzerland%2C%2012%20September%202018,and%209.6%20million%20cancer%20deaths>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017.
4. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Estimativa de morbidade de câncer no estado de São Paulo: cânceres mais frequentes segundo ano de diagnóstico 2016. São Paulo: FOSP; 2016.
5. Araujo LH, Baldotto C, Castro G Jr, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(1):55-64. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000135>
6. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) [published correction appears in *Lancet*. 2015 Mar 14;385(9972):946]. *Lancet*. 2015;385(9972):977-1010. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)
7. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2018 Dec 2]. Global tuberculosis report 2018. [Adobe Acrobat document, 265p.]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>
8. Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz Junior RL, Defaveri J, Michelin OC, Cataneo AJ. Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. *J Bras Pneumol*. 2008;34(8):595-600. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000800009>
9. Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Vianna AG, et al. Early diagnosis of lung cancer: the great challenge. Epidemiological variables, clinical variables, staging and treatment. *J Bras Pneumol*. 2006;32(3):221-227. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000300008>
10. Cairnes-Lima R, Takahashi TK, Mak MP, Roitberg FS, Teixeira CH, Mesquita CS, et al. Referral of lung cancer patients to specialized clinical oncology care: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo 2010-2011. *J Thorac Oncol*. 2012;7(7):S111.
11. Araujo LH, Baldotto CS, Zukin M, Vieira FM, Victorino AP, Rocha VR, et al. Survival and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer treated in private health care. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(4):1001-1014. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400040017>
12. Westphal FL, Lima LC, Andrade EO, Lima Netto JC, Silva AS, Carvalho BC. Characteristics of patients with lung cancer in the city of Manaus, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(2):157-163. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000200009>
13. Younes RN, Deutsch F, Badra C, Gross J, Haddad F, Deheinzelin D. Non-small cell lung cancer: evaluation of 737 consecutive patients in a single institution. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004;59(3):119-127. <https://doi.org/10.1590/S0041-87812004000300005>
14. Giroux DJ, Van Schil P, Asamura H, Rami-Porta R, Chansky K, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Renewed Call to Participation. *J Thorac Oncol*. 2018;13(6):801-809. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.02.012>
15. Lauricella LL. Análise da qualidade de uma base de dados a partir da implementação do Registro Paulista de Tratamento Cirúrgico de Câncer de Pulmão [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2017. Available from: http://www.incor.usp.br/sites/incor2013/docs/LETICIA_LEONE_LAURICELLA_1.pdf
16. Lauricella LL, Costa PB, Salati M, Pego-Fernandes PM, Terra RM. Measurement of the Inter-Rater Reliability Rate Is Mandatory for Improving the Quality of a Medical Database: Experience with the Paulista Lung Cancer Registry. *J Am Coll Surg*. 2018;226(6):1128-1136. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2018.03.006>
17. Salati M, Brunelli A, Dahan M, Rocco G, Van Raemdonck DE, Varela G. Task-independent metrics to assess the data quality of medical registries using the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) Database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(1):91-98. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.11.004>
18. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017;151(1):193-203. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.010>
19. Cheng TY, Cramb SM, Baade PD, Youlten DR, Nwogu C, Reid ME. The International Epidemiology of Lung Cancer: Latest Trends, Disparities, and Tumor Characteristics. *J Thorac Oncol*. 2016;11(10):1653-1671. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.021>
20. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):605-644. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2011.09.001>
21. Wong MCS, Lao XQ, Ho KF, Goggins WB, Tse SLA. Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status. *Sci Rep*. 2017;7(1):14300. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14513-7>
22. Gabrielson E. Worldwide trends in lung cancer pathology. *Respirology*. 2006;11(5):533-538. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00909.x>
23. Tsukazan MT, Vigo Á, Silva VD, Barrios CH, Rios JO, Pinto JA. Lung cancer: changes in histology, gender, and age over the last 30 years in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2017;43(5):363-367. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000339>
24. Costa GJ, de Mello MJG, Ferreira CG, Bergmann A, Thuler LCS. Increased incidence, morbidity and mortality rates for lung cancer in women in Brazil between 2000 and 2014: An analysis of three types of sources of secondary data. *Lung Cancer*. 2018;125:77-85. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.09.005>
25. Portes LH, Machado CV, Turci SRB, Figueiredo VC, Cavalcante TM, Silva VLDCE. Tobacco Control Policies in Brazil: a 30-year assessment. *Cien Saude Colet*. 2018;23(6):1837-1848. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018236.05202018>
26. The National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
27. The ASCO Post [homepage on the Internet]. Huntington, NY: Harborside [updated 2018 Sep 26; cited 2019 Mar 1]. WCLC 2018: NELSON Study: CT Screening for Early Lung Cancer Reduces Lung Cancer Mortality. Available from: <http://www.ascopost.com/News/59300>
28. dos Santos RS, Franceschini JP, Chate RC, Gheffer MC, Kay F, Trajano ALC, et al. Do Current Lung Cancer Screening Guidelines Apply for Populations With High Prevalence of Granulomatous Disease? Results From the First Brazilian Lung Cancer Screening Trial (BRELTI). *Ann Thorac Surg*. 2016;101(2):481-488. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.07.013>
29. Seder CW, Wright CD, Chang AC, Han JM, McDonald D, Kozower BD. The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database Update on Outcomes and Quality. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(5):1646-1654. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.02.099>
30. Terra RM, Araujo PH, Lauricella LL, Campos JR, Costa HF, Pego-Fernandes PM. Robotic pulmonary lobectomy for lung cancer treatment: program implementation and initial experience. *J Bras Pneumol*. 2016;42(3):185-190. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000212>

31. Terra RM, Bibas BJ, Haddad R, Milanez-de-Campos JR, Nabuco-de-Araujo PHX, Teixeira-Lima CE, et al. Robotic thoracic surgery for non-small cell lung cancer: initial experience in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2019;46(1):e20190003. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190003>
32. Charloux A, Quoix E. Lung segmentectomy: does it offer a real functional benefit over lobectomy?. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146):170079. <https://doi.org/10.1183/16000617.0079-2017>
33. Sagawa M, Oizumi H, Suzuki H, Uramoto H, Usuda K, Sakurada A, et al. A prospective 5-year follow-up study after limited resection for lung cancer with ground-glass opacity. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(4):849-856. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx418>
34. Hennon M, Landreneau RJ. Role of Segmentectomy in Treatment of Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(1):59-63. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5787-5>
35. Nakamura K, Saji H, Nakajima R, Okada M, Asamura H, Shibata T, et al. A phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L). *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40(3):271-274. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyp156>
36. Altorki NK, Wang X, Wigle D, Gu L, Darling G, Ashrafi AS, et al. Perioperative mortality and morbidity after sublobar versus lobar resection for early-stage non-small-cell lung cancer: post-hoc analysis of an international, randomised, phase 3 trial (CALGB/Alliance 140503). *Lancet Respir Med.* 2018;6(12):915-924. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30411-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30411-9)
37. Suzuki K, Saji H, Aokage K, Watanabe S, Okada M, Mizusawa J, et al. Comparison of pulmonary segmentectomy and lobectomy: Safety results of a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(3):895-907. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.03.090>
38. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, et al. Appropriate sublobar resection choice for ground glass opacity-dominant clinical stage IA lung adenocarcinoma: wedge resection or segmentectomy. *Chest.* 2014;145(1):66-71. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1094>
39. Landreneau RJ, Schuchert MJ. Is segmentectomy the future? *J Thorac Dis.* 2019;11(1):308-318. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.12.67>
40. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(5):787-798. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu028>



Características clínicas, laboratoriais e funcionais da sobreposição asma-DPOC em pacientes previamente diagnosticados com DPOC

Ana Paula Adriano Queiroz^{1,2}, Fernanda Rodrigues Fonseca^{1,2},
Alexânia de Rê^{1,2}, Rosemeri Maurici^{1,2,5}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
2. Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
3. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Recebido: 8 maio 2020.

Aprovado: 29 agosto 2020.

Trabalho realizado no Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a frequência de *asthma-COPD overlap* (ACO, sobreposição asma-DPOC) em pacientes com DPOC e comparar, do ponto de vista clínico, laboratorial e funcional, os pacientes com e sem essa sobreposição conforme diferentes critérios diagnósticos. **Métodos:** Os participantes foram submetidos à avaliação com pneumologista, espirometria e exame sanguíneo, sendo orientados a manter o registro do PFE duas vezes ao dia. O diagnóstico de ACO deu-se através dos critérios Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar (PLATINO), *American Thoracic Society* (ATS) *Roundtable* e Espanhol. Foram investigados os históricos de exacerbações e hospitalizações e aplicados os instrumentos *COPD Assessment Test* e escala *Medical Research Council* modificada, utilizados para a classificação de risco e sintomas da GOLD. **Resultados:** Entre os 51 pacientes com DPOC, 14 (27,5%), 8 (12,2%) e 18 (40,0) foram diagnosticados com ACO segundo os critérios PLATINO, ATS *Roundtable* e Espanhol, respectivamente. Pacientes com sobreposição significativamente apresentaram pior CVF pré-broncodilatador ($1,9 \pm 0,4$ L vs. $2,4 \pm 0,7$ L), CVF pós-broncodilatador ($2,1 \pm 0,5$ L vs. $2,5 \pm 0,8$ L) e VEF, pré-broncodilatador ($1,0 \pm 0,3$ L vs. $1,3 \pm 0,5$ L) quando comparados a pacientes com DPOC. Os níveis de IgE foram significativamente mais elevados em pacientes com sobreposição diagnosticados pelo critério Espanhol ($363,7 \pm 525,9$ kU/L vs. $58,2 \pm 81,6$ kU/L). O histórico de asma foi mais frequente em pacientes com a sobreposição ($p < 0,001$ para todos os critérios). **Conclusões:** Nesta amostra, pacientes com ACO relataram asma prévia com maior frequência e possuíam pior função pulmonar quando comparados a pacientes com DPOC. O critério ATS *Roundtable* aparenta ser o mais criterioso em sua definição, enquanto os critérios PLATINO e Espanhol apresentaram maior concordância entre si. **Descritores:** Asma/diagnóstico; Doença pulmonar obstrutiva crônica/diagnóstico; Síndrome de sobreposição da doença pulmonar obstrutiva crônica e asma/diagnóstico.

INTRODUÇÃO

A asma e a DPOC são doenças bem fundamentadas cientificamente e apresentam características particulares, permitindo sua distinção. Entretanto, pode ser difícil alcançar um diagnóstico preciso em pacientes com achados clínicos compatíveis com ambas. Diante disto, GINA e GOLD propuseram o termo *asthma-COPD overlap* (ACO, sobreposição asma-DPOC).^(1,2) Resumidamente, a ACO pode ser descrita como uma condição em pacientes com asma e características de DPOC (especialmente, obstrução ao fluxo aéreo parcialmente reversível) ou uma condição em pacientes com DPOC e características de asma (resposta ao broncodilatador e hiper-responsividade brônquica).⁽³⁾

Estima-se que de 0,9% a 11,1% da população possa ser classificada como tendo ACO.⁽⁴⁾ Contudo, o diagnóstico primário dessa doença ainda é inexistente, e esses pacientes normalmente são encontrados em grupos com

asma ou DPOC.⁽⁵⁾ Partindo desse princípio, estima-se que a prevalência de ACO em um grupo primariamente diagnosticado com DPOC varie de 4,2% a 68,7%. Essa variação justifica-se pela disponibilidade de diversos modelos de critérios para a classificação desse grupo de pacientes.^(4,5)

Dentre os 35 estudos revisados por Uchida et al.,⁽⁴⁾ a maioria definiu ACO como a combinação de asma e DPOC, utilizando fatores como histórico de asma, sintomas de tosse e sibilância, limitação ao fluxo aéreo, hiper-responsividade brônquica e resposta ao uso de broncodilatador. Os estudos, porém, diferem muito em relação às características usadas no diagnóstico e a forma como elas são empregadas.

Muitos dos estudos que buscaram avaliar como se comportam pacientes com ACO constataram que esses indivíduos apresentam sintomas mais graves, maior número de exacerbações e hospitalizações, pior qualidade

Endereço para correspondência:

Ana Paula Adriano Queiroz. Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas, Universidade Federal de Santa Catarina, Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Campus Universitário, Rua Professora Maria Flora Pausewang, s/n, Trindade, CEP 88036-800, Florianópolis, SC, Brasil.

Tel./Fax: 55 48 3234-7711. E-mail: anaqueiroz22@gmail.com

Apoio financeiro: Fernanda Rodrigues Fonseca é bolsista do programa de doutorado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

de vida e pior prognóstico.⁽⁶⁻⁸⁾ Essas características refletem-se em altos custos com saúde para esses sujeitos.⁽⁹⁾

Esses achados podem ser decorrentes da falta de informações concretas que norteiem a escolha terapêutica adequada para cada perfil de paciente. Uma vez que se identifique o comportamento clínico, o tratamento poderá ser personalizado, otimizando os desfechos tanto em relação à performance funcional quanto em relação à qualidade de vida. Diante disso, o presente estudo propôs avaliar a frequência de indivíduos com ACO em uma amostra primariamente diagnosticada com DPOC e comparar, do ponto de vista clínico, laboratorial e funcional, pacientes com ACO e com DPOC.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional e transversal com o objetivo de avaliar a frequência de indivíduos com ACO em uma amostra primariamente diagnosticada com DPOC, e compará-los do ponto de vista clínico, laboratorial e funcional, aninhado ao *Follow-COPD Cohort Study*, em andamento no Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamações das Vias Aéreas do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, localizado em Florianópolis (SC). A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CAAE no. 85662718.5.0000.0121).

A amostra, composta por participantes do *Follow-COPD Cohort Study*, foi selecionada de maneira intencional e não probabilística. Os critérios de inclusão adotados no estudo citado foram os seguintes: diagnóstico de DPOC; tabagismo prévio ou vigente; estabilidade clínica há pelo menos um mês; tratamento médico adequado há no mínimo um mês; e concordância em participar da pesquisa, mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Os critérios de exclusão adotados foram presença de comorbidades oncológicas, cardiovasculares, neurológicas, musculoesqueléticas, reumatológicas ou cognitivas clinicamente significativas e que limitassem a compreensão e a adesão do paciente aos métodos de avaliação propostos.

Os pacientes foram submetidos a uma consulta com pneumologista, em que foram coletados dados sociodemográficos e clínicos. Também se solicitou exame sanguíneo para eosinófilos periféricos e IgE. A solicitação dos exames sanguíneos foi encaminhada a unidades básicas de saúde para sua realização em laboratórios terceirizados, credenciados pelo Sistema Único de Saúde.

O diagnóstico de DPOC foi estabelecido de acordo com os critérios GOLD,⁽²⁾ que correspondem à presença de sintomas (dispneia, tosse crônica e produção de secreção), exposição a fatores de risco e relação $VEF_1/CVF < 0,70$ após o uso de broncodilatador na espirometria, realizada com o espirômetro Koko Sx 1000 (PDS Instrumentation Inc., Louisville, CO, EUA). Também

foram aplicados os instrumentos *COPD Assessment Test* e escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada, os quais, juntamente com o histórico de exacerbações e hospitalizações, foram utilizados para a classificação de risco e sintomas.⁽²⁾

Para o diagnóstico de ACO, foram utilizados três critérios. O primeiro, definido pelo Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar (PLATINO),⁽⁶⁾ classifica DPOC como a relação $VEF_1/CVF < 0,70$ pós-broncodilatador; asma é classificada como o relato de sibilância nos últimos 12 meses e resposta de VEF_1 ou CVF ao broncodilatador (≥ 200 mL e $\geq 12\%$), mas o relato de diagnóstico prévio de asma também pode ser utilizado; e ACO é definido como a combinação dos critérios de DPOC e asma. O segundo critério, estabelecido na conferência da *American Thoracic Society (ATS) Roundtable*,⁽¹⁰⁾ inclui seis características, das quais são exigidas todas as principais e ao menos uma secundária para diagnosticar ACO. As características principais correspondem a limitação permanente ao fluxo aéreo ($VEF_1/CVF < 0,70$ pós-broncodilatador) em pessoas com idade acima de 40 anos, carga tabágica ≥ 10 maços-ano e histórico de asma anterior aos 40 anos de idade ou resposta de VEF_1 ao broncodilatador (> 400 mL). As características secundárias compreendem histórico de atopia ou rinite alérgica, resposta de VEF_1 ao broncodilatador (≥ 200 mL e $\geq 12\%$) em dois momentos distintos e contagem de eosinófilos em sangue periférico ≥ 300 células/mm³. O terceiro critério, estabelecido por Cosio et al.⁽¹¹⁾ e nomeado de critério Espanhol, parte do diagnóstico prévio de DPOC (idade > 40 anos, $VEF_1/CVF < 0,7$ pós-broncodilatador e exposição ao tabaco) e abrange cinco características — duas primárias e três secundárias, das quais são exigidas pelo menos uma primária ou duas secundárias para diagnosticar ACO. As características primárias são história de asma prévia e resposta de VEF_1 ao broncodilatador (≥ 400 mL e $\geq 15\%$), enquanto as secundárias compreendem $IgE > 100$ kU/L, histórico de atopia, resposta de VEF_1 ao broncodilatador (≥ 200 mL e $\geq 12\%$) em dois momentos e contagem de eosinófilos sanguíneos $> 5\%$.

Os pacientes foram orientados a registrar os valores de PFE durante 30 dias nos períodos matutino e noturno por intermédio de um medidor portátil de PFE (Medicate; Dorja, Itu, Brasil). Foram utilizados os maiores valores matutinos e noturnos de 7 dias consecutivos de preenchimento adequado do diário. A variação diária do PFE (ΔPFE) é a diferença entre o maior valor matutino e o maior volume noturno, enquanto o percentual de variação do PFE é calculado dividindo o ΔPFE pelo maior valor diário e multiplicando por 100.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas como médias e desvios-padrão e as variáveis categóricas, como frequências absolutas e relativas. A associação entre as variáveis nominais foi analisada por intermédio do teste do qui-quadrado e a comparação de médias entre os grupos pelo teste t de Student. O coeficiente

kappa foi utilizado para analisar a concordância entre os diferentes critérios de diagnóstico de ACO. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes. Os dados foram analisados por meio do pacote estatístico IBM SPSS Statistics, versão 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Foram analisados todos os 51 pacientes que participaram do *Follow-COPD Cohort Study* no período entre janeiro de 2018 e julho de 2019. Dentre os participantes, 27 (52,9%) eram homens, 27 (52,9%) apresentaram ao menos uma exacerbação da DPOC no último ano, e 6 (11,8%) foram hospitalizados no ano anterior. Demais características da amostra são descritas na Tabela 1.

A limitação ao fluxo aéreo foi classificada como leve (grau 1), em 3 pacientes (5,9%); moderada (grau 2), em 18 (35,3%); grave (grau 3), em 19 (37,3%); e muito grave (grau 4), em 11 (21,6%). Quanto à classificação de risco e sintomas, 13 pacientes (25,0%) foram alocados no grupo A, 17 (33,3%) no grupo B e 21 (41,2%) no grupo D, não havendo nenhum paciente no grupo C.

Todos os 51 participantes foram avaliados pelo critério PLATINO, 49 deles foram avaliados pelo critério ATS *Roundtable*, e apenas 45 foram avaliados pelo critério Espanhol, pois 2 pacientes não apresentaram o exame de eosinófilos e 4 não apresentaram o exame de IgE. Nessa amostra de pacientes com DPOC, a frequência de ACO foi de 27,5% ($n = 14$), 12,2% ($n = 6$) e

40,0% ($n = 18$) conforme os critérios PLATINO, ATS *Roundtable* e Espanhol, respectivamente.

No que diz respeito a características clínicas, pacientes com ACO, independentemente do critério utilizado, relataram asma prévia mais frequentemente que pacientes com DPOC (Tabela 2). Além disso, pacientes com ACO apresentaram resposta ao broncodilatador em dois momentos distintos com maior frequência que pacientes com DPOC. Conforme o critério Espanhol, pacientes com ACO apresentaram elevação de IgE mais frequentemente, além de maiores valores de IgE (Tabela 3) do que pacientes com DPOC.

Já em relação aos achados espirométricos, não houve diferenças entre os grupos quando avaliados pelo critério Espanhol, mas sim quando avaliados pelos critérios PLATINO e ATS *Roundtable*. Usando o critério PLATINO, foram encontradas diferenças entre os grupos nos valores de CVF (em L) pré-broncodilatador e pós-broncodilatador e de VEF₁ (em L) pré-broncodilatador. Utilizando o critério ATS *Roundtable*, também foram encontradas diferenças entre os grupos nos valores de CVF (em L) pré-broncodilatador e de VEF₁ (em L) pré-broncodilatador. A Tabela 4 descreve os achados espirométricos de pacientes com e sem ACO conforme os diferentes critérios.

Ao analisar a concordância entre os três diferentes critérios, encontrou-se que, entre os critérios PLATINO e ATS *Roundtable* e entre os critérios Espanhol e ATS *Roundtable*, houve concordância moderada no que diz respeito ao diagnóstico de pacientes com ACO, enquanto houve concordância forte entre os critérios PLATINO e Espanhol. A Tabela 5 apresenta a análise de concordância entre os diferentes critérios diagnósticos de ACO.

Tabela 1. Características da amostra ($N = 51$).^a

Características	Resultados
Idade, anos	64,1 ± 8,4
IMC, kg/m ²	25,5 ± 5,5
Carga tabágica, anos-maço	47,3 ± 30,4
Eosinófilos, células/mm ³	286,2 ± 431,7
Eosinófilos, %	3,2 ± 2,1
CAT	18 (9-29)
mMRC	2 (1-4)
Função pulmonar	
CVF pré-BD, L	2,2 ± 0,7
CVF pré-BD, % pred	64,3 ± 18,2
VEF ₁ pré-BD, L	1,2 ± 0,5
VEF ₁ pré-BD, % pred	44,5 ± 17,6
VEF ₁ /CVF pré-BD	0,5 ± 0,1
CVF pós-BD, L	2,4 ± 0,7
CVF pós-BD, % pred	67,7 ± 19,2
VEF ₁ pós-BD, L	1,3 ± 0,5
VEF ₁ pós-BD, % pred	47,5 ± 18,3
VEF ₁ /CVF pós-BD	0,5 ± 0,1
Resposta ao BD: CVF, mL	118,6 ± 148,6
Resposta ao BD: VEF ₁ , mL	83,7 ± 94,0

CAT: *COPD Assessment Test*; mMRC: escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada; BD: broncodilatador; e pred: valor predito. ^aValores expressos em média ± dp ou mediana (IIQ).

DISCUSSÃO

No presente estudo, ao aplicar o critério PLATINO em uma coorte de pacientes com DPOC, a frequência de ACO foi de 27,5%. Pacientes com ACO apresentaram pior CVF pré- e pós-broncodilatador e pior VEF₁ pré-broncodilatador quando comparados a pacientes com DPOC. Além disso, o histórico de asma foi mais frequente naqueles com ACO que naqueles com DPOC.

Ao utilizarem o critério PLATINO em pacientes inicialmente diagnosticados com DPOC, Jo et al.⁽⁵⁾ relataram a presença de ACO em 48,3% dos participantes, enquanto nos estudos de Mendy et al.⁽¹²⁾ e Menezes et al.⁽⁶⁾ a frequência de ACO foi de 12,6% e 12,4%, respectivamente. A discrepância entre os estudos pode ser explicada em parte por características metodológicas. Estudos de base populacional,^(6,12) ao incluir sujeitos com e sem problemas respiratórios, podem levar à redução da frequência de ACO em relação a estudos que incluem exclusivamente indivíduos com DPOC. Estudos que incluem apenas pacientes com DPOC,⁽⁵⁾ por sua vez, estão sujeitos ao subdiagnóstico da enfermidade e, dessa forma, tendem a incluir pacientes com mais sintomas e maior limitação ao fluxo aéreo,^(13,14) entre eles, pacientes com ACO.

Tabela 2. Frequência de pacientes com sobreposição asma-DPOC ou DPOC segundo os critérios de diagnóstico utilizados.^a

Características	Critérios					
	PLATINO		ATS <i>Roundtable</i>		Espanhol	
	ACO (n = 14)	DPOC (n = 37)	ACO (n = 6)	DPOC (n = 43)	ACO (n = 18)	DPOC (n = 27)
Sexo masculino	6 (42,9)	21 (56,8)	1 (16,7)	24 (55,8)	10 (55,6)	14 (51,9)
Histórico de asma	12 (85,7)	0 (0,0)**	6 (100,0)	4 (9,3)**	12 (66,7)	0 (0,0)**
Histórico de atopia	8 (57,1)	17 (45,9)	5 (83,3)	20 (46,5)	11 (61,1)	11 (40,7)
Eosinófilos ≥ 300 células/mm ³	2 (20,0)	8 (25,0)	1 (16,7)	9 (20,9)	5 (27,8)	5 (18,5)
IgE > 100 kU/L	5 (41,7)	7 (22,6)	3 (50,0)	9 (20,9)	10 (55,6)	2 (7,4)**
CAT ≥ 10	10 (71,4)	27 (73,0)	6 (100,0)	30 (69,8)	13 (72,2)	19 (70,4)
mMRC ≥ 2	8 (57,1)	20 (54,1)	5 (83,3)	23 (53,5)	9 (50,0)	14 (51,9)
Resposta ao BD: CVF > 350 mL	1 (7,1)	1 (2,7)	0 (0,0)	2 (4,7)	1 (5,6)	1 (3,7)
Resposta ao BD: VEF ₁ > 200 mL e 12%	2 (14,3)	2 (5,4)	0 (0,0)	4 (9,3)	1 (5,6)	3 (11,1)
Resposta ao BD: VEF ₁ > 200 mL e 12% em dois momentos	2 (20)	2 (6,7)	2 (33,3)	2 (4,7)*	2 (11,1)	1 (3,7)
Limitação ao fluxo aéreo						
Leve	0 (0,0)	3 (8,1)	0 (0,0)	3 (7,0)	0 (0,0)	2 (7,4)
Moderada	3 (21,4)	15 (40,5)	1 (16,7)	17 (39,5)	6 (33,3)	10 (37,0)
Grave	6 (42,9)	13 (35,1)	4 (66,7)	15 (34,9)	7 (38,9)	10 (37,0)
Muito grave	5 (35,7)	6 (16,2)	1 (16,7)	8 (18,6)	5 (27,8)	5 (18,5)
Classificação de risco e sintomas						
A	4 (28,6)	9 (24,3)	0 (0,0)	12 (27,9)	5 (27,8)	7 (25,9)
B	4 (28,6)	13 (35,1)	2 (33,3)	14 (32,6)	5 (27,8)	11 (40,7)
D	6 (42,9)	15 (40,5)	4 (66,7)	17 (39,5)	8 (44,4)	9 (33,3)

PLATINO: Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar; ATS: *American Thoracic Society*; ACO: *asthma-COPD overlap* (sobreposição asma-DPOC); CAT: *COPD Assessment Test*; mMRC: escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada; e BD: broncodilatador. ^aValores expressos em n (%). *p < 0,05. **p < 0,01.

Tabela 3. Comparação de características clínicas entre pacientes com sobreposição asma-DPOC e com DPOC segundo os critérios diagnósticos utilizados.^a

Características	Critérios					
	PLATINO		ATS <i>Roundtable</i>		Espanhol	
	ACO (n = 14)	DPOC (n = 37)	ACO (n = 6)	DPOC (n = 14)	ACO (n = 37)	DPOC (n = 6)
Idade, anos	62,1 $\pm$ 9,2	64,9 $\pm$ 8,0	60 $\pm$ 10,8	64,2 $\pm$ 7,8	62,1 $\pm$ 9,6	65,9 $\pm$ 6,3
IMC, kg/m ²	25 $\pm$ 4,5	25,7 $\pm$ 5,8	25,1 $\pm$ 5,9	25,8 $\pm$ 5,5	26,7 $\pm$ 6,3	24,8 $\pm$ 5,2
Carga tabágica, anos-maço	39,5 $\pm$ 27,2	50,2 $\pm$ 31,4	46,9 $\pm$ 35,8	48,0 $\pm$ 30,5	47,6 $\pm$ 33,3	44,1 $\pm$ 26,3
Exacerbação no último ano	1,5 $\pm$ 1,5	1,2 $\pm$ 1,5	2,3 $\pm$ 1,6	1,2 $\pm$ 1,5	1,4 $\pm$ 1,4	1,0 $\pm$ 1,4
Hospitalização no último ano	0,14 $\pm$ 0,4	0,14 $\pm$ 0,4	0,0 $\pm$ 0,0	0,2 $\pm$ 0,4*	0,2 $\pm$ 0,4	0,1 $\pm$ 0,5
Eosinófilos, células/mm ³	200,1 $\pm$ 129,1	315,7 $\pm$ 493,5	187,6 $\pm$ 101,3	299,1 $\pm$ 457,1	281,5 $\pm$ 174,5	293,6 $\pm$ 532,8
Eosinófilos, %	2,9 $\pm$ 2,0	3,3 $\pm$ 2,1	2,6 $\pm$ 1,3	3,3 $\pm$ 2,2	3,8 $\pm$ 2,2	3,0 $\pm$ 2,1
IgE, kU/L	305,05 $\pm$ 601,6	122,3 $\pm$ 182,6	482,3 $\pm$ 916,3	134,8 $\pm$ 195,2	363,7 $\pm$ 525,9	58,2 $\pm$ 81,6*
Variação diária do PFE, L/min	21,7 $\pm$ 12,2	21,6 $\pm$ 13,8	13,9 $\pm$ 8,6	22,7 $\pm$ 13,6	25,1 $\pm$ 12,7	19,6 $\pm$ 13,7
Variação diária do PFE, %	10,4 $\pm$ 7	9,5 $\pm$ 5,0	8,9 $\pm$ 7,7	9,9 $\pm$ 5,4	9,8 $\pm$ 4,9	9,4 $\pm$ 5,9

PLATINO: Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar; ATS: *American Thoracic Society*; e ACO: *asthma-COPD overlap* (sobreposição asma-DPOC). ^aValores expressos em média $\pm$ dp. *p < 0,05.

Do ponto de vista funcional, pacientes com ACO apresentaram pior função pulmonar que pacientes com DPOC, quando classificados pelos critérios PLATINO e *ATS Roundtable*. Esse perfil já foi apresentado em diversos estudos utilizando diferentes critérios de diagnóstico: redução de VEF₁ (valores absolutos e relativos), CVF (valores absolutos e relativos) e relação VEF₁/CVF quando comparados a pacientes

com DPOC,^(6,12,15-17) bem como quando comparados a pacientes asmáticos.^(12,18) Contrariamente, dois estudos utilizando diferentes critérios de diagnóstico, relataram melhor função pulmonar em pacientes com ACO. Kauppi et al.⁽⁷⁾ relataram que a CVF (em % do valor predito) pré-broncodilatador e pós-broncodilatador e o VEF₁ (em % do predito) pós-broncodilatador foram maiores no grupo com ACO quando comparado ao

Tabela 4. Comparação da função pulmonar entre pacientes com sobreposição asma-DPOC e DPOC segundo os critérios diagnósticos utilizados.^a

Características	Critérios					
	PLATINO		ATS Roundtable		Espanhol	
	ACO (n = 14)	DPOC (n = 37)	ACO (n = 6)	DPOC (n = 14)	ACO (n = 37)	DPOC (n = 6)
CVF pré-BD, L	1,9 ± 0,4	2,4 ± 0,7*	1,9 ± 0,4	2,3 ± 0,7*	2,3 ± 0,7	2,2 ± 0,6
CVF pré-BD, % pred	58,2 ± 13,5	66,6 ± 19,4	59,9 ± 17,8	65,2 ± 18,7	63,2 ± 15,8	63,0 ± 18,9
VEF ₁ pré-BD, L	1,0 ± 0,3	1,3 ± 0,5*	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,5*	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,4
VEF ₁ pré-BD, % pred	38,3 ± 12,7	46,8 ± 18,8	40,3 ± 13,8	45,6 ± 18,3	42,7 ± 14,5	43,9 ± 18,0
VEF ₁ /CVF pré-BD	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1
CVF pós-BD, L	2,1 ± 0,5	2,5 ± 0,8*	2,0 ± 0,4	2,4 ± 0,7	2,4 ± 0,8	2,3 ± 0,6
CVF pós-BD, % pred	62,1 ± 16,4	69,9 ± 20,0	63,8 ± 19,1	68,6 ± 19,7	66,3 ± 17,6	66,7 ± 19,6
VEF ₁ pós-BD, L	1,1 ± 0,4	1,3 ± 0,5	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,5	1,2 ± 0,4
VEF ₁ pós-BD, % pred	42,0 ± 15,7	49,6 ± 18,9	43,9 ± 14,6	48,9 ± 18,8	45,6 ± 16,2	47,3 ± 18,5
VEF ₁ /CVF pós-BD	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1
Resposta ao BD: CVF, mL	132,9 ± 158,9	113,2 ± 146,4	136,7 ± 108,2	119,1 ± 153,8	113,3 ± 140,8	123,3 ± 159,4
Resposta ao BD: VEF ₁ , mL	108,6 ± 108,3	74,3 ± 87,8	113,3 ± 49,3	85,6 ± 95,8	90,0 ± 99,9	87,0 ± 91,5

PLATINO: Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar; ATS: *American Thoracic Society*; ACO: *asthma-COPD overlap* (sobreposição asma-DPOC); BD: broncodilatador; e pred: valor predito. ^aValores expressos em média ± dp. *p < 0,05.

Tabela 5. Avaliação da concordância entre os critérios diagnósticos utilizados.

Critérios	PLATINO			Espanhol		
	Com ACO	Sem ACO	Kappa	Com ACO	Sem ACO	Kappa
ATS Roundtable						
Com ACO	6 (100%)	0 (0%)	0,60	6 (100%)	0 (0%)	0,43
Sem ACO	37 (86%)	6 (14%)		10 (27%)	27 (73%)	
Espanhol						
Com ACO	13 (72,2)	5 (27,8%)	0,71			
Sem ACO	1 (3,7%)	26 (96,3%)				

PLATINO: Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar; e ACO: *asthma-COPD overlap* (sobreposição asma-DPOC).

grupo com DPOC, mas foram menores em todos os aspectos quando comparado ao grupo com asma. No estudo de Cosentino et al.,⁽¹⁹⁾ a relação VEF₁/CVF também foi maior no grupo com ACO.

A resposta ao broncodilatador, mesmo sendo um consenso entre os diferentes critérios diagnósticos,^(6,10,11) ainda é fator de debate e divergência entre pesquisadores.⁽²⁰⁻²²⁾ Essa divergência baseia-se no fato de que a resposta positiva ao broncodilatador é frequentemente encontrada em pacientes com DPOC⁽²³⁾ e que esse é um achado inconstante, podendo variar entre duas ou mais espirometrias.⁽²⁴⁾ Essas declarações corroboram resultados do presente estudo, no qual, apenas quando usado o critério ATS *Roundtable*, encontraram-se diferenças entre os grupos ACO e DPOC no quesito resposta ao broncodilatador em duas ou mais espirometrias. Portanto, a resposta ao broncodilatador não deveria ser utilizada como um fator único para o diagnóstico de ACO, mas sim em associação a outras características.⁽²⁵⁾ Além da resposta ao broncodilatador, o relato de asma prévia e os níveis sanguíneos de eosinófilos e IgE são características comumente citadas pelos critérios de diagnóstico para ACO.^(6,10,11)

Pacientes com ACO apresentam relato de asma prévia mais frequentemente que pacientes com DPOC, independentemente do critério utilizado. Isso é facilmente explicado pelo fato de todos os critérios usarem essa característica como um fator primordial para o diagnóstico de ACO. O estudo de Barrecheguren et al.⁽²⁶⁾ demonstrou que pacientes com DPOC e diagnosticados com ACO utilizando-se apenas o relato de asma prévia apresentaram características semelhantes aos diagnosticados com ACO usando-se o critério Espanhol. O mesmo foi encontrado em um estudo que concluiu que a adição de outras características ao histórico de asma não difere no diagnóstico de ACO.⁽²⁷⁾ Dessa forma, além da presença do diagnóstico de DPOC (relação VEF₁/CVF < 0,7), o relato de asma prévia é descrito como característica importante na identificação de pacientes com ACO.

Uma característica comum da asma é ΔPFE, avaliada por meio do medidor de PFE, instrumento importante para o manejo da doença.⁽¹⁾ Entretanto, esse instrumento também tem se mostrado um aliado de pacientes com DPOC na monitorização e prevenção de exacerbações.⁽²⁸⁾ Diante disso, alguns estudos utilizaram ΔPFE como uma característica da asma na identificação de ACO.^(4,25)

e, inclusive, já se demonstrou em um estudo de base populacional que pacientes com ACO apresentam PFE inferior àqueles com asma ou DPOC.⁽¹²⁾ Contudo, não foram observadas diferenças entre os grupos no presente estudo.

Não foram encontradas diferenças na contagem de eosinófilos em sangue periférico entre pacientes com ACO e DPOC em nosso estudo. Entretanto, recentes estudos destacam a relação entre elevados níveis de eosinófilos sanguíneos e características relacionadas à asma, como aumento da resposta ao broncodilatador e ao tratamento com corticoides inalatórios.⁽²¹⁾ Por isso, a contagem de eosinófilos sanguíneos em pacientes com DPOC vem sendo sugerida como um indicativo de ACO,⁽²²⁾ bem como uma preditora da resposta ao tratamento.⁽²⁹⁾

Apesar de não fornecer informações referentes à etiologia atópica como a IgE específica, a IgE total parece se relacionar à atopia na asma⁽³⁰⁾ e, por esse motivo, é incluída em alguns critérios para o diagnóstico de ACO.⁽⁴⁾ No presente estudo, encontrou-se diferença entre pacientes com ACO e DPOC apenas utilizando o critério Espanhol, assim como no estudo de Jo et al.⁽⁵⁾ Entretanto, esse é o único critério que utiliza IgE como característica para o diagnóstico de ACO, o que pode gerar debate sobre a veracidade desse achado e sobre o papel do nível de IgE no diagnóstico de ACO.

Como esperado, ao utilizar diferentes critérios, foram encontradas diferentes frequências. Esse achado já foi abordado em outros estudos^(5,31) que, ao aplicarem o critério ATS *Roundtable* em pacientes com DPOC, diagnosticaram 1,9-11,9% dos participantes com ACO, enquanto, ao aplicar o critério Espanhol, 31,3-47,7% desses receberam esse diagnóstico. Isso ratifica os achados apresentados no presente estudo: o critério ATS *Roundtable* mostrou-se mais rigoroso que os critérios Espanhol e PLATINO na discriminação entre DPOC e ACO.

Dentre os três critérios analisados no presente estudo, o PLATINO aparenta ser o mais simples e, portanto, mais viável para sua aplicação em estudos epidemiológicos e na prática clínica, visto que necessita de apenas duas características para o diagnóstico de ACO. A necessidade de no mínimo duas avaliações de resposta ao broncodilatador e de realização de exames laboratoriais torna a aplicação dos critérios Espanhol e ATS *Roundtable* mais complexa. Entretanto, a espirometria e a quantificação sanguínea de eosinófilos e IgE total são padronizadas e acessíveis, além de serem recomendadas pela GOLD (respectivamente para o

seguimento da função pulmonar e para a estimativa da eficácia de tratamentos e predição de exacerbações),⁽²⁾ possibilitando a aplicação dos critérios Espanhol e ATS *Roundtable* na prática clínica. Além disso, apesar de o critério Espanhol se assemelhar em formato ao critério ATS *Roundtable*, ele mostrou-se mais concordante com o critério PLATINO, o que leva a questionar se o critério ATS *Roundtable* impõe condições demasiadamente restritas para o diagnóstico de ACO. Por outro lado, ao analisar as condições impostas pelos critérios PLATINO e Espanhol, nota-se que as características do primeiro estão incluídas no segundo, ou seja, pacientes com diagnóstico de DPOC conforme a GOLD⁽²⁾ e histórico de asma, resultando em forte concordância entre esses dois critérios.

O presente estudo apresenta algumas limitações. A amostra por conveniência, de tamanho reduzido, composta por pacientes acompanhados em um ambulatório de hospital público e inicialmente diagnosticados com DPOC prejudica a generalização dos dados, podendo também interferir nos achados e até mesmo na frequência de ACO. Portanto, são necessários futuros estudos para a validação externa desses achados. O autorrelato de asma prévia está sujeito à subjetividade dos pacientes, mesmo sendo uma variável amplamente aceita e válida em estudos. Em relação aos achados laboratoriais, houve ausência de dados referentes aos níveis de eosinófilos e IgE de alguns pacientes, o que pode ter afetado não só a aplicação dos critérios diagnósticos mas também as comparações entre os grupos. A medição do PFE, apesar de orientada, ficou sujeita a erros de preenchimento do diário e subjetividade dos pacientes.

Conclui-se, dessa forma, que a frequência de ACO na coorte de pacientes com DPOC estudada foi de 27,5%. Os pacientes com ACO relataram asma prévia com maior frequência e apresentaram pior função pulmonar quando comparados aos pacientes com DPOC. Dentre os critérios diagnósticos utilizados, o ATS *Roundtable* parece ser o mais criterioso, enquanto os critérios Espanhol e PLATINO apresentaram maior concordância entre si.

Futuros estudos devem ser realizados com o intuito de avaliar a importância, assim como valores de especificidade e sensibilidade, das diferentes características que compõem os critérios de diagnóstico de ACO. Além disso, devem ser considerados estudos longitudinais que acompanhem a evolução de pacientes com ACO do ponto de vista clínico, laboratorial e funcional, além de desfechos importantes, como hospitalizações e mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma; c2019 [cited 2020 May 1]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update). Available from: <https://ginasthma.org/>
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2020 May 1]. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2019 Report. Available from: <https://goldcopd.org>
3. Woodruff PG, van den Berge M, Boucher RC, Brightling C, Burchard EG, Christenson SA, et al. American Thoracic Society/National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Workshop Report. *Am J Respir Crit Care Med*.

- 2017;196(3):375-381. <https://doi.org/10.1164/rccm.201705-0973WS>
4. Uchida A, Sakaue K, Inoue H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). *Allergol Int*. 2018;67(2):165-171. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.02.002>
 5. Jo YS, Lee J, Yoon HI, Kim DK, Yoo CG, Lee CH. Different prevalence and clinical characteristics of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome according to accepted criteria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(6):696-703.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.04.010>
 6. Menezes AMB, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest*. 2014;145(2):297-304. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0622>
 7. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpeläinen M, Kinnula VL, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma*. 2011;48(3):279-285. <https://doi.org/10.3109/02770903.2011.555576>
 8. Brzostek D, Kokot M. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome in Poland. Findings of an epidemiological study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31(6):372-379. <https://doi.org/10.5114/pdia.2014.47120>
 9. Kim J, Kim YS, Kim K, Oh YM, Yoo KH, Rhee CK, et al. Socioeconomic impact of asthma, chronic obstructive pulmonary disease and asthma-COPD overlap syndrome. *J Thorac Dis*. 2017;9(6):1547-1556. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.05.07>
 10. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J*. 2016;48(3):664-673. <https://doi.org/10.1183/13993003.00436-2016>
 11. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluna JJ, de-Torres JP, et al. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest*. 2016;149(1):45-52. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1055>
 12. Mendy A, Forno E, Niyonsenga T, Carnahan R, Gasana J. Prevalence and features of asthma-COPD overlap in the United States 2007-2012. *Clin Respir J*. 2018;12(8):2369-2377. <https://doi.org/10.1111/crj.12917>
 13. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015;148(4):971-985. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2535>
 14. Queiroz MC, Moreira MA, Rabahi MF. Underdiagnosis of COPD at primary health care clinics in the city of Aparecida de Goiânia, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2012;38(6):692-699. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000600003>
 15. Chung JW, Kong KA, Lee JH, Lee SJ, Ryu YJ, Chang JH. Characteristics and self-rated health of overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:795-804. <https://doi.org/10.2147/COPD.S61093>
 16. Kim MH, Rhee CK, Kim K, Kim SH, Lee JY, Kim YH, et al. Heterogeneity of asthma and COPD overlap. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1251-1260. <https://doi.org/10.2147/COPD.S152916>
 17. Montes de Oca M, Victorina Lopez Varela M, Laucho-Contreras ME, Casas A, Schiavi E, Mora JC. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) in primary care of four Latin America countries: the PUMA study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):69. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0414-6>
 18. Milanese M, Di Marco F, Corsico AG, Rolla G, Sposato B, Chieco-Bianchi F, et al. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study. *Respir Med*. 2014;108(8):1091-1099. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.05.016>
 19. Cosentino J, Zhao H, Hardin M, Hersh CP, Crapo J, Kim V, et al. Analysis of Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome Defined on the Basis of Bronchodilator Response and Degree of Emphysema. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(9):1483-1489. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201511-761OC>
 20. Izbicki G, Teo V, Liang J, Russell GM, Holland AE, Zwar NA, et al. Characteristics Of Patients With Asthma COPD Overlap (ACO) In Australian Primary Care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2745-2752. <https://doi.org/10.2147/COPD.S220346>
 21. Nuñez A, Sarasate M, Loeb E, Esquinas C, Miravittles M, Barrecheguren M. Practical Guide to the Identification and Diagnosis of Asthma-COPD Overlap (ACO). *COPD*. 2019;16(1):1-7. <https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1575802>
 22. Yanagisawa S, Ichinose M. Definition and diagnosis of asthma-COPD overlap (ACO). *Allergol Int*. 2018;67(2):172-178. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.01.002>
 23. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008;31(4):742-750. <https://doi.org/10.1183/09031936.00129607>
 24. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58(8):659-664. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.8.659>
 25. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Daiir M, FitzGerald JM. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136065. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136065>
 26. Barrecheguren M, Román-Rodríguez M, Miravittles M. Is a previous diagnosis of asthma a reliable criterion for asthma-COPD overlap syndrome in a patient with COPD?. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1745-1752. <https://doi.org/10.2147/COPD.S87025>
 27. Wurst KE, Rheault TR, Edwards L, Tal-Singer R, Agusti A, Vestbo J. A comparison of COPD patients with and without ACOS in the ECLIPSE study. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1559-1562. <https://doi.org/10.1183/13993003.02045-2015>
 28. So JY, Lastra AC, Zhao H, Marchetti N, Criner GJ. Daily Peak Expiratory Flow Rate and Disease Instability in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2015;3(1):398-405. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.3.1.2015.0142>
 29. Agustí A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1248-1256. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1900475>
 30. Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J*. 2006;15(4):228-236. <https://doi.org/10.1016/j.pcrj.2006.05.004>
 31. Song JH, Lee CH, Kim DK, Yoon H, Byun MK, Rhee CK, et al. Differences in prevalence of asthma-COPD overlap according to different criteria. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(36):e12049. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012049>



Antígeno carboidrato 15-3 como marcador de gravidade da doença em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica

Paula Silva Gomes¹, Maria Raquel Soares¹,
Maria Fernanda Munhoz Lages Marchenta²,
Gustavo de Souza Portes Meirelles², Rimarcs Gomes Ferreira³,
André Bezerra Botelho¹, Rafaela Boaventura Martins¹,
Carlos Alberto de Castro Pereira¹

1. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
2. Departamento de Radiologia, Grupo Fleury, São Paulo (SP) Brasil.
3. Disciplina de Patologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 26 novembro 2020.

Aprovado: 4 fevereiro 2021.

Trabalho realizado no Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Biomarcadores associados à mucina-1, tais como Krebs von den Lungen-6 e *carbohydrate antigen* (CA, antígeno carboidrato) 15-3, encontram-se aumentados em diversas doenças pulmonares intersticiais. Nosso objetivo foi determinar se CA 15-3 poderia ser considerado um biomarcador de gravidade de doença em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica (PHc). **Métodos:** Estudo prospectivo observacional envolvendo pacientes adultos com PHc. Os níveis séricos de CA 15-3 foram medidos e correlacionados com variáveis relacionadas à gravidade e extensão da doença. As imagens de TCAR foram analisadas quantitativamente utilizando uma plataforma computacional e uma ferramenta de análise de imagem (*Computer-Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating*). Os níveis de CA 15-3 foram normalizados por transformação logarítmica. **Resultados:** A amostra foi composta por 41 pacientes. A média de idade dos pacientes foi de 60,1 ± 11,6 anos. A média da CVF em % do previsto foi de 70,3% ± 17,3%, e a mediana do nível sérico de CA 15-3 foi de 48,1 U/mL. Os níveis de CA 15-3 se correlacionaram inversamente com CVF em % do previsto ($r = -0,30$; $p = 0,05$), DLCO em % do previsto ($r = -0,54$; $p < 0,01$) e SpO₂ ao final de um teste de degrau de 4 minutos ($r = -0,59$; $p < 0,01$), mas se correlacionaram diretamente com a pontuação quantitativa total da TCAR ($r = 0,47$; $p = 0,004$), especialmente quanto a opacidades em vidro fosco ($r = 0,58$; $p < 0,001$). **Conclusões:** É provável que o CA 15-3 seja um biomarcador de gravidade de doença em pacientes com PHc, particularmente quanto a anormalidades nas trocas gasosas.

Descritores: Antígenos glicosídicos associados a tumores; Alveolite alérgica extrínseca; Biomarcadores; Doenças pulmonares intersticiais.

INTRODUÇÃO

A pneumonite por hipersensibilidade (PH) é uma doença pulmonar intersticial (DPI) causada pela inalação de antígenos, principalmente os orgânicos. A classificação atual diferencia a PH em fibrótica e não fibrótica.^(1,2) O diagnóstico de PH crônica (PHc) tem implicações prognósticas e terapêuticas.^(2,3)

Um biomarcador capaz de detectar atividade e gravidade da doença pode ser útil na PHc. Krebs von den Lungen-6 (KL-6) é um epítipo da mucina-1 (MUC1). O KL-6 é uma glicoproteína de membrana codificada pelo gene *MUC1* e expressa na superfície das células epiteliais do pulmão.⁽⁴⁾ O KL-6 é um biomarcador importante de diversas DPIs; no entanto, ensaios de quantificação de KL-6 não estão disponíveis na maioria dos países.⁽⁵⁾ O antígeno de carboidrato (CA, do inglês *carbohydrate antigen*) 15-3 também é um epítipo de mucina, mas, diferentemente do KL-6, ensaios de quantificação de CA 15-3 estão amplamente disponíveis. Os níveis de CA 15-3 se correlacionam com o KL-6 nas DPIs, incluindo

um subgrupo de pacientes com PH.⁽⁶⁻⁸⁾ Além disso, os níveis de CA 15-3 se correlacionam com a extensão da doença na TCAR em pacientes com DPI associada à esclerose sistêmica.⁽⁹⁾

O objetivo do presente estudo foi determinar o papel do CA 15-3 como biomarcador de gravidade da doença em pacientes com PHc. Avaliamos se os níveis de CA 15-3 se correlacionariam com a extensão da doença com base na percepção de dispneia, função pulmonar, SpO₂ após o exercício e TCAR.

MÉTODOS

Este foi um estudo prospectivo observacional envolvendo pacientes consecutivos com PHc que procuraram atendimento médico em um hospital universitário localizado na cidade de São Paulo (SP) entre dezembro de 2015 e outubro de 2017.

Todos os pacientes foram submetidos a espirometria e medida da DLCO, e os resultados foram comparados

Endereço para correspondência:

Paula Gomes. Universidade Federal de São Paulo, Rua Napoleão de Barros, 715, CEP 04024-002, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 5539-1093. E-mail: paulasgomes1979@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

a valores de referência.^(10,11) A SpO₂ foi medida em repouso e ao final de um teste de degrau de 4 minutos (SpO₂-Ex).⁽¹²⁾ Foram registrados os resultados da ecocardiografia transtorácica e da TCAR, bem como os níveis séricos de CA 15-3 (Elecsys CA 15-3; Roche Diagnostics, Rotkreuz, Suíça) e a percepção de dispneia medida pela escala modificada do *Medical Research Council* (mMRC) e pela escala de Mahler.^(13,14) O valor de referência para o CA 15-3 sérico utilizando o ensaio Elecsys CA 15-3 é de < 26,4 U/mL.⁽¹⁵⁾

Os critérios de inclusão foram os seguintes: idade ≥ 18 anos e diagnóstico de PHc segundo os critérios propostos por Salisbury et al.⁽²⁾ para PH provável. Distribuição axial da doença na TCAR foi adicionada como achado tomográfico sugestivo.⁽¹⁶⁾ A PH foi classificada como crônica na presença de sintomas ou de evidências radiológicas da doença por pelo menos 3 meses. A PH foi classificada como fibrótica ou não fibrótica de acordo com a presença de achados indicativos de fibrose na TCAR.⁽¹⁾ Foram realizadas broncoscopia, lavagem broncoalveolar, biópsia pulmonar transbrônquica (BTB) e/ou biópsia pulmonar cirúrgica (BPC), levando-se em conta as contraindicações, caso não se chegasse ao diagnóstico definitivo pelos métodos supracitados.⁽¹⁷⁾

Os critérios de exclusão foram os seguintes: tabagismo atual; outras causas potenciais de DPI; SpO₂ em repouso < 89%; incapacidade de realizar espirometria e medida da DLCO; câncer de mama, câncer de cólon, doença pancreática, hepatite, cirrose hepática ou sintomas de doença do refluxo gastroesofágico; e mudança de diagnóstico durante o acompanhamento.

Classificamos a PH como ativa ou inativa. A PH foi considerada ativa se houvesse piora da dispneia ou diminuição significativa da CVF (≥ 10% em relação aos valores basais) ou da DLCO (≥ 15% em relação aos valores basais) nos últimos 6-12 meses antes da inclusão no estudo. Melhora ou estabilidade na percepção de dispneia e nos parâmetros de função pulmonar indicava PH inativa.

Todas as imagens de TCAR foram adquiridas utilizando colimação de 1 mm, sendo os achados definidos segundo as recomendações da Sociedade Fleischner.⁽¹⁸⁾ A análise quantitativa das imagens de TCAR foi realizada utilizando uma plataforma computacional (Lung Texture Analysis [LTA]; Imbio, Minneapolis, MN, EUA) e uma ferramenta de análise de imagem (*Computer-Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating* [CALIPER]; Imbio). A plataforma LTA fornece uma quantificação detalhada de texturas por região pulmonar e é capaz de identificar com precisão DPIs e outras condições fibróticas (tais como faveolamento, opacidades reticulares e opacidades em vidro fosco), bem como áreas hipertransparentes e parênquima pulmonar normal. Uma pontuação total pode ser calculada.⁽¹⁹⁾

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (Protocolo n. 2,391,623). Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como médias e desvios-padrão ou como medianas e intervalos interquartis. As variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e relativas.

Como os níveis de CA 15-3 apresentaram distribuição não paramétrica, os valores foram transformados em logaritmos naturais que se ajustaram para distribuição normal (teste de Shapiro-Wilk). Em seguida, o teste de correlação de Pearson foi utilizado para correlacionar os níveis séricos de CA 15-3 com as variáveis de função pulmonar, e os coeficientes de correlação de Spearman foram utilizados para correlacionar os níveis séricos de CA 15-3 com as pontuações na escala de Mahler e com as pontuações da TCAR derivadas do programa CALIPER. Utilizamos ANOVA seguida pelo teste de Tukey para comparar os níveis séricos de CA 15-3 com as pontuações na escala mMRC. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa IBM SPSS Statistics, versão 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

A amostra inicial foi composta por 52 pacientes diagnosticados com PHc: 9 e 2 foram excluídos antes do início do estudo e durante o período de estudo, respectivamente. Desses 2 pacientes, 1 apresentou rápida progressão da doença, e os achados anatomopatológicos obtidos por meio de BPC revelaram pneumonia intersticial usual, sendo o diagnóstico final fibrose pulmonar idiopática (FPI); e 1 foi diagnosticado com doença do tecido conjuntivo durante o acompanhamento (Figura 1). Portanto, 41 pacientes foram incluídos na análise final. As características basais da amostra final são apresentadas na Tabela 1. No momento da avaliação inicial, 29 pacientes (70,7%) não haviam recebido nenhum tratamento.

Todos os pacientes foram expostos a antígenos inaláveis, sendo mofo e pássaros os tipos mais frequentes de antígeno, e apresentavam sintomas respiratórios. Treze pacientes (31,7%) foram expostos tanto a mofo quanto a pássaros. Dos 41 pacientes, em relação à admissão no estudo, 22 (53,7%) e 19 (46,3%) haviam tido exposição a antígeno recente e anterior, respectivamente.

Na amostra total, 13 (31,7%) e 28 (68,3%) dos pacientes, respectivamente, apresentavam um e dois ou mais achados tomográficos sugestivos de PHc. Características indicativas de fibrose na TCAR estavam presentes em 28 (68,3%) dos pacientes.

Dos 41 pacientes, 4 (9,8%) tinham diagnóstico definitivo de PHc e não precisaram ser submetidos a nenhum outro método diagnóstico; 23 (56,1%) e 14 (34,1%) foram submetidos a BTB e BPC, respectivamente. Entre os que foram submetidos a BTB, encontrou-se aumento de linfócitos no lavado broncoalveolar (> 20%) em 15 pacientes.

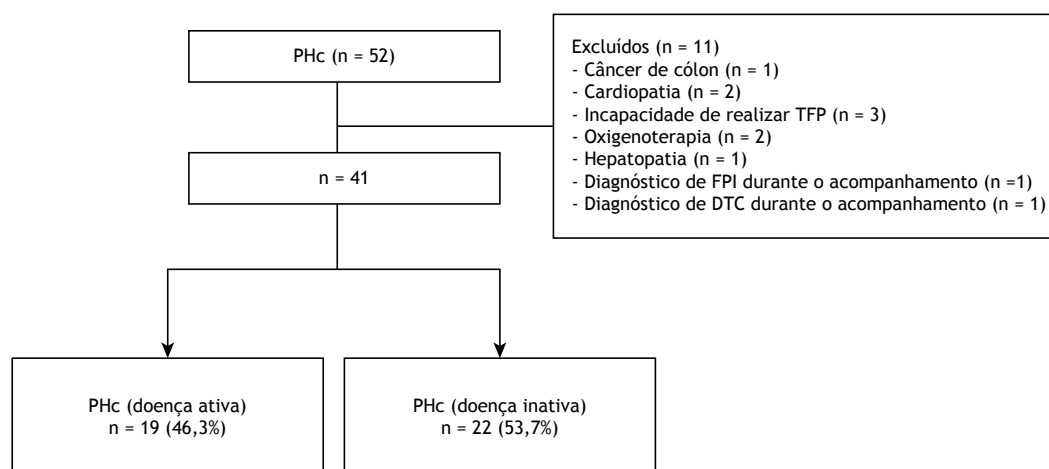


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção do estudo. PHc: pneumonite de hipersensibilidade crônica; TFP: teste de função pulmonar; FPI: fibrose pulmonar idiopática; e DTC: doença do tecido conjuntivo.

Tabela 1. Características basais dos pacientes estudados.^a

Características	(N = 41)
Idade, anos	60,1 ± 11,6
Sexo feminino	30 (73,2)
Status tabágico	
Não fumante	26 (63,4)
Ex-fumante	15 (36,6)
Linfócitos no LBA, %	24 [4-76]
Linfócitos no LBA > 20% ^b	13 (59)
CVF, % do previsto	70,3 ± 17,3
DLCO, % do previsto	54,5 ± 19,0
Pontuação na escala mMRC	2 [1-3]
Pontuação na escala de Mahler	7 [5-8]
SpO ₂ em repouso	96 [93,5-97,0]
SpO ₂ -Ex	88 [83,5-92,5]
CA 15-3 sérico, U/mL	48,1 [26,9-83,6]
Achados de TCAR	
Indicativos de fibrose	28 (68,3)
Opacidades em vidro fosco	36 (87,8)
Nódulos centrolobulares	10 (24,4)
Faveolamento	11 (26,8)
Enfisema	13 (31,7)
Bronquiectasias de tração	25 (60,9)
Bronquiolectasias	21 (51,2)
Aprisionamento aéreo	27 (65,8)
Distribuição axial	24 (58,5)
Doença predominante nos lobos superiores	2 (4,9)
Tratamento farmacológico no momento da inclusão	
Nenhum	29 (71)
Prednisona	9 (22)
Imunossupressor ^c	3 (7)

mMRC: modificada do *Medical Research Council*; SpO₂-Ex: SpO₂ medida ao final de um teste de degrau de 4 minutos; e CA: *carbohydrate antigen* (antígeno de carboidrato). ^aValores expressos em forma de n (%), média ± dp ou mediana [IIQ]. ^bn = 22. ^cAssociado a prednisona em 2 pacientes.

As biópsias revelaram achados diagnósticos de PH ou compatíveis com PH em 19 dos 37 pacientes (51%): PH clássica, em 6 (2 por BTB e 4 por BPC); achados indicativos de lesão bronquiolar (bronquiolite obliterante, metaplasia peribronquiolar ou aprisionamento aéreo), em 10 (3 por BTB e 7 por BPC); e fibrose intersticial centrada nas vias aéreas, em 3 (por BPC). Apenas um paciente apresentava padrão de pneumonia intersticial usual, mas esse padrão estava associado a outros achados típicos de PH.

A mediana dos níveis séricos de CA 15-3 foi de 48,1 U/mL, variando de 13,2 U/mL a 228,7 U/mL. Na amostra total, 22 e 19 pacientes apresentavam PHc inativa e ativa, respectivamente, sendo que as médias dos logaritmos naturais dos níveis séricos de CA 15-3 foram de 3,65 ± 0,64 e 4,20 ± 0,77 (t = 2,48; p = 0,02). Utilizando a curva ROC e transformação logarítmica antinormal, o melhor ponto de corte foi 51,3 U/mL.

A exposição ambiental precedeu os sintomas em todos os casos. Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de CA 15-3 entre os grupos que tiveram exposição ambiental recente e anterior (dados não apresentados). Vinte e sete pacientes conseguiram evitar a exposição ambiental, o que resultou em melhora clínica em 21 pacientes (mas não em 6), 12 permaneceram expostos, e essa informação foi considerada incerta em 2. Quando comparamos os pacientes que permaneceram expostos a antígenos mais os que evitaram a exposição mas não mostraram melhora clínica (n = 18) com os que evitaram a exposição ambiental e apresentaram melhora clínica (n = 21), os níveis de CA 15-3 foram menores no último grupo (4,241 ± 0,780 U/mL vs. 3,602 ± 0,634 U/mL; t = 2,82; p < 0,01). A curva ROC mostrou que o melhor ponto de corte entre os dois grupos foi 55,3 U/mL.

Não foram encontradas diferenças nos níveis de CA 15-3 entre os não fumantes e os ex-fumantes (dados não apresentados). Além disso, os níveis de CA 15-3 eram semelhantes entre os pacientes que não haviam

recebido nenhum tratamento até o momento da avaliação inicial ($n = 29$) e os que haviam sido tratados ($n = 12$): $3,97 \pm 0,78$ U/mL vs. $3,76 \pm 0,68$ U/mL ($p = 0,40$).

Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os níveis de CA 15-3 e as pontuações na escala mMRC ($Z = 5,45$; $p < 0,01$). O teste de Tukey mostrou que também houve uma diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com pontuação = 3 na escala mMRC e os com pontuação = 1-2 nessa escala ($p < 0,05$; dados não apresentados). Houve uma correlação inversa significativa, mas fraca, entre a percepção de dispneia medida pela escala de Mahler e os níveis de CA 15-3 ($r_s = -0,31$; $p = 0,04$). Não foram encontradas diferenças quanto a CVF em % do previsto (CVF%), DLCO em % do previsto (DLCO%) e SpO_2 -Ex entre os não fumantes e os ex-fumantes (dados não apresentados).

Houve uma correlação negativa significativa entre os níveis séricos de CA 15-3 e a CVF% ($r = -0,30$; $p = 0,05$), a DLCO% ($r = -0,54$; $p < 0,01$) e a SpO_2 -Ex ($r = -0,59$; $p < 0,01$; Figura 2).

Não houve diferenças significativas nos níveis de CA 15-3 entre pacientes com ($n = 28$) e sem ($n = 13$) achados indicativos de fibrose na TCAR ($4,015 \pm 0,711$ U/mL vs. $3,681 \pm 0,808$ U/mL; $p = 0,19$).

Segundo análise com o programa CALIPER, houve uma correlação estatisticamente significativa entre os níveis de CA 15-3 e as seguintes pontuações de TCAR: total de opacidades em vidro fosco, total de faveolamento, pontuação total de fibrose (isto é, total de opacidades reticulares mais faveolamento) e pontuação total (Tabela 2 e Figura 3). A correlação entre os níveis séricos de CA 15-3 e a quantificação do total de opacidades em vidro fosco com o programa CALIPER é apresentada na Figura 3.

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que, em pacientes com PHc, há uma correlação inversa dos níveis séricos de CA 15-3 com CVF%, DLCO% e SpO_2 -Ex, bem como

há uma correlação direta desses níveis de CA 15-3 com a extensão da doença na TCAR, especialmente a relacionada à quantificação de opacidades em vidro fosco. Há diversos achados histopatológicos relacionados à PH.⁽²⁰⁻²²⁾ No presente estudo, utilizamos os critérios propostos por Salisbury et al.⁽²⁾ para o diagnóstico de PH.

Um biomarcador é definido como "uma característica que é objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, de processos patogênicos ou de respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica".⁽²³⁾ Vários biomarcadores têm sido estudados nas DPIs, especialmente na FPI, e podem fornecer informações sobre o curso da doença.^(24,25) O KL-6 é agora classificado como uma proteína MUC1 humana. Pneumócitos do tipo II em regeneração são a principal fonte celular de KL-6/MUC1 nos pulmões acometidos dos pacientes com DPI.⁽⁵⁾ Investigações extensas realizadas principalmente no Japão revelaram que os níveis séricos de KL-6/MUC1 encontram-se elevados em 70-100% dos pacientes com diversas DPIs, inclusive a PH.⁽⁵⁾ Alterações sequenciais nos níveis séricos de KL-6 podem prever a progressão da DPI.⁽²⁶⁾

O CA 15-3 é um marcador tumoral para muitos tipos de câncer, principalmente o câncer de mama. Assim como o KL-6, o CA 15-3 também é derivado da MUC1, mas sua medição está amplamente disponível, é totalmente automatizada e tem baixo custo. Estudos anteriores mostraram que os níveis de CA 15-3 apresentam uma alta correlação com os níveis de KL-6 em pacientes com DPIs, especialmente nos com DPIs fibróticas.⁽⁶⁻⁸⁾ Em um estudo, os níveis de CA 15-3 se mostraram elevados em 26 pacientes com PH, e a correlação entre os níveis de KL-6 e de CA 15-3 foi muito forte.⁽⁸⁾ Em outro estudo envolvendo pacientes com PHc, os níveis de KL-6 foram medidos durante diferentes estações do ano e se mostraram aumentados durante o verão como resultado da maior umidade nas residências nessa época do ano.⁽²⁷⁾

Em nosso estudo, houve uma correlação direta estatisticamente significativa entre as pontuações de

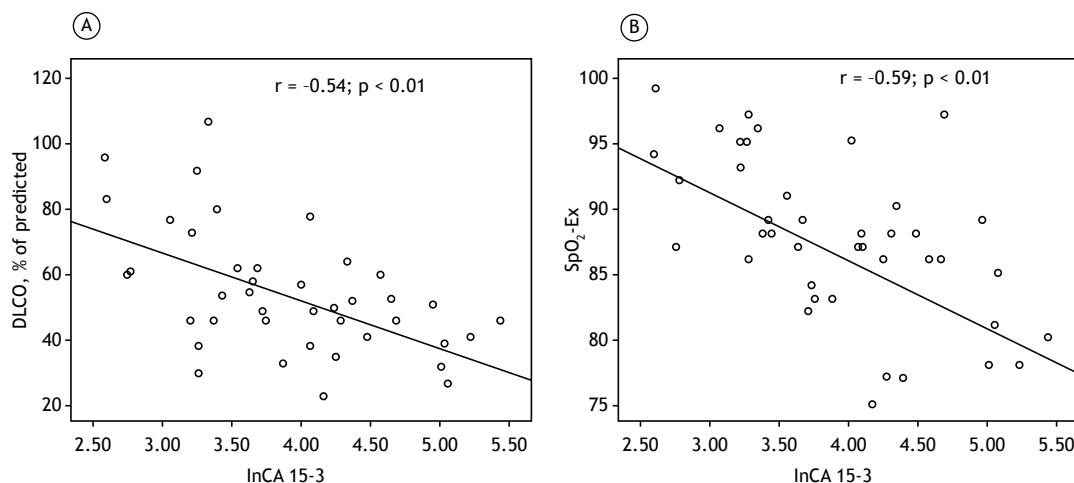
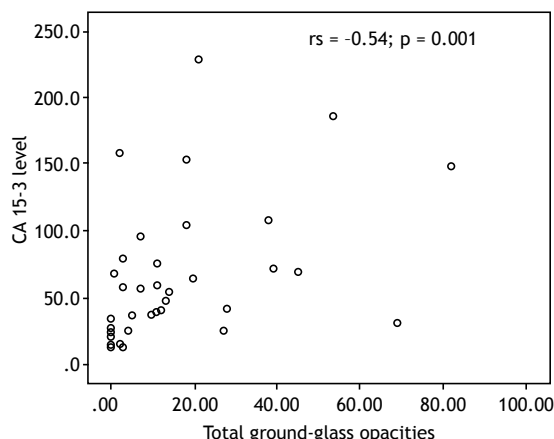


Figura 2. Correlação do logaritmo natural (ln) dos níveis séricos de *carbohydrate antigen* (CA) 15-3 com DLCO em % do previsto (em A) e SpO_2 ao final de um teste de degrau de 4 minutos (SpO_2 -Ex).

Tabela 2. Correlação entre os níveis de *carbohydrate antigen* (CA) 15-3 e os achados tomográficos.^a

Achados de TCAR	Coefficiente de correlação de Spearman	p
Total de opacidades em vidro fosco	0,54	0,001
Total de áreas hipertransparentes	0,35	0,03
Total de faveolamento	0,36	0,03
Pontuação total de fibrose	0,34	0,04
Total de achados	0,47	0,004

^aAnálise quantitativa com o programa CALIPER.**Figura 3.** Correlação entre os níveis séricos de *carbohydrate antigen* (CA) 15-3 e a análise quantitativa computadorizada do total de opacidades em vidro fosco.

dispneia e os níveis séricos de CA 15-3. Além disso, houve uma correlação inversa entre os níveis séricos de CA 15-3 e os indicadores funcionais pulmonares de gravidade da doença: CVF%, DLCO% e SpO₂-Ex.

Um estudo prospectivo avaliou 85 pacientes com diferentes tipos de DPI e encontrou níveis séricos de CA 15-3 mais altos nos pacientes com CVF% < 50%.⁽²⁶⁾ No presente estudo, houve uma forte correlação dos níveis séricos de CA 15-3 com as variáveis de trocas gasosas, a DLCO% e a SpO₂-Ex, sugerindo que o CA 15-3 foi um indicador da extensão do dano alveolar.

Um estudo mediu os níveis de CA 15-3 em 84 pacientes com esclerose sistêmica e DPI e constatou que esses níveis se correlacionaram fortemente com as pontuações semiquantitativas da TCAR.⁽⁹⁾ Jacob et al.⁽¹⁹⁾ estudaram pacientes com PH e constataram que a análise quantitativa com o programa CALIPER foi mais precisa do que as pontuações visuais da TCAR e que houve melhor correlação com as variáveis funcionais e morfológicas. No presente estudo, a análise quantitativa dos achados de TCAR foi realizada utilizando a plataforma LTA e o programa CALIPER. Houve uma correlação direta entre os níveis séricos de CA 15-3 e os seguintes achados de TCAR: total de opacidades em vidro fosco, total de faveolamento e pontuação

total de fibrose (isto é, total de opacidades reticulares mais faveolamento). Um estudo avaliou pacientes com FPI que foram submetidos a transplante pulmonar e mostrou que os níveis de CA 15-3 diminuíram após o procedimento.⁽²⁸⁾ Esse resultado corrobora a relação entre os níveis de CA 15-3 e a extensão das DPIs.

Existem limitações no presente estudo. Em 8 casos, a TCAR não foi realizada em nosso hospital, e isso resultou no uso de diferentes técnicas tomográficas. No entanto, essas imagens foram consideradas adequadas para análise com o programa CALIPER. Os ex-fumantes não foram excluídos, e isso pode ter afetado alguns achados funcionais e tomográficos. No entanto, os níveis séricos de CA 15-3 eram semelhantes entre os não fumantes e os ex-fumantes. Além disso, ensaios de quantificação KL-6 não estavam disponíveis, e, portanto, não foram realizadas comparações entre os níveis de KL-6 e de CA 15-3.

Quando um candidato a biomarcador é identificado, ele deve ser facilmente mensurável e mecanisticamente plausível. Ele deve ser validado em outro estudo e submetido a testes biológicos para estabelecer seu papel na patogênese de uma doença.⁽²²⁾

Em conclusão, é provável que o CA 15-3 seja um biomarcador de gravidade da doença em pacientes com PHc, particularmente quanto a anormalidades nas trocas gasosas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos pacientes, aos colegas, e ao Departamento de Pneumologia do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

RGF: análise histológica do estudo e aprovação da versão final. MRS, ABB e RBM: desenho do estudo, redação do manuscrito e aprovação da versão final. MFMLM e GSPM: análise das imagens de TCAR e aprovação da versão final. CACP: coordenação, análise estatística, redação do manuscrito e aprovação da versão final. PSG: desenho do estudo, coleta de dados, redação do manuscrito e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- Pereira CA, Gimenez A, Kuranishi L, Storrer K. Chronic hypersensitivity pneumonitis. J Asthma Allergy. 2016;9:171-181. <https://doi.org/10.2147/JAA.S81540>
- Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ,

Flaherty KR. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(6):690-699. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1675PP>

3. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):680-689. <https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2201PP>
4. Kato K, Zemskova MA, Hanss AD, Kim MM, Summer R, Kim KC. Muc1 deficiency exacerbates pulmonary fibrosis in a mouse model of silicosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;493(3):1230-1235. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.09.047>
5. Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig*. 2012;50(1):3-13. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2012.02.001>
6. Okada M, Suzuki K, Nakanishi T, Nakashima M. Serum levels of KL-6 are positively correlated with those of CA15-3 in patients with interstitial pneumonia associated with collagen diseases. *Respirology*. 2006;11(4):509-510. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00881.x>
7. Ricci A, Mariotta S, Bronzetti E, Bruno P, Vismara L, De Dominicis C, et al. Serum CA 15-3 is increased in pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2009;26(1):54-63.
8. Kruit A, Gerritsen WB, Pot N, Grutters JC, van den Bosch JM, Ruven HJ. CA 15-3 as an alternative marker for KL-6 in fibrotic lung diseases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2010 Jul;27(2):138-46.
9. Celeste S, Santaniello A, Caronni M, Franchi J, Severino A, Scorza R, et al. Carbohydrate antigen 15.3 as a serum biomarker of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Eur J Intern Med*. 2013;24(7):671-676. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.04.004>
10. 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>
11. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123(2):185-189.
12. Dal Corso S, Duarte SR, Neder JA, Malaguti C, de Fuccio MB, de Castro Pereira CA, et al. A step test to assess exercise-related oxygen desaturation in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2007;29(2):330-336. <https://doi.org/10.1183/09031936.00094006>
13. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis*. 1978;118(6 Pt 2):1-120.
14. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984;85(6):751-758. <https://doi.org/10.1378/chest.85.6.751>
15. Sint-Marie Halle. LABOGIDS [homepage on the Internet]. Halle: Sint-Marie Halle: Klinisch Laboratorium Algemeen Ziekenhuis Sint-Maria [cited 2020 Nov 1]. Eleccsys CA 15-3 II Cobas. [Adobe Acrobat document, 5p.]. Available from: http://labogids.sintmaria.be/sites/default/files/files/ca_15-3_ii_2018-10_v20.pdf
16. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, Sayyoub M, Kazerooni EA, Bartholmai BJ, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2018;52(2):1800443. <https://doi.org/10.1183/13993003.00443-2018>
17. Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol*. 2012;38(3):282-291. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000300002>
18. Wormanns D, Hamer OW. Glossary of Terms for Thoracic Imaging–German Version of the Fleischner Society Recommendations [Article in German]. *Rofo*. 2015;187(8):638-661.
19. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Karwoski R, Mak SM, Mok W, et al. Automated computer-based CT stratification as a predictor of outcome in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Radiol*. 2017;27(9):3635-3646. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4697-4>
20. Katzenstein AA, Askin FB. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. *Major Probl Pathol*. 1982;13:1-430.
21. Churg A, Bilawich A, Wright JL. Pathology of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis What Is It? What Are the Diagnostic Criteria? Why Do We Care?. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(1):109-119. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0173-RA>
22. Kuranishi LT, Leslie KO, Ferreira RG, Coletta EA, Storrer KM, Soares MR, et al. Airway-centered interstitial fibrosis: etiology, clinical findings and prognosis. *Respir Res*. 2015;16(1):55. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0213-7>
23. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
24. Chiba H, Otsuka M, Takahashi H. Significance of molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: A mini review. *Respir Investig*. 2018;56(5):384-391. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.06.001>
25. Neighbors M, Cabanski CR, Ramalingam TR, Sheng XR, Tew GV, Gu C, et al. Prognostic and predictive biomarkers for patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone: post-hoc assessment of the CAPACITY and ASCEND trials. *Lancet Respir Med*. 2018;6(8):615-626. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30185-1)
26. Jiang Y, Luo Q, Han Q, Huang J, Ou Y, Chen M, et al. Sequential changes of serum KL-6 predict the progression of interstitial lung disease. *J Thorac Dis*. 2018;10(8):4705-4714. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.07.76>
27. Ohnishi H, Miyamoto S, Kawase S, Kubota T, Yokoyama A. Seasonal variation of serum KL-6 concentrations is greater in patients with hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med*. 2014;14:129. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-129>
28. Rusanov V, Kramer MR, Raviv Y, Medalion B, Guber A, Shitrit D. The significance of elevated tumor markers among patients with idiopathic pulmonary fibrosis before and after lung transplantation. *Chest*. 2012;141(4):1047-1054. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0284>



Índice de Comorbidade de Charlson e outros preditores de mortalidade hospitalar em adultos com pneumonia adquirida na comunidade

Laura Fuchs Bahlis^{1,2,3}, Luciano Passamani Diogo^{1,3}, Sandra Costa Fuchs⁴

1. Faculdade de Medicina, Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS – São Leopoldo (RS) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 27 outubro 2020.

Aprovado: 17 dezembro 2020.

Trabalho realizado no Hospital Montenegro, Montenegro (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Comparar o desempenho do Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) com o do *mental Confusion*, *Urea*, *Respiratory rate*, *Blood pressure*, and *age* = **65 years** (CURB-65, Confusão mental, Ureia, frequência Respiratória, Pressão arterial e idade = **65 anos**) e do *Pneumonia Severity Index* (PSI, Índice de Gravidade da Pneumonia) como preditores de mortalidade hospitalar por qualquer causa em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC). **Métodos:** Estudo de coorte com pacientes hospitalizados com PAC entre abril de 2014 e março de 2015. Dados clínicos, laboratoriais e radiológicos foram obtidos no PS, e o ICC, CURB-65 e PSI foram calculados. O desempenho dos modelos foi comparado por meio de curvas ROC e ASC (IC95%). **Resultados:** Dos 459 pacientes avaliados, 304 preencheram os critérios de elegibilidade. A taxa de mortalidade hospitalar por qualquer causa foi de 15,5%, e 89 (29,3%) dos pacientes foram admitidos na UTI. A ASC do ICC foi significativamente maior do que a do CURB-65 e do PSI (0,83 vs. 0,73 e 0,75, respectivamente). **Conclusões:** Nesta amostra de pacientes hospitalizados com PAC, o ICC foi um preditor melhor de mortalidade hospitalar por qualquer causa do que o PSI e o CURB-65.

Descritores: Pneumonia; Curva ROC; Valor preditivo dos testes; Índice de gravidade de doença.

INTRODUÇÃO

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) ainda é a principal causa de morte por doenças infecciosas no mundo,⁽¹⁾ com incidência anual de 5-11 casos por 1.000 habitantes e grande impacto nos sistemas de saúde.⁽²⁾ Nos EUA, foram relatadas mais de 60.000 mortes por PAC em indivíduos com idade ≥ 15 anos em 2005, e a carga econômica anual ainda era elevada em 2010 (17 bilhões de dólares).⁽³⁾

A identificação precoce de pacientes com risco de morte é um princípio do manejo da PAC, sendo a definição da gravidade da doença o aspecto mais importante que orienta a decisão de internação hospitalar.^(4,5) No entanto, é possível que a avaliação clínica não capture com precisão a gravidade da doença e o potencial de complicações ou morte.^(5,6) Por isso, o uso de escores de gravidade⁽⁷⁻⁹⁾ tem sido recomendado para avaliar pacientes com PAC e estabelecer a necessidade de terapia intensiva.

Entre os modelos de predição de risco de PAC mais conhecidos, o *mental Confusion*, *Urea*, *Respiratory rate*, *Blood pressure*, and *age* = **65 years** (CURB-65, Confusão mental, Ureia, frequência Respiratória, Pressão arterial e idade = **65 anos**)⁽¹⁰⁾ e o *Pneumonia Severity Index* (PSI, Índice de Gravidade da Pneumonia),⁽¹¹⁾ cuja capacidade preditiva de mortalidade é de 0,79 e 0,82, respectivamente, foram validados para uso em diversos cenários clínicos.⁽¹²⁾ No entanto, ambos os modelos dependem de critérios

específicos da pneumonia e, portanto, não levam em consideração os riscos relacionados com comorbidades. Não obstante, estudos anteriores^(13,14) mostram que informações sobre o número de comorbidades e o grau de comprometimento do estado de saúde são úteis para estabelecer o prognóstico. Nessa situação, um escore geral, como o Índice de Comorbidade de Charlson (ICC),⁽¹⁵⁾ por exemplo, pode ser útil. O ICC, que foi desenvolvido para padronizar a avaliação de comorbidades⁽¹³⁾ e mortalidade por qualquer causa em 1 e 10 anos,⁽¹⁵⁾ é um preditor bem estabelecido de mortalidade hospitalar em pacientes não cirúrgicos⁽¹⁶⁾ e naqueles com doenças específicas.⁽¹⁷⁾ No entanto, ainda não foi investigado o uso do ICC para prever a mortalidade hospitalar em pacientes com PAC, especialmente como uma alternativa aos escores de gravidade específicos para pneumonia. Assim, o objetivo do presente estudo foi comparar o desempenho do ICC com o do CURB-65 e do PSI como preditores de mortalidade hospitalar por qualquer causa em pacientes com PAC.

MÉTODOS

População do estudo

Este estudo foi realizado em um hospital geral comunitário com 130 leitos, na cidade de Montenegro (RS). O hospital oferece, pelo Sistema Único de Saúde, assistência à saúde de cerca de 160.000 habitantes

Endereço para correspondência:

Laura Fuchs Bahlis. Campus São Leopoldo, Avenida Unisinos, 950, Cristo Rei, CEP 93022-750, São Leopoldo, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3591-1122. E-mail: laurabahlis@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

em 19 cidades. A PAC foi o principal motivo de internação hospitalar, com taxa de mortalidade de aproximadamente 15,5%.⁽¹⁸⁾ Quando o presente estudo foi realizado, o hospital estava começando a usar índices de gravidade para avaliar a necessidade de internação em pacientes que buscavam o PS. Os profissionais de saúde responsáveis pela coleta de dados padronizados para o cálculo dos índices foram treinados pelo grupo de pesquisa. Durante a fase de treinamento, 100% das avaliações foram realizadas em duplicata, o que gerou uma concordância geral interavaliadores de 96,3%.

Desenho do estudo

No presente estudo de coorte, avaliamos pacientes com idade ≥ 14 anos que compareceram a nosso PS com queixas respiratórias entre abril de 2014 e março de 2015. Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico clínico e radiográfico de PAC com necessidade de hospitalização. Foram excluídos pacientes com pneumonia nosocomial (caracterizada por admissão em unidades de atendimento de urgência por pelo menos 2 dias); pacientes provenientes de casas de repouso, abrigos ou outras instituições de assistência à saúde; pacientes que estivessem recebendo antibioticoterapia intravenosa ou quimioterapia; pacientes que tivessem recebido tratamento para lesões por pressão nos últimos 30 dias e pacientes que estivessem recebendo terapia renal substitutiva.

Os resultados da avaliação da gravidade da doença pelos modelos de predição de risco foram registrados nos prontuários médicos dos pacientes e tomados como dados basais da coorte. A evolução clínica dos pacientes foi avaliada durante a hospitalização. A alta hospitalar foi definida como medida de desfecho clínico.

A PAC foi diagnosticada com base em pelo menos um dos seguintes achados da TC de tórax: infiltrado novo ou progressivo, consolidação ou escavação; e pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: febre $> 38^\circ\text{C}$ sem outra causa conhecida, leucopenia (< 4.000 leucócitos/ mm^3) ou leucocitose (≥ 12.000 leucócitos/ mm^3). Além disso, em pacientes com idade ≥ 70 anos, alteração do estado mental sem outra causa evidente e pelo menos dois dos seguintes foram considerados para o diagnóstico de PAC: tosse recente com escarro purulento, alteração da expectoração, aumento das secreções respiratórias, aumento da frequência de aspiração, surgimento ou agravamento de tosse, dispneia ou taquipneia, sibilância ou piora da troca gasosa [por exemplo, dessaturação de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$), maior necessidade de oxigênio ou necessidade de ventilação mecânica].

O estudo foi aprovado pelo conselho de revisão institucional (Protocolo n. 150168).

Variáveis do estudo

Os dados clínicos, laboratoriais e radiológicos registrados no prontuário médico foram obtidos nas primeiras 24 h após a consulta no PS e incluíram idade, sexo, origem, FR, pressão arterial, temperatura, FC,

presença de confusão mental, SpO_2 , comorbidades (incluídas no prontuário médico pelo médico assistente), histórico de internações hospitalares, achados da radiografia de tórax (relatados por um radiologista) e resultados de exames laboratoriais solicitados durante a visita ao PS. Os exames laboratoriais incluíram gasometria arterial, ureia, creatinina sérica, glicose, sódio e hemograma. Foram também coletadas informações sobre a duração da antibioticoterapia, tempo de internação hospitalar, tempo de internação na UTI e necessidade de ventilação mecânica. A principal medida de desfecho foi a mortalidade hospitalar por qualquer causa registrada no prontuário médico e confirmada pela análise do sumário de alta ou da declaração de óbito. Essas informações estavam disponíveis em relação a todos os pacientes com PAC tratados no hospital durante o estudo. O sumário de alta foi preparado pelo médico assistente após a alta em todos os casos.

Para a análise, os pacientes foram agrupados em duas categorias —risco baixo ou intermediário/alto— de acordo com o ponto de corte de cada modelo: o ICC⁽¹⁵⁾ compreende 19 variáveis relacionadas a comorbidades, com pontuação de 1 a 6, sendo que pacientes com ICC = 0-2 são considerados pacientes com risco baixo de morte/internação; o CURB-65⁽¹⁰⁾ baseia-se na avaliação de cinco características clínicas, com pontuação de 0 a 5, sendo que pacientes com pontuação = 0 ou 1 são considerados pacientes com risco baixo de morte/internação; o PSI⁽¹¹⁾ baseia-se em 20 variáveis clínicas para gerar uma pontuação com cinco classes representando aumento progressivo do risco de morte, sendo que pacientes com PSI = 1 ou 2 são considerados pacientes com risco baixo de morte.

Análise dos dados e cálculo do tamanho da amostra

Para determinar a capacidade do ICC, CURB-65 e PSI de prever o risco de morte, foram usadas curvas ROC e a estatística C (correspondente à ASC). A medida de calibração usada foi o teste de Hosmer-Lemeshow. Uma ASC = 0,5 indica ausência de poder discriminante; uma ASC = 0,7-0,8 indica utilidade clínica; valores acima de 0,8 indicam excelente capacidade preditiva.⁽¹⁹⁾ As ASC foram comparadas por meio do método de DeLong para o ICC vs. CURB-65 e PSI. A comparação entre as proporções de pacientes considerados de risco baixo pelos três índices foi realizada por meio do teste de McNemar. Foi considerado estatisticamente significativo o valor de p bicaudal $< 0,05$. Uma análise bivariada das características clínicas vs. mortalidade foi realizada por meio do teste t de Student para médias e desvios-padrão ou do teste do qui-quadrado de Pearson para proporções.

Todas as análises foram realizadas com os programas IBM SPSS Statistics, versão 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e Epidat, versão 3.0 (*Dirección Xeral de Saúde Pública de la Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, Santiago de Compostela, Espanha*).

O tamanho da amostra foi calculado por meio de uma abordagem de simulação, considerando as diferenças entre os escores em termos de sensibilidade (variando de 75% a 95%), especificidade (de 50% a 70%), proporção sobrevida:morte = 6:1, poder estatístico de pelo menos 80% e IC95%. O tamanho da amostra resultante foi de 304 pacientes.

RESULTADOS

Entre abril de 2014 e março de 2015, foram avaliados 459 pacientes com infecções respiratórias. Destes, 155 não preencheram os critérios diagnósticos de PAC, e 304 foram incluídos no estudo (Figura 1). A média de idade dos participantes foi de $67,1 \pm 17,3$ anos, 210 (69,0%) residiam em áreas urbanas, 171 (56,3%) eram do sexo masculino e 149 (49,0%) apresentavam asma ou DPOC como doença pulmonar preexistente. Durante o período de seguimento, 47 pacientes (15,5%) morreram, 89 (29,3%) foram admitidos na UTI e 98 (32,2%) necessitaram de ventilação mecânica (Tabela 1).

O exame clínico revelou que aproximadamente um terço dos participantes apresentava secreções nas vias aéreas, e o escarro foi coletado. Espécimes para cultura (escarro ou sangue) foram coletados de 203 pacientes (66,8%), e agentes infecciosos foram isolados em 52. O agente infeccioso mais comum foi *Streptococcus pneumoniae*, em 19 pacientes (36,5%). O tratamento baseou-se em amoxicilina + clavulanato (72,2%) e/ou azitromicina (65,6%). A média do tempo de internação hospitalar foi de $7,2 \pm 7,4$ dias (mediana: 5,0 dias).

A Tabela 2 mostra que a pontuação nos três modelos de predição de risco aumentou linearmente com o aumento da taxa de mortalidade. O número de pacientes considerados de risco baixo de acordo

com o ICC, CURB-65 e PSI foi de 74 (24,3%), 89 (29,3%) e 80 (26,3%), respectivamente. A taxa de mortalidade de pacientes considerados de risco baixo pelo ICC, CURB-65 e PSI foi baixa (1,4%, 4,5% e 3,7%, respectivamente).

A Tabela 3 mostra que as ASC variaram de 0,73 a 0,84. O ICC apresentou a maior ASC, que foi significativamente diferente das ASC calculadas para o PSI ($p = 0,04$) e CURB-65 ($p = 0,02$). O ICC ≥ 3 e o PSI ≥ 3 foram capazes de detectar 93,6% dos pacientes com risco de morte no momento da admissão, ao passo que uma pontuação ≥ 2 no CURB-65 detectou 72,3% dos pacientes nessa categoria. Por outro lado, o PSI apresentou a menor especificidade, e o CURB-65 apresentou a maior especificidade para detectar pacientes com risco de morte no momento da admissão. Embora todos os modelos tenham apresentado valores preditivos positivos baixos, os valores preditivos negativos foram altos: a probabilidade de morte foi de 7,0% com pontuação < 2 no CURB-65, de 3,8% com PSI < 3 e de 2,2% com ICC < 3 .

A Figura 2 mostra que o ICC foi um excelente preditor de mortalidade hospitalar por qualquer causa, com ASC maior (0,83) que a do CURB-65 (0,73; $p = 0,02$) e do PSI (0,75; $p = 0,04$). Não houve diferença estatística entre as ASC do CURB-65 e do PSI ($p = 0,7$). Após a calibração de Hosmer-Lemeshow, os valores de p para o ICC, PSI e CURB-65 foram 0,9988, 0,9769 e 0,9906, respectivamente.

Uma análise de sensibilidade comparando pacientes com e sem doença pulmonar prévia não revelou diferenças entre os modelos para prever mortalidade hospitalar. O ICC de pacientes sem doença pulmonar prévia (0,86; IC95%: 0,78-0,93) foi semelhante ao daqueles com doença pulmonar prévia (0,82; IC95%: 0,73-0,91).

Em nosso estudo, decidimos não excluir pacientes com ordem de não reanimar ($n = 29$), e 24 deles morreram. Quando excluímos esses pacientes, não houve alterações importantes na ASC (ICC = 0,83; CURB-65 = 0,75; PSI = 0,74).

DISCUSSÃO

O presente estudo com a estatística C mostrou que o ICC foi melhor do que o CURB-65 e o PSI para prever a mortalidade hospitalar por qualquer causa em pacientes hospitalizados por PAC. Pelo que sabemos, este foi o primeiro estudo no qual o ICC foi avaliado como preditor de mortalidade hospitalar por qualquer causa em pacientes com PAC que espontaneamente buscaram atendimento de emergência em um hospital comunitário ao longo de 1 ano.

Em um estudo anterior no qual o ICC foi comparado com o CURB-65 e o PSI, foram incluídos apenas idosos hospitalizados com pneumonia. O estudo não detectou diferença estatística entre os escores de predição de mortalidade ao longo de 1 ano.⁽²⁰⁾ As ASC observadas no presente estudo são semelhantes às descritas anteriormente para o CURB-65 (0,73 a 0,76) e o PSI

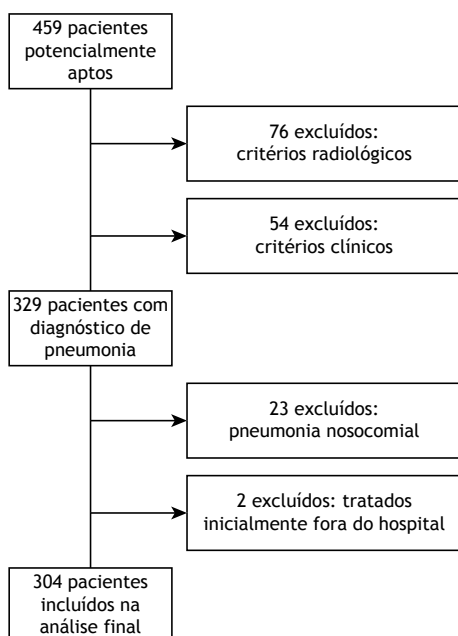


Figura 1. Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo.

Tabela 1. Características dos pacientes hospitalizados com pneumonia adquirida na comunidade (N = 304).^a

	Total	Morte no hospital		p
		Sim (n = 47)	Não (n = 257)	
Idade, anos	67,1 ± 17,3	77,5 ± 12,7	65,21 ± 17,3	0,02
Sexo				
Masculino	171 (56,2)	28 (16,4)	143 (83,6)	0,6
Feminino	133 (43,8)	19 (14,3)	114 (85,7)	
Cor da pele				
Branca	290 (95,4)	46 (15,9)	244 (84,1)	0,7
Não branca	14 (4,6)	1 (7,1)	13 (92,9)	
Tabagismo				
Sim	155 (51,0)	23 (14,8)	132 (85,2)	0,9
Não	149 (49,0)	24 (16,1)	125 (83,9)	
Diabetes mellitus				
Sim	46 (15,1)	8 (17,4)	38 (82,6)	0,7
Não	258 (84,9)	39 (15,1)	219 (84,9)	
Neoplasia				
Sim	39 (12,8)	15 (38,5)	24 (61,5)	< 0,001
Não	265 (87,2)	32 (12,1)	233 (87,9)	
Insuficiência cardíaca				
Sim	71 (23,4)	15 (21,1)	56 (78,9)	0,14
Não	233 (76,6)	32 (13,7)	201 (86,3)	
Doença pulmonar crônica				
Sim	150 (49,3)	23 (15,3)	127 (84,7)	1,0
Não	154 (50,7)	24 (15,6)	130 (84,4)	
Demência				
Sim	65 (21,4)	23 (35,4)	42 (64,6)	< 0,001
Não	239 (78,6)	24 (10,0)	215 (90,0)	
Infarto do miocárdio				
Sim	27 (8,9)	8 (29,6)	19 (70,4)	0,047
Não	277 (91,1)	39 (14,1)	238 (85,9)	
Acidente vascular cerebral				
Sim	76 (25)	26 (34,2)	50 (65,8)	< 0,001
Não	228 (75)	21 (9,2)	207 (90,8)	
Insuficiência renal crônica				
Sim	34 (11,2)	13 (38,2)	21 (61,8)	< 0,001
Não	270(88,8)	34 (12,6)	236 (87,4)	
Internação na UTI				
Sim	89 (29,3)	31 (34,8)	58 (65,2)	< 0,001
Não	215 (70,7)	16 (7,4)	199 (92,6)	
Ventilação mecânica				
Sim	98 (32,2)	35 (35,7)	63 (64,3)	< 0,001
Não	206 (67,8)	12 (5,8)	194 (94,2)	

^aValores expressos em forma de média ± dp ou n (%).

(0,70 a 0,80).^(11,21-24) É importante notar que os escores não medem o mesmo construto. O ICC é um escore de comorbidade, com diversas variáveis. Diferentemente do ICC, o CURB-65 e o CRB-65 (sem medição da ureia) são vistos como marcadores de gravidade da doença no momento da admissão semelhantes ao PSI. Nossos achados apoiam a noção de que, embora seja um escore geral, o ICC apresenta excelente desempenho preditivo em pacientes com PAC.

Pode-se relacionar o número de variáveis de um escore com seu desempenho geral; no entanto, apesar

de incluir um número semelhante de variáveis, o ICC e o PSI diferem quanto às comorbidades, que são consideradas pelo ICC, ao passo que o PSI considera apenas as características específicas da pneumonia. Confirmamos a sensibilidade elevada do ICC e observamos uma proporção baixa de pacientes com PAC e ICC indicativo de risco baixo que morreram (1,4%). Esses achados sugerem que o ICC tem mais potencial para uso clínico do que o PSI ou o CURB-65.

O uso de modelos de predição de risco é respaldado por diretrizes de manejo da PAC.⁽⁷⁻⁹⁾ No entanto, a

Tabela 2. Mortalidade hospitalar por qualquer causa e necessidade de ventilação mecânica em função da pontuação obtida nos modelos de predição de risco estudados.^a

Pontuação no modelo de predição de risco	Total (n = 304)	Mortalidade hospitalar (n = 47)	Ventilação mecânica (n = 98)
ICC			
0-2	74 (24,3)	1 (1,4)	12 (16,2)
3-5	101 (33,2)	7 (6,9)	23 (22,8)
6-8	98 (32,2)	21 (21,4)	47 (48,0)
8-17	31 (10,2)	18 (58,1)	16 (51,6)
CURB-65			
0	17 (5,5)	0 (0,0)	1 (5,9)
I	72 (23,7)	4 (5,6)	16 (22,2)
II	97 (31,9)	9 (9,3)	23 (23,7)
III	82 (26,9)	21 (25,6)	35 (42,7)
IV	33 (10,8)	11 (33,3)	21 (63,6)
V	3 (1,0)	2 (66,7)	2 (66,7)
PSI			
I	37 (12,2)	0 (0,0)	8 (21,6)
II	13 (4,3)	1 (7,7)	2 (15,4)
III	30 (9,9)	2 (6,7)	6 (20,0)
IV	126 (41,4)	11 (8,7)	24 (19,0)
V	98 (32,2)	33 (33,7)	58 (59,2)

ICC: Índice de Comorbidade de Charlson; CURB-65: *mental Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age = 65 years* (Confusão mental, Ureia, frequência Respiratória, Pressão arterial e idade = 65 anos); e PSI: *Pneumonia Severity Index* (Índice de Gravidade da Pneumonia). ^aValores expressos em forma de n (%).

Tabela 3. Valor prognóstico dos modelos de predição de risco de mortalidade hospitalar por qualquer causa.

Escore	ASC (IC95%)	Corte	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)
ICC	0,84 (0,78-0,90)	≥ 3	93,6 (85,6-100,0)	51,8 (45,5-58,0)	26,2 (19,3-33,1)	97,8 (94,9-100)
CURB-65*	0,73 (0,66-0,81)	≥ 2	72,3 (58,5-86,2)	67,3 (61,4-73,2)	28,8 (20,2-37,4)	93,0 (89,0-97,0)
PSI**	0,75 (0,68-0,82)	≥ 3	93,6 (85,6-100,0)	29,9 (24,2-35,7)	19,6 (14,2-35,7)	96,2 (91,4-100)

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; ICC: Índice de Comorbidade de Charlson; CURB-65: *mental Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age = 65 years* (Confusão mental, Ureia, frequência Respiratória, Pressão arterial e idade = 65 anos); e PSI: *Pneumonia Severity Index* (Índice de Gravidade da Pneumonia). *p = 0,02 para ICC vs. CURB-65. **p = 0,04 para ICC vs. PSI.

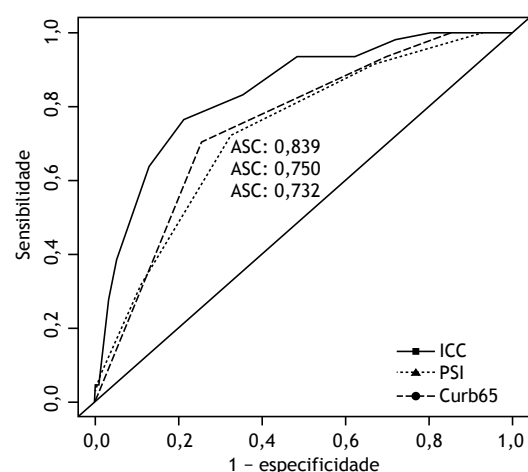


Figura 2. Área sob a curva ROC dos modelos de predição de risco de mortalidade hospitalar por qualquer causa. ICC: Índice de Comorbidade de Charlson; PSI: *Pneumonia Severity Index* (Índice de Gravidade da Pneumonia); e CURB-65: *mental Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age = 65 years* (Confusão mental, Ureia, frequência Respiratória, Pressão arterial e idade = 65 anos).

gravidade da PAC é geralmente determinada por meio de avaliação clínica,⁽²¹⁾ que é frequentemente realizada sem o apoio de uma ferramenta estruturada objetiva.⁽²²⁾ Nesse sentido, o ICC tem a vantagem de fazer parte da avaliação usual de gravidade em serviços de emergência e, consequentemente, não precisa ser introduzido na rotina de assistência ao paciente para avaliar indivíduos com pneumonia. Além disso, como não exige exames laboratoriais, o ICC é adequado para uso em contextos de emergência. Finalmente, o ICC já foi validado em diversos contextos clínicos, e os resultados obtidos até o momento mostram de forma consistente que o ICC é um bom preditor de mortalidade.^(16,23,24) No presente estudo, a análise de sensibilidade mostrou que o desempenho prognóstico do ICC foi semelhante em pacientes com alta prevalência de doença pulmonar prévia.

Os resultados do presente estudo devem ser interpretados à luz de algumas limitações potenciais. Todos os participantes foram incluídos no estudo em um único centro em uma cidade de médio porte, o que poderia limitar a generalização dos achados em certa medida. Por outro lado, é provável que todos os

pacientes aptos para inclusão tenham sido incluídos, já que o hospital comunitário é a única instituição onde pacientes com PAC podem ser internados naquela área geográfica. Outro aspecto positivo é que, durante o estudo, o ICC vinha sendo avaliado como estratégia institucional para a tomada de decisão a respeito da internação hospitalar. Isso se traduziu em engajamento institucional, padronização da avaliação clínica e elaboração de fichas clínicas para a coleta de dados, para uso no PS. Com isso, não houve perdas de seguimento e as informações coletadas foram de alta qualidade, pontos fortes deste estudo. Por fim, à semelhança de todos os estudos com desenho retrospectivo, existem possíveis limitações, tais como vieses de confusão e informação. No entanto, não acreditamos que isso tenha afetado a validade de nossos achados. Os dados usados foram avaliados e documentados principalmente durante o período de hospitalização dos pacientes.

Outro ponto que deve ser enfatizado é que nossos resultados não puderam ser generalizados para a população ambulatorial. Os pacientes internados com

PAC possuem características próprias, sendo a idade mais avançada uma das mais importantes. A média de idade dos pacientes em nosso estudo foi de 67 anos, e apenas 24 pacientes tinham menos de 40 anos. Dados da literatura sugerem que o desempenho do PSI é ruim em pacientes mais jovens,^(25,26) e é possível que o mesmo ocorra com o ICC. Como no presente estudo houve apenas uma morte entre os pacientes mais jovens, não foi possível fazer esse tipo de avaliação.

Em suma, o presente estudo mostrou que o ICC, em comparação com o PSI e o CURB-65, é um preditor melhor de mortalidade hospitalar por qualquer causa em pacientes com PAC. O uso do ICC no PS pode contribuir para reduzir a mortalidade de pacientes com PAC.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

LFB: concepção e desenho do estudo, interpretação dos dados, redação e revisão do manuscrito e aprovação da versão final; LPD e SCF: concepção e desenho do estudo, redação e revisão do manuscrito e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2020 Sep 1]. Causes of death: Ten leading causes of death, 2012. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/view.wrapper.MGHEMORTCAUSE10?lang=en>.
- Marrie TJ, Huang JQ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: an emergency department-based study. *Can Respir J*. 2005;12(3):139-142. <https://doi.org/10.1155/2005/672501>
- File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med*. 2010;122(2):130-141. <https://doi.org/10.3810/pgm.2010.03.2130>
- Myint PK, Sankaran P, Musonda P, Subramanian DN, Ruffell H, Smith AC, et al. Performance of CURB-65 and CURB-age in community-acquired pneumonia. *Int J Clin Pract*. 2009;63(9):1345-1350. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02147.x>
- Neill AM, Martin IR, Weir R, Anderson R, Chereshsky A, Epton MJ, et al. Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax*. 1996;51(10):1010-1016. <https://doi.org/10.1136/thx.51.10.1010>
- Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JC, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet*. 1987;1(8534):671-674. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)90430-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)90430-2)
- 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>
- British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax*. 2001;56 Suppl 4(Suppl 4):IV1-IV64. https://doi.org/10.1136/thx.56.suppl_4.iv1
- Corrêa Rde A, Lundgren FL, Pereira-Silva JL, Frare e Silva RL, Cardoso AP, Lemos AC, et al. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults - 2009. *J Bras Pneumol*. 2009;35(6):574-601. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000600011>
- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-382. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.5.377>
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-250. <https://doi.org/10.1056/NEJM199701233360402>
- Kwok CS, Loke YK, Woo K, Myint PK. Risk prediction models for mortality in community-acquired pneumonia: a systematic review. *Biomed Res Int*. 2013;2013:504136. <https://doi.org/10.1155/2013/504136>
- Lu KJ, Kearney LG, Ord M, Jones E, Burrell LM, Srivastava PM. Age adjusted Charlson Co-morbidity Index is an independent predictor of mortality over long-term follow-up in infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5243-5248. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.023>
- Martins M, Blais R. Evaluation of comorbidity indices for inpatient mortality prediction models. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(7):665-669. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.11.017>
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(12):1288-1294. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2004.03.012>
- Zavascki AP, Fuchs SC. The need for reappraisal of AIDS score weight of Charlson comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(9):867-868. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.11.004>
- Bahlis LF, Diogo LP, Kuchenbecker RS, Fuchs SC. Clinical, epidemiological, and etiological profile of inpatients with community-acquired pneumonia in a public hospital in the interior of Brazil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(4):261-266. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000434>
- Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(1):29-36. <https://doi.org/10.1148/radiology.143.1.7063747>
- Wesemann T, Nüllmann H, Pflug MA, Heppner HJ, Pientka L, Thiem U. Pneumonia severity, comorbidity and 1-year mortality in predominantly older adults with community-acquired pneumonia: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:2. <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0730-x>
- Salluh JI, Lisboa T, Bozza FA, Soares M, Póvoa P. Management of severe community-acquired pneumonia: a survey on the attitudes of 468 physicians in Iberia and South America. *J Crit Care*. 2014;29(5):743-747. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.05.019>
- Rabello L, Conceição C, Ebecken K, Lisboa T, Bozza FA, Soares M, et al. Management of severe community-acquired pneumonia in Brazil: a secondary analysis of an international survey. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(1):57-63. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150010>
- Grendar J, Shaheen AA, Myers RP, Parker R, Vollmer CM Jr, Ball CG, et al. Predicting in-hospital mortality in patients undergoing complex gastrointestinal surgery: determining the optimal risk adjustment method. *Arch Surg*. 2012;147(2):126-135. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.296>
- Budweiser S, Harlacher M, Pfeifer M, Jörres RA. Co-morbidities and hyperinflation are independent risk factors of all-cause mortality in very severe COPD. *COPD*. 2014;11(4):388-400. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.836174>
- Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2015;386(9998):1097-1108. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60733-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60733-4)
- Marti C, Garin N, Groscurin O, Poncet A, Combescure C, Carballo S, et al. Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(4):R141. <https://doi.org/10.1186/cc11447>



Conhecimento e atitudes sobre as políticas MPOWER da OMS para redução do uso do tabaco em nível populacional: comparação entre estudantes de medicina do terceiro e sexto anos

Stella Regina Martins¹, André Salem Szklo², Marco Antônio Bussacos³,
Gustavo Faibischew Prado⁴, Renato Batista Paceli⁵,
Frederico Leon Arrabal Fernandes¹, Elisa Maria Siqueira Lombardi¹,
Rafaela Giunti Basso⁶, Mário Terra-Filho⁷, Ubiratan Paula Santos¹

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Divisão de Pesquisa Populacional, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho – FUNDACENTRO – São Paulo (SP) Brasil.
4. Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo (SP) Brasil.
5. Microecologia Medicina Diagnóstica, São Paulo (SP) Brasil.
6. Internal Medicine Residency Program, Southeast Health, Dothan, AL, USA.
7. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 9 dezembro 2019.

Aprovado: 26 setembro 2020.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar estudantes de medicina do terceiro e sexto anos no Brasil em relação a seu conhecimento e atitudes sobre as políticas MPOWER da OMS para redução do uso do tabaco. **Métodos:** A Pesquisa Global de Estudantes de Profissões da Saúde da OMS foi aplicada em cinco coortes de estudantes de medicina avaliados no terceiro e sexto anos da graduação, entre 2008 e 2015. Foram feitas comparações entre os dois anos da graduação em relação às proporções de estudantes que experimentaram ou fizeram uso de produtos de tabaco nos últimos 30 dias antes da pesquisa; conhecimento e cumprimento das políticas antifumo no campus universitário; treinamento formal sobre estratégias de cessação do tabagismo; e autorreconhecimento como modelo de comportamento para pacientes/sociedade. **Resultados:** Dos 943 estudantes que preencheram a pesquisa, aproximadamente 6% haviam fumado cigarro nos últimos 30 dias antes da pesquisa. Ao compararmos o terceiro e sexto anos da graduação, observamos um aumento significativo na proporção de estudantes que tinham conhecimento sobre estratégias de cessação do tabagismo (22,74% vs. 95,84%; $p < 0,001$) e na daqueles que reconheciam seu papel como modelo para pacientes/sociedade (84,5% vs. 89,7%; $p = 0,023$). O conhecimento dos estudantes sobre as políticas de tabagismo existentes no campus universitário associou-se ao aumento no autorreconhecimento como modelo de comportamento (diferença absoluta ajustada = 6,7%; p ajustado = 0,050). **Conclusões:** O conhecimento sobre estratégias de cessação do tabagismo e a autorreconhecimento como modelo de comportamento para pacientes/sociedade aumentaram ao longo da graduação e estão associados à implementação de políticas antifumo.

Descritores: Organização Mundial da Saúde; Educação profissional em saúde pública; Estudantes de medicina; Tabaco; Fortalecimento institucional; Comportamentos relacionados com a saúde.

INTRODUÇÃO

Todos os anos, o uso do tabaco mata mais de 8 milhões de pessoas em todo o mundo.⁽¹⁾ Em 2008, a Convenção-Quadro da OMS para o Controle do Tabaco elaborou seis políticas-chave para reduzir a demanda por produtos de tabaco. Essas medidas são conhecidas como MPOWER, acrônimo das seguintes recomendações: **Monitor tobacco use and prevention policies** (Monitorar o uso do tabaco e as políticas de prevenção); **Protect people from tobacco smoke** (Proteger as pessoas da fumaça do tabaco); **Offer help to quit** (Oferecer ajuda para a cessação); **Warn about the dangers of tobacco** (Alertar sobre os perigos do tabaco); **Enforce bans on tobacco advertising, promotion, and sponsorship** (Fazer cumprir a proibição da publicidade, promoção e patrocínio

do tabaco); e **Raise taxes on tobacco** (Aumentar os impostos sobre o tabaco).⁽²⁾

O sétimo Relatório da OMS sobre a Epidemia Global do Tabaco,⁽³⁾ lançado no Brasil em julho de 2019, foi um marco para as políticas de controle do tabaco no país. Na ocasião, o Brasil foi reconhecido como o segundo país do mundo a implementar, no mais alto nível, todas as medidas contidas no pacote MPOWER.

A maioria dos fumantes quer parar de fumar, e a chance de cessação aumenta com os profissionais de saúde oferecendo ajuda para o abandono do uso do tabaco (abordagem comportamental e/ou medicamentosa). A oferta de ajuda para parar de fumar é uma intervenção de base populacional com bom custo-benefício.^(3,4) O relatório da OMS enfatizou a necessidade de expandir a

Endereço para correspondência:

Ubiratan de Paula Santos. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 8º andar, Bloco B, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2661-5191. Fax: 55 11 2661-5990. E-mail: pneubiratan@incor.usp.br
Apoio financeiro: Nenhum.

política **Offer**, com a disponibilização de um número maior de serviços de cessação do tabagismo como um componente essencial de qualquer estratégia de controle do tabaco.⁽³⁾ Além do mais, o relatório da OMS destacou que quando a oferta de ajuda para parar de fumar vem acompanhada de outras estratégias de controle do tabaco, como aumento de impostos e política de ambiente livre da fumaça de tabaco, essa política tem maior impacto.⁽³⁾

Para continuar a expandir a rede de tratamento do tabagismo, além de aumentar a disponibilidade de terapia medicamentosa, é necessária atenção contínua ao treinamento formal dos futuros profissionais de saúde sobre abordagens para cessação do tabagismo.⁽⁵⁻⁷⁾ Nesse sentido, supomos que se os estudantes de medicina estiverem cientes dos benefícios da cessação do tabagismo, eles mesmos ficarão mais propensos a evitar o tabagismo e atuarão como modelo de comportamento para seus pacientes.⁽⁸⁾

O presente estudo teve por objetivo avaliar estudantes de medicina no Brasil em relação a seu conhecimento e atitudes sobre as políticas MPOWER da OMS para redução do uso do tabaco na população, ao longo da graduação. Assim, estudantes de medicina do terceiro e sexto anos preencheram a *Global Health Professional Students Survey* (GHPSS, Pesquisa Global de Estudantes de Profissões da Saúde) da OMS.⁽⁹⁾

MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo de coorte realizado entre estudantes de medicina do terceiro e sexto anos da graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, localizada na cidade de São Paulo (SP). As informações sobre os objetivos do presente estudo foram fornecidas em sala de aula pelos autores responsáveis pelo estudo. Os estudantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e preencheram a GHPSS da OMS.⁽⁹⁾ A pesquisa já foi traduzida para o português e validada para uso no Brasil.^(10,11)

Os estudantes de medicina do terceiro ano preencheram a pesquisa em junho de 2008-2012. Esses estudantes de medicina do terceiro ano, quando estavam no sexto ano da graduação (ou seja, entre 2011 e 2015), foram convidados a preencher a mesma pesquisa novamente, o que criou cinco coortes de estudantes para seguimento. Além disso, foram coletadas as respostas dos estudantes do sexto ano que não estavam em sala de aula no terceiro ano da graduação quando da aplicação da pesquisa nos anos anteriores. É importante mencionar que, do total de 175 estudantes de terceiro ano matriculados na graduação anualmente entre 2008 e 2012 ($N = 875$), 556 (63,5%) completaram a pesquisa. Dos estudantes de medicina do sexto ano, 110, 61, 82, 66 e 68 preencheram a pesquisa em 2011, 2012, 2013, 2014 e 2015, respectivamente, totalizando 387 (44,2%) do número total de estudantes matriculados ($N = 875$). Além do mais, 203 (36,5%) dos estudantes do terceiro ano foram seguidos com sucesso no período de estudo.

Para a análise estatística descritiva, foram selecionadas as seguintes variáveis relacionadas à implementação atual e futura das políticas MPOWER na universidade — **Monitor**: prevalência do uso de cigarro, proporção de experimentação de outras formas de tabaco (tabaco de mascar, rapé, bidis, charutos ou cachimbos) e proporção de experimentação de narguilé⁽¹²⁾; **Protect**: a proteção das pessoas contra a fumaça do tabaco foi analisada por meio da variável dicotômica referente à percepção do cumprimento da proibição de fumar na universidade (“A faculdade tem uma política oficial proibindo fumar em seus prédios e clínicas?” e “A proibição oficial de fumar nos prédios e clínicas da faculdade é cumprida?”); **Offer**: estudantes que relataram ter recebido treinamento formal sobre estratégias de cessação do tabagismo (“Você recebeu algum tipo de treinamento formal para abordagem da questão da cessação do tabagismo junto aos pacientes durante a graduação?”); e autorreconhecimento como modelo de comportamento para pacientes/sociedade (“Você se reconhece como modelo de comportamento para seus pacientes e a população?”).^(13,14)

Para todas as análises estatísticas descritivas, o teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar as correspondentes proporções entre os anos da graduação entre todos os estudantes do terceiro e sexto anos que preencheram a pesquisa. Também consideramos uma amostra analítica secundária para as análises descritivas que consistiu em estudantes que foram seguidos com sucesso ao longo do tempo (36,5% dos estudantes do terceiro ano) a fim de controlar características não medidas que poderiam confundir os resultados. Além do mais, entre os estudantes sem perda de seguimento, a fim de se avaliar um possível mecanismo para explicar a relação entre ano da graduação e a percepção dos estudantes sobre seu papel como modelo para pacientes/sociedade (Figura 1), as diferenças na proporção entre estudantes do terceiro e sexto anos que responderam “sim” à pergunta “Você se reconhece como modelo de comportamento para seus pacientes e a população?” foram simultaneamente ajustadas para variáveis demográficas e socioambientais. Como a variável resposta era dicotômica (ou seja, sim ou não), e dadas as implicações de saúde pública do nosso estudo, as diferenças absolutas brutas nas proporções foram obtidas de um modelo linear generalizado utilizando família binomial e função de ligação gaussiana.^(15,16) Diferenças segundo o ano da graduação nas proporções da variável “modelo de comportamento” foram simultaneamente ajustadas para idade, status tabágico e a variável “proibição de fumar” (modelo A); em seguida, também adicionamos ao modelo a pergunta selecionada sobre o currículo “Você recebeu algum tipo de treinamento formal sobre como abordar os fumantes?” (modelo B); e, por fim, também consideramos uma análise de sensibilidade que incluiu toda a amostra inicial (estudantes do terceiro ano), ou seja, estudantes com e sem perda de seguimento.

Todas as análises foram realizadas com o programa estatístico Stata, versão 15.0 (StataCorp LP, College

Station, TX, EUA), e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (CAPPesq no. 0277/08).

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra que houve maior proporção de homens que preencheram a pesquisa entre os estudantes de medicina do terceiro ano do que entre os do sexto ano, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. As médias de idade dos estudantes de medicina do terceiro e sexto anos foram de 22,2 anos e 24,6 anos, respectivamente. Foram observadas baixa proporção de consumo de cigarros e alta proporção de experimentação de narguilé em ambos os grupos.

Observamos um aumento estatisticamente significativo na proporção de estudantes de medicina que relataram ter recebido treinamento formal sobre abordagens para cessação do tabagismo (22,7% no grupo do terceiro ano vs. 95,8% no grupo do sexto ano), bem como na percepção do cumprimento da política ambiental de controle de ambientes livres da fumaça de tabaco dentro dos prédios/hospitais universitários (59,3% vs. 69,0%). Informações detalhadas sobre a proporção de estudantes que afirmaram que a proibição de fumar nos prédios e clínicas da faculdade é cumprida podem ser encontradas no material suplementar.

A proporção de respostas afirmativas à pergunta sobre autorreconhecimento como modelo de comportamento para pacientes/sociedade foi alta em ambos os grupos, sendo maior no grupo de estudantes do sexto ano

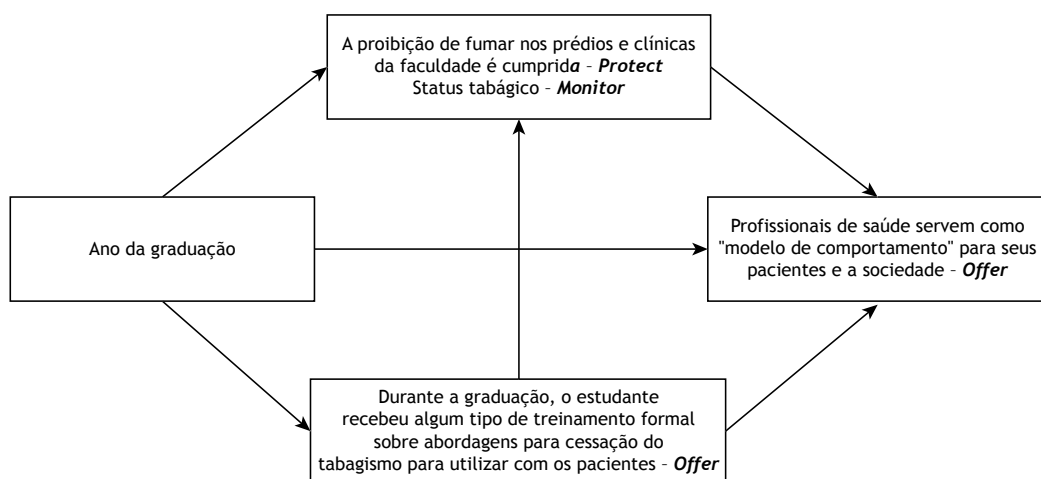


Figura 1. Representação esquemática dos mecanismos para explicar a relação entre ano da graduação e perguntas de interesse da pesquisa.

Tabela 1. Dados demográficos, status tabágico e respostas selecionadas da Pesquisa Global de Estudantes de Profissões da Saúde da OMS de estudantes de medicina do terceiro ano (2008-2012) e sexto ano (2011-2015). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil.^a

Variáveis	Ano da graduação		p	p ajustado*
	Terceiro N = 556	Sexto N = 387		
Sexo masculino	321 (57,7)	213 (55,5)	0,49	N/A
Uso do tabaco (<i>Monitor</i>) ^b				
Consumo de cigarros	30 (5,4)	26 (6,7)	0,40	0,57
Experimentação de outras formas de tabaco ^c	117 (21,0)	92 (23,8)	0,35	0,94
Experimentação de narguilé	241 (43,3)	168 (43,8)	0,83	0,90
Universidade/currículo (<i>Offer</i>) ^b				
Recebeu algum tipo de treinamento formal sobre abordagens para cessação do tabagismo	126 (22,7)	369 (95,8)	< 0,001	N/A
Universidade/tabagismo passivo (<i>Protect</i>) ^b				
A proibição de fumar nos prédios e clínicas da faculdade é cumprida	326 (59,3)	265 (69,0)	< 0,002	N/A
Profissionais de saúde/atitude (<i>Offer</i>) ^b				
Reconhece-se como modelo de comportamento para os pacientes e a população em geral	464 (84,5)	347 (89,7)	0,023	N/A

^aValores expressos em n (%). ^bDe acordo com as políticas MPOWER da OMS. ^cExceto narguilé. *A diferença geral na prevalência de tabagismo (ou uso do tabaco) segundo o ano da graduação foi simultaneamente ajustada para idade e sexo.

(89,7% vs. 84,5%). Análises descritivas adicionais, como as prevalências de uso e de experimentação de outras formas de tabaco (estratificadas por sexo), bem como as atitudes, crenças e conhecimento sobre esses produtos, podem ser encontradas no material suplementar.

A Tabela 2 mostra que a proporção de homens, a proporção de experimentação de narguilé e a média de idade dos estudantes de medicina do terceiro ano com perda de seguimento foram significativamente maiores do que aquelas verificadas entre os estudantes que foram seguidos com sucesso. No entanto, ambos os subgrupos apresentaram proporções semelhantes de fumantes e responderam de forma semelhante às perguntas sobre treinamento formal, percepção da proibição de fumar e autorreconhecimento como modelo de comportamento. Além do mais, as comparações de dados demográficos, status tabágico e respostas selecionadas da GHPSS da OMS entre os estudantes de medicina do terceiro e sexto anos com seguimento bem-sucedido revelaram resultados semelhantes aos encontrados para a amostra global de estudantes de medicina do terceiro e sexto anos que preencheram a pesquisa (Tabela 1).

A Tabela 3 mostra que houve um aumento na percepção dos estudantes sobre serem modelos de comportamento (em relação ao tabagismo) para pacientes/sociedade do terceiro para o sexto ano da graduação (diferença absoluta bruta = +6,9%),

embora esse aumento não tenha sido encontrado quando o modelo estatístico foi ajustado para outras variáveis demográficas e socioambientais. O modelo B sugere que o efeito do ano da graduação foi mediado principalmente pelo recebimento de treinamento formal sobre estratégias de cessação do tabagismo (diferença absoluta bruta = +6,4%). A variável "ter conhecimento do cumprimento da política de proibição de fumar no campus universitário" também se associou ao aumento (diferença absoluta bruta e ajustada) na percepção dos estudantes sobre serem modelos de comportamento para os pacientes e a população em geral.

Incluímos toda a amostra de estudantes de medicina do terceiro e sexto anos na análise de sensibilidade (Tabela 4), e as principais conclusões baseadas na Tabela 3 permaneceram inalteradas.

DISCUSSÃO

De 2008 a 2015, o presente estudo monitorou estudantes de medicina do terceiro e sexto anos da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em diversas questões relacionadas ao tabagismo, e revelou que o ambiente acadêmico/universitário teve um impacto positivo e transformador nesses estudantes.

Os estudantes de medicina do sexto ano relataram um aumento significativo do seu conhecimento sobre a abordagem ao tratamento do tabagismo e de sua percepção do seu papel como modelos de

Tabela 2. Dados demográficos, status tabágico e respostas selecionadas da Pesquisa Global de Estudantes de Profissões da Saúde da OMS de estudantes de medicina do terceiro ano (subgrupos com e sem perda de seguimento) e sexto ano (sem perda de seguimento). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil.^a

Variáveis	Ano da graduação		
	Terceiro (2008-2012) ^{c,d}		Sexto (2011-2015) ^d
	Com perda de seguimento n = 353	Sem perda de seguimento n = 203	Sem perda de seguimento n = 203
Demográficas			
Sexo masculino	62,0%	50,3%	50,3%
Média de idade, anos	22,5	21,8	24,5
Uso do tabaco (<i>Monitor</i>)^a			
Consumo de cigarros	5,7%	4,9%	5,9%
Experimentação de outras formas de tabaco ^b	23,1%	18,0%	17,3%
Experimentação de narguilé	49,7%	33,3%	33,7%
Universidade/currículo (<i>Offer</i>)^a			
Recebeu algum tipo de treinamento formal sobre abordagens para cessação do tabagismo	24,4%	19,8%	95,1%
Universidade/tabagismo passivo (<i>Protect</i>)^a			
A proibição de fumar nos prédios e clínicas da faculdade é cumprida	61,3%	55,7%	63,4%
Profissionais de saúde/atitude (<i>Offer</i>)^a			
Reconhece-se como modelo de comportamento para os pacientes e a população em geral	84,7%	84,2%	91,1%

^aDe acordo com as políticas MPOWER da OMS. ^bExceto narguilé. ^cDiferenças estatisticamente significativas entre os subgrupos são indicadas a seguir: sexo masculino ($p = 0,007$); idade ($p = 0,009$); e experimentação de narguilé ($p < 0,001$; p ajustado para sexo e idade = 0,15). ^dDiferenças estatisticamente significativas entre os anos da graduação entre estudantes sem perda de seguimento são indicadas a seguir: idade ($p < 0,001$); política **Offer** ($p < 0,001$); e modelo de comportamento ($p = 0,033$).

Tabela 3. Diferenças absolutas brutas e ajustadas em relação ao autorreconhecimento dos estudantes como modelos de comportamento para pacientes/sociedade entre estudantes de medicina com seguimento bem-sucedido, segundo o ano da graduação, variáveis demográficas e variáveis socioambientais.

Variáveis	DAB ^a		Modelo A ^b DAA ^a		Modelo B ^c DAA ^a	
	%	p	%	p	%	p
Ano da graduação						
Terceiro	Ref		Ref			
Sexto	6,9	0,03	6,3	0,09	1,9	0,70
Sexo						
Feminino	Ref		-	-	-	-
Masculino	-3,0	0,34	-	-	-	-
Idade, anos	0,9	0,10	-0,1	0,89	-0,1	0,87
Status tabágico						
Não fumante	Ref		Ref		Ref	
Fumante	-11,0	0,23	-11,7	0,18	-11,5	0,19
Recebeu algum tipo de treinamento formal sobre abordagens para cessação do tabagismo						
Não	Ref		-	-	Ref	
Sim	7,9	0,02	-	-	+6,4	0,14
A proibição de fumar nos prédios e clínicas da faculdade é cumprida						
Não	Ref		Ref		Ref	
Sim	7,9	0,02	6,6	0,05	6,7	0,05

DAB: diferença absoluta bruta; e DAA: diferença absoluta ajustada. ^aModelo linear generalizado utilizando família binomial e função de ligação gaussiana. O coeficiente de regressão foi a diferença absoluta nas proporções. ^bA diferença global segundo o ano da graduação na proporção de respostas afirmativas à pergunta sobre autorreconhecimento como modelo de comportamento foi simultaneamente ajustada para idade, status tabágico, coorte de estudantes e proibição de fumar. ^cA diferença global na proporção de respostas afirmativas à pergunta sobre autorreconhecimento como modelo de comportamento foi simultaneamente ajustada para idade, status tabágico, coorte de estudantes, proibição de fumar e a pergunta sobre ter recebido algum tipo de treinamento formal sobre abordagens para cessação do tabagismo.

Tabela 4. Diferenças absolutas brutas e ajustadas em relação ao autorreconhecimento dos estudantes como modelos de comportamento para pacientes/sociedade na amostra global de estudantes de medicina, segundo o ano da graduação, variáveis demográficas e variáveis socioambientais.

Variáveis	DAB ^a		Modelo A ^b DAA ^a		Modelo B ^c DAA ^a	
	%	p	%	p	%	p
Ano da graduação						
Terceiro	Ref		Ref			
Sexto	6,6	0,009	7,1	0,010	1,6	0,62
Sexo						
Feminino	Ref		-	-	-	-
Masculino	-2,2	0,39	-	-	-	-
Idade, anos	0,3	0,099	-0,2	0,69	-0,2	0,79
Status tabágico						
Não fumante	Ref		Ref		Ref	
Fumante	-8,2	0,21	-8,2	0,19	-8,4	0,18
Recebeu algum tipo de treinamento formal sobre abordagens para cessação do tabagismo						
Não	Ref		-	-	Ref	
Sim	5,8	0,049	-	-	6,1	0,075
A proibição de fumar nos prédios e clínicas da faculdade é cumprida						
Não	Ref		Ref		Ref	
Sim	6,8	0,011	5,9	0,026	6,0	0,029

DAB: diferença absoluta bruta; e DAA: diferença absoluta ajustada. ^aModelo linear generalizado utilizando família binomial e função de ligação gaussiana. O coeficiente de regressão foi a diferença absoluta nas proporções. ^bA diferença global segundo o ano da graduação na proporção de respostas afirmativas à pergunta sobre autorreconhecimento como modelo de comportamento foi simultaneamente ajustada para idade, status tabágico, coorte de estudantes e proibição de fumar. ^cA diferença global na proporção de respostas afirmativas à pergunta sobre autorreconhecimento como modelo de comportamento foi simultaneamente ajustada para idade, status tabágico, coorte de estudantes, proibição de fumar e a pergunta sobre ter recebido algum tipo de treinamento formal sobre abordagens para cessação do tabagismo.

comportamento para pacientes/sociedade, quando comparados aos estudantes do terceiro ano (estratégia MPOWER **Offer**).

O treinamento formal sobre abordagens para cessação do tabagismo provavelmente teve impacto no aumento da autoeficácia e expandiu o repertório dos estudantes sobre tópicos relacionados à cessação do tabagismo a serem utilizados com os fumantes no futuro (estratégia MPOWER **Offer**). Um estudo envolvendo estudantes de medicina na Finlândia revelou que a falta de capacidade para abordar fumantes de forma adequada durante uma consulta clínica decorre da falta de treinamento específico.⁽¹³⁾ Além disso, um estudo realizado no Iraque constatou que os médicos que eram fumantes e relataram ter recebido treinamento formal sobre cessação do tabagismo durante sua formação universitária reconheceram que poderiam ter um impacto mais positivo na população se parassem de fumar.⁽¹⁴⁾ A educação formal obtida durante os anos de formação médica é, portanto, essencial para a transformação e desenvolvimento do estudante em um modelo de comportamento médico, na medida em que a visão de seu papel na sociedade se expande.⁽¹⁷⁾ Outro ponto importante é que o conceito que os estudantes têm de si mesmos evolui à medida que eles entram em contato com os pacientes e acumulam mais conhecimento, se sentem mais confiantes e apresentam maior identidade profissional.^(18,19)

O Artigo 14 da Convenção-Quadro da OMS para o Controle do Tabaco⁽²⁰⁾ reforça a importância de reduzir o número de usuários atuais de tabaco por meio do ensino sobre o tratamento da dependência do tabaco. Um dos quadros de monitoramento global da OMS para o plano de ação para doenças não transmissíveis é reduzir o uso do tabaco. Para atingir esse objetivo, as faculdades de medicina terão, portanto, que fazer sua parte no ensino sobre o controle do tabaco, a fim de ajudar os fumantes a parar de fumar.^(20,21)

No momento, o tratamento para cessação do tabagismo envolve tanto o aconselhamento comportamental/cognitivo (breve ou intensivo, individual ou em grupo) quanto à farmacoterapia, e seus custos são totalmente cobertos para todos os fumantes pelo Sistema Único de Saúde em unidades básicas de saúde ou hospitais. Em 2019, após um longo e árduo processo, a Agência Nacional de Saúde Suplementar do Ministério da Saúde finalmente aprovou a inclusão do tratamento para cessação do tabagismo na cobertura de seguro saúde privado, beneficiando 47 milhões de segurados de planos de saúde (22% da população total do Brasil).⁽²²⁻²⁴⁾

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que avaliou a associação entre a GHPSS e o autorreconhecimento dos estudantes de medicina de sua importância como futuros médicos que oferecerão a seus pacientes ajuda para abandonar o uso do tabaco e servirão como modelos de comportamento para seus pacientes e a sociedade. Os motivos do autorreconhecimento dos estudantes como modelos de comportamento podem ser decorrentes de um processo de transição durante a formação médica, determinado não apenas pela

metodologia da educação formal, mas também por componentes socioambientais, como a lei de ambientes livres de fumo que entrou em vigor no estado de São Paulo em 2009 (política MPOWER **Protect**).⁽¹²⁾ De fato, o Relatório sobre a Epidemia Global do Tabaco de 2019⁽³⁾ enfatiza que quando a ajuda para parar de fumar vem acompanhada de outras estratégias de controle do tabaco, há um impacto maior.

Nossa análise mostrou que a percepção do cumprimento da proibição dentro do campus (política MPOWER **Protect**) também influenciou o autorreconhecimento do estudante como modelo de comportamento para pacientes e a população, independentemente do ano da graduação. Vale ressaltar que, em 2009, noventa dias antes da promulgação da Lei Antifumo⁽¹²⁾ que criou ambientes livres de fumo e proibiu o uso de qualquer produto fumígeno, derivado ou não do tabaco, em todos os locais fechados públicos e privados, os mais variados veículos de comunicação divulgaram massivamente informações sobre o conteúdo da lei e as mudanças necessárias que deveriam ocorrer.

De acordo com Bandura,⁽²⁵⁾ o paradigma observacional do processo de conscientização de se tornar um modelo de comportamento é composto por atenção, retenção, reprodução e motivação, a qual, por sua vez, é influenciada pelo comportamento, pelo indivíduo e pelo ambiente. A grande maioria dos cidadãos do estado de São Paulo cumpre a lei de ambientes livres de fumo,⁽¹²⁾ o que sugere que eles entenderam o benefício da lei para a saúde pública. A avaliação dos estudantes que foi realizada entre junho/julho de cada ano provavelmente revelou o impacto positivo de uma campanha de saúde pública bem conduzida sobre a percepção dos estudantes de medicina do terceiro e sexto anos a partir de 2010. Essa mudança de crenças e comportamentos é corroborada por estudos realizados na última década que demonstraram que a divulgação e a disseminação do conhecimento em saúde levam a mudanças nas atitudes dos profissionais médicos e da população em geral.⁽²⁶⁻²⁹⁾

Os componentes socioambientais, como a implementação de ambientes livres de fumo em instalações hospitalares e de ensino médico, são importantes para o desenvolvimento da imagem do próprio estudante como futuro profissional de saúde que servirá como modelo de comportamento para os pacientes e a sociedade.⁽³⁰⁾ Uma mudança no ambiente educacional, como o cumprimento da lei de ambientes livres de fumo,⁽¹²⁾ deve ser adotada em escala mais ampla na formação dos estudantes de medicina como parte da contribuição para a construção de um "modelo de comportamento".⁽³¹⁾ Por meio de uma mudança cultural, os estudantes de medicina adquirem habilidades e competências para lidar com as novas normas e valores de sua comunidade.⁽⁸⁾ Esse conceito é conhecido como "práticas comunitárias"⁽³²⁾ e contribui, juntamente com os anos passados na faculdade de medicina, para o desenvolvimento da identidade profissional do médico.⁽⁸⁾

Embora não tenhamos encontrado uma associação estatisticamente significativa entre status tabágico e autorreconhecimento como modelo de comportamento, um médico fumante pode ser menos propenso a motivar e aconselhar os fumantes a parar de fumar.^(10,11) Nossos resultados também causam preocupação porque, embora a taxa de consumo de cigarros tenha sido baixa, encontramos uma alta proporção de experimentação de narguilé (política MPOWER **Monitor**), apesar do conhecimento de que a fumaça não é filtrada pela água do narguilé, o que pode ter um impacto negativo na política MPOWER **Offer** (ajuda para abandonar o uso do tabaco).⁽³⁾ Outros estudos nacionais e internacionais também encontraram altas taxas de experimentação/uso de narguilé entre os estudantes de medicina, o que representa um desafio adicional para o aumento da eficácia do tratamento para cessação do tabagismo no Brasil e em outros países.^(33,34)

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Ele não foi capaz de avaliar os efeitos independentes de outras políticas além da política antifumo implementada durante o período de estudo (por exemplo, em 2011, uma nova política de preços e tributação de produtos de tabaco foi implementada no Brasil). Outra limitação do presente estudo foi que um número reduzido de estudantes de medicina do sexto ano frequenta aulas formais, principalmente por trabalharem em período integral no hospital e terem atividades limitadas em sala de aula, o que dificultou o contato entre os estudantes e os pesquisadores e reduziu a participação

dos estudantes no estudo. Embora aproximadamente 60% dos estudantes de medicina do terceiro ano tenham tido perda de seguimento, nossa análise incluindo estudantes sem seguimento bem-sucedido produziu resultados compatíveis com aqueles alunos com seguimento bem-sucedido, o que sugere que nossas conclusões podem de certa forma ser generalizadas.

Concluindo, o conhecimento sobre estratégias de cessação do tabagismo e a autorreconhecimento como modelo de comportamento para pacientes/sociedade aumentaram ao longo da graduação e associaram-se à implementação bem-sucedida de políticas antifumo em locais fechados e no campus universitário. Isso será importante para melhorar o tratamento para cessação do tabagismo no futuro.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

SRM: planejamento, interpretação das evidências, redação/revisão das versões preliminares e final e aprovação da versão final. ASS: interpretação das evidências, redação/revisão das versões preliminares e final e aprovação da versão final. MAB: interpretação das evidências. GFP: concepção, planejamento e interpretação das evidências. RBP e EMSL: concepção e planejamento. FLAF: concepção, planejamento e escrita/revisão das versões preliminares e final. RGB: redação/revisão das versões preliminares e final. MTF: revisão das versões preliminares e final. UPS: concepção, planejamento, interpretação das evidências e redação/revisão das versões preliminares e final.

REFERÊNCIAS

- Pan American Health Organization/World Health Organization. [homepage on the Internet]. Washington DC: PAHO; c2019 [cited 2019 Oct 17]. Tobacco kills one person every 34 seconds in the Americas [about 4 screens]. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15229:tobacco-kills-one-person-every-34-seconds-in-the-americas&Itemid=1926&lang=pt
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2008 [cited 2019 Oct 17]. Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008 - The MPOWER package. [Adobe Acrobat document, 342p.]. Available from: http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_full_2008.pdf
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2019 [cited 2019 Oct 17]. Report on the Global Tobacco Epidemic, 2019 - Offer help to quit tobacco use. Available from: https://www.who.int/tobacco/global_report/en/
- The W. Curbing the epidemic: governments and the economics of tobacco control. The World Bank. Tob Control. 1999;8(2):196-201. <https://doi.org/10.1136/tc.8.2.196>
- 2008 PHS Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. Respir Care. 2008;53(9):1217-1222.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [homepage on the Internet]. Atlanta (GA): CDC; c2020 [cited 2020 Mar 12]. Smoking & Tobacco Use. Surgeon General's Reports on Smoking and Health. Available from: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/index.htm
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [homepage on the Internet]. Atlanta (GA): CDC; c2020 [cited 2020 Mar 12]. Smoking & Tobacco Use. Education and Training. Available from: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/for-health-care-providers/education-training/index.html
- Mann KV. Theoretical perspectives in medical education: past experience and future possibilities. Med Educ. 2011;45(1):60-68. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.2010.03757.x>
- Global Tobacco Surveillance System Collaborating Group. Global Tobacco Surveillance System (GTSS): purpose, production, and potential. J Sch Health. 2005;75(1):15-24. <https://doi.org/10.1111/j.1746-1561.2005.tb00004.x>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [homepage on the Internet]. Atlanta (GA): CDC; c2020 [cited 2020 Mar 24]. Global Tobacco Surveillance System Data (GTSSData). Available from: <https://nccd.cdc.gov/GTSSDataSurveyResources/Ancillary/DataReports.aspx?CAID=2>
- Almeida LM, Szklo AS, Souza MC, Sampaio MMA, Mendonça AL, Martins LFL, editors. Global adult tobacco survey: Brazil report. Rio de Janeiro: INCA; 2010. 208 p.
- Governo do Estado de São Paulo. Assembleia Legislativa do Estado de São Paulo [homepage on the Internet]. Lei no 13.541, de 7 de maio de 2009. Proíbe o consumo de cigarros, cigarilhas, charutos, cachimbos ou de qualquer outro produto fumígeno, derivado ou não do tabaco, na forma que especifica. [about 2 screens]. 13541/09. Available from: <https://www.al.sp.gov.br/repositorio/legislacao/lei/2009/lei-13541-07.05.2009.html>
- Barengo NC, Sandström HP, Jormanainen VJ, Myllykangas MT. Attitudes and behaviours in smoking cessation among general practitioners in Finland 2001. Soz Präventivmed. 2005;50(6):355-360. <https://doi.org/10.1007/s00038-005-4097-z>
- Abdulateef DS, Ali AJ, Abdulateef DS, Mohesh MI. Smoking Knowledge, Attitude, and Practices Among Health Care Professionals from Sulaymaniyah City/Iraq. Tob Use Insights. 2016;9:1-6. <https://doi.org/10.4137/TUI.S38171>
- Wacholder S. Binomial regression in GLIM: estimating risk ratios and risk differences. Am J Epidemiol. 1986;123(1):174-184. <https://doi.org/10.1093/ajep/123.1.174>

org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114212

16. Szklo M, Nieto F. Epidemiology: beyond the basics. 3rd ed. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning; 2012.
17. Vågan A. Medical students' perceptions of identity in communication skills training: a qualitative study. *Med Educ.* 2009;43(3):254-259. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.2008.03278.x>
18. Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev.* 1977;84(2):191-215. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.84.2.191>
19. Pitkala KH, Mantyranta T. Professional socialization revised: medical students' own conceptions related to adoption of the future physician's role—a qualitative study. *Med Teach.* 2003;25(2):155-160. <https://doi.org/10.1080/0142159031000092544>
20. WHO Framework Convention on Tobacco Control [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; 2003. [cited 2019 Nov 10]. Available from: http://www.who.int/fctc/text_download/en/
21. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2020 [cited 2020 Mar 24]. Target 5: Reduce tobacco use [about 2 screens]. Available from: <http://www.who.int/nmh/ncd-tools/target5/en/>
22. Associação Médica Brasileira (AMB) [homepage on the Internet]. São Paulo: AMB; c2018 [cited 2020 Mar 24]. Resolução Normativa CNHM no 036/2018. [Adobe Acrobat document, 17p.]. Available from: https://amb.org.br/wp-content/uploads/2018/12/RN-CNHM-036_2018-v4.pdf
23. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2019 [cited 2020 Mar 24]. Report on the Global Tobacco Epidemic - Offer help to quit tobacco use. [Adobe Acrobat document, 8p.]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325968/WHO-NMH-PND-2019.5-por.pdf?ua=1>
24. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: ANS; c2020 [cited 2020 Mar 24]. Dados Gerais. Beneficiários de planos privados de saúde, por cobertura assistencial (Brasil – 2010-2020). Available from: <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>
25. Bandura A. Social cognitive theory. In: Lawler EJ, editor. Six Theories of Child Development: Revised Formulations and Current Issues. Volume 6 of Annals of Child Development. Greenwich, CT: JAI Press; 1989. p. 1-60.
26. Clandinin DJ, Cave MT. Creating pedagogical spaces for developing doctor professional identity. *Med Educ.* 2008;42(8):765-770. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.2008.03098.x>
27. Hafferty F. Professionalism and the socialization of medical students. In: Cruess RL, Cruess SR, Steinert Y, editors. Teaching Medical Professionalism. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2008. p. 53-70. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511547348.005>
28. Hilton S. Education and the changing face of medical professionalism: from priest to mountain guide?. *Br J Gen Pract.* 2008;58(550):353-361. <https://doi.org/10.3399/bjgp08X280128>
29. Mechanic D. Rethinking medical professionalism: the role of information technology and practice innovations. *Milbank Q.* 2008;86(2):327-358. <https://doi.org/10.1111/j.1468-0009.2008.00523.x>
30. Dornan T, Boshuizen H, King N, Scherpbier A. Experience-based learning: a model linking the processes and outcomes of medical students' workplace learning. *Med Educ.* 2007;41(1):84-91. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2929.2006.02652.x>
31. Steinert Y, Cruess RL, Cruess SR, Boudreau JD, Fuks A. Faculty development as an instrument of change: a case study on teaching professionalism. *Acad Med.* 2007;82(11):1057-1064. <https://doi.org/10.1097/01.ACM.0000285346.87708.67>
32. Lave J, Wenger E. Situated learning: Legitimate peripheral participation. Cambridge UK: Cambridge University Press; 1991.
33. Miri-Moghaddam M, Shahrakipour M, Nasseri 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>
34. 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>



Ventilação mecânica protetora em pacientes com fator de risco para SDRA: estudo de coorte prospectiva

Cristiane Bastos-Netto¹, Maycon Moura Reboredo^{1,2},
Rodrigo Souza Vieira¹, Lídia Maria Carneiro da Fonseca^{1,2},
Erich Vidal Carvalho^{1,2}, Marcelo Alcantara Holanda^{3,4},
Bruno Valle Pinheiro^{1,2}

1. Núcleo de Pesquisa em Pneumologia e Terapia Intensiva, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.
3. Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.
4. Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

Recebido: 19 julho 2020.

Aprovado: 18 setembro 2020.

Trabalho realizado no Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação da ventilação mecânica (VM) protetora, com base no V_T e na pressão de distensão máxima (PDM), com a mortalidade em pacientes com fator de risco para SDRA. **Métodos:** Este estudo de coorte prospectivo foi conduzido em uma UTI e incluiu 116 pacientes em VM que apresentavam pelo menos um fator de risco para o desenvolvimento de SDRA. Os parâmetros ventilatórios foram coletados duas vezes ao dia durante sete dias, e os pacientes foram divididos em dois grupos (VM protetora e VM não protetora) com base na PDM (diferença entre pressão máxima de vias aéreas e PEEP) ou no V_T . Os desfechos foram mortalidade em 28 dias, mortalidade na UTI e mortalidade hospitalar. Os fatores de risco associados com a adoção da VM não protetora também foram avaliados. **Resultados:** A VM não protetora com base no V_T e na PDM ocorreu em 49 (42,2%) e em 38 (32,8%) dos pacientes, respectivamente. A regressão multivariada de Cox mostrou que a VM protetora com base na PDM associou-se a menor mortalidade hospitalar (*hazard ratio* = 0,37; IC95%: 0,19-0,73) e em UTI (*hazard ratio* = 0,40; IC95%: 0,19-0,85), após ajuste para idade, *Simplified Acute Physiology Score 3*, uso de vasopressor e valores basais de PaO_2/FiO_2 , PEEP, pH e $PaCO_2$. Essas associações não foram observadas quando a VM não protetora foi baseada no V_T . **Conclusões:** A PDM parece ser uma ferramenta útil, melhor do que o V_T , para o ajuste da VM em pacientes sob risco para SDRA.

Descritores: Respiração artificial; Volume de ventilação pulmonar; Síndrome do desconforto respiratório do adulto.

INTRODUÇÃO

Embora seja medida de suporte essencial no tratamento de formas graves de insuficiência respiratória,^(1,2) a ventilação mecânica (VM) pode causar lesão pulmonar caracterizada por infiltrado inflamatório, membrana hialina e edema alveolar e intersticial, sendo denominada *ventilator-induced lung injury* (VILI, lesão pulmonar induzida pela VM).⁽³⁾

Pulmões previamente lesados, como ocorre na SDRA, são mais susceptíveis à VILI,⁽⁴⁾ e, nesses casos, ajustes ventilatórios protetores, como a redução do V_T para ≤ 6 mL/kg de peso predito e da pressão de platô para ≤ 30 cmH₂O, associam-se a menor mortalidade.⁽⁵⁻⁷⁾ Mais recentemente, Amato et al.⁽⁸⁾ demonstraram que a pressão de distensão (PD, que é a pressão de platô menos a PEEP) correlacionou-se melhor com a mortalidade do que o V_T , a pressão de platô ou a PEEP. Essa correlação foi confirmada pelo estudo de Bellani et al.,⁽⁹⁾ e a manutenção da PD < 14 -15 cmH₂O tem sido recomendada também como estratégia ventilatória protetora na SDRA.⁽¹⁰⁾

Embora estudos experimentais tenham demonstrado que a VILI pode ocorrer em pulmões previamente normais,^(11,12) o impacto da VM protetora na evolução

de pacientes sem SDRA é controverso. Em um ensaio clínico randomizado conduzido em pacientes sem SDRA, Determann et al.⁽¹³⁾ demonstraram que baixos V_T resultaram em menor ocorrência de VILI. Por outro lado, investigadores de um grupo de pesquisa, também em um ensaio clínico randomizado conduzido em pacientes sem SDRA, não encontraram diferenças entre os grupos ventilados com menores ou maiores V_T em relação a mortalidade e duração da VM.⁽¹⁴⁾

Estudos observacionais também avaliaram o impacto da PD na mortalidade de pacientes sem SDRA, mas seus resultados foram conflitantes. Enquanto o estudo de Simonis et al. mostrou associação entre maior PD e mortalidade na UTI,⁽¹⁵⁾ Schmidt et al. não observaram associação entre PD e mortalidade hospitalar em pacientes sem SDRA.⁽¹⁶⁾ Nesses dois estudos, entre os pacientes ventilados em pressão controlada, assumiu-se a pressão máxima nas vias aéreas como aquela equivalente à pressão de platô e ela foi utilizada para o cálculo da PD, o que é uma limitação. A pressão máxima de vias aéreas é necessariamente maior que a pressão de platô e sugerimos chamar de PD máxima (PDM) a diferença entre a pressão máxima de vias aéreas e a PEEP.

Endereço para correspondência:

Bruno do Valle Pinheiro. Avenida Eugênio do Nascimento, s/n, Dom Bosco, CEP 36038-330, Juiz de Fora, MG, Brasil.
Tel./Fax: 55 32 2102-3848. E-mail: bvallepinheiro@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

Uma possível explicação para esses resultados conflitantes é que, entre os pacientes em VM e sem SDRA, existem variadas condições clínicas que indicaram a necessidade do suporte ventilatório, e o potencial para VILI pode ser diferente entre elas. Como a VILI, em última análise, determina uma lesão pulmonar de natureza inflamatória semelhante àquela presente na SDRA, é de se esperar que, entre os pacientes sem SDRA, ela tenha maior potencial de ocorrer entre aqueles com um ou mais fatores de risco para a síndrome.⁽¹⁷⁾ Nesse sentido, conduzimos o presente estudo de coorte prospectiva com o objetivo primário de avaliar a associação entre a VM protetora, com base no V_T e na PDM, e a mortalidade em pacientes com fator de risco para SDRA. Também objetivamos identificar fatores de associação para o ajuste de parâmetros ventilatórios considerados não protetores nesses pacientes.

MÉTODOS

Este estudo de coorte prospectivo foi conduzido na UTI do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, localizado em Juiz de Fora (MG), entre maio de 2016 e março de 2018. Trata-se de uma UTI clínico-cirúrgica com nove leitos. O estudo seguiu os princípios da Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (Parecer no. 2.494.061). O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido junto a um parente próximo do paciente.

Coorte do estudo

Foram incluídos indivíduos com idade ≥ 18 anos, admitidos na UTI, que receberam VM e que apresentavam pelo menos um dos seguintes fatores de risco para o desenvolvimento de SDRA: pneumonia, sepse, choque, aspiração de conteúdo gástrico, pancreatite, transfusão de componentes do sangue, trauma, contusão pulmonar e lesão pulmonar por inalação ou quase afogamento. Os critérios de exclusão foram pacientes com diagnóstico de SDRA segundo os critérios de Berlim⁽¹⁸⁾ dentro dos dois primeiros dias de intubação traqueal, pacientes transferidos de outro hospital já em VM, duração da VM < 48 h e decisão da equipe assistente de instituir cuidados paliativos.

Todos os pacientes foram ventilados com o ventilador Servo-S (Maquet, Solna, Suécia), inicialmente na modalidade pressão-controlada. Quando a equipe assistente considerava que o paciente encontrava-se acordado e estável, a modalidade ventilatória poderia ser modificada para pressão de suporte.

Variáveis

Características clínicas basais e demográficas foram obtidas no dia da admissão na UTI para o cálculo dos escores *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3) e SOFA, assim como foram registrados os diagnósticos de internação e as comorbidades. O dia

da intubação traqueal foi considerado como dia zero, sendo registrados a causa da intubação, os fatores de risco para SDRA, os escores SAPS 3 e SOFA, o peso corporal predito — homens: peso = $50,0 + 0,91 \times (\text{altura em cm} - 152,4)$; mulheres: peso = $45,5 + 0,91 \times (\text{altura em cm} - 152,4)$ — o IMC, os parâmetros ventilatórios e a gasometria arterial.

Diariamente, entre os dias 1 e 7 de VM, às 8:00 e às 20:00 h, foram coletados os parâmetros ventilatórios e se houve o uso de vasopressores, corticosteroides e bloqueadores neuromusculares enquanto os pacientes permanecessem em VM. Registrou-se ainda a ocorrência ou não de óbito em 28 dias, óbito na UTI ou óbito hospitalar.

A variável de exposição foi o uso ou não de VM protetora com base no V_T ao longo dos primeiros 7 dias. Considerou-se que ela foi ofertada quando o V_T por peso predito foi inferior a 8 mL/kg em pelo menos 80% das 14 medidas realizadas nos primeiros 7 dias de VM. Uma segunda variável de exposição também foi criada, para caracterizar se VM protetora, com base na PDM (diferença entre a pressão máxima de vias aéreas e a PEEP), foi ofertada ao longo dos primeiros 7 dias. Considerou-se que a VM foi protetora quando a PDM foi inferior a 15 cmH₂O em pelo menos 80% das 14 medidas realizadas nos primeiros 7 dias de VM. Avaliamos também como VM protetora aquela que preenchia tanto o critério baseado no V_T quanto o critério baseado na PDM.

Desfechos

Os desfechos foram mortalidade em 28 dias, mortalidade hospitalar e mortalidade na UTI.

Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média e desvio-padrão, mediana e intervalo interquartil ou proporções, conforme apropriado. Em relação às variáveis contínuas, os grupos VM protetora e VM não protetora foram comparados pelo teste t de Student ou pelo teste de Wilcoxon, conforme as variáveis apresentassem distribuição normal ou não (teste de Shapiro-Wilk). Para as variáveis categóricas, os grupos foram comparados pelo teste do qui-quadrado.

A regressão multivariada de Cox foi usada para estimar o *hazard ratio* (HR, razão de risco) para mortalidade em 28 dias, mortalidade na UTI e mortalidade hospitalar, em função de a VM protetora ter ocorrido ou não. A HR foi ajustada para idade, SAPS 3, uso de vasopressor, relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PEEP, complacência do sistema respiratório (C_{sr}), pH e PaCO_2 .

Para analisar os fatores associados de forma independente ao ajuste de VM não protetora, foi realizada uma regressão logística multivariada, na qual incluímos as variáveis com $p < 0,2$ na análise univariada. Coeficientes foram computados pelo método da máxima verossimilhança.

Consideraram-se valores de $p < 0,05$ como estatisticamente significantes. Todas as análises foram

realizadas com o pacote estatístico Stata, versão 15.1 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA).

RESULTADOS

Durante o período de estudo, 258 pacientes foram admitidos na UTI, dos quais 148 preencheram os critérios de inclusão. Após a exclusão de 32 pacientes, 116 constituíram a coorte de estudo. A principal causa de exclusão foi a opção por cuidados paliativos pela equipe assistente. A VM foi não protetora em 49 pacientes com base no V_T (prevalência de 42,2%; IC95%: 33,5-51,1%) e em 38 pacientes com base na PDM (prevalência de 32,8%; IC95%: 24,7-41,9%; Figura 1).

As principais características dos pacientes no início do estudo estão listadas na Tabela 1. A média de idade foi de $59,3 \pm 17,7$ anos, e o SAPS 3 na admissão na UTI foi de $49,9 \pm 15,8$. Os principais fatores de risco para SDRA foram choque, em 71 pacientes (61,2%); sepse, em 68 (58,6%); e pneumonia, em 27 (23,3%); sendo que 66 pacientes (56,9%) apresentaram mais de um fator de risco. A Tabela 2 mostra a evolução dos pacientes submetidos à ventilação protetora e não protetora com base nos dois critérios estudados (V_T e PDM).

Os pacientes que receberam VM protetora com base no V_T , em comparação com os que receberam VM não protetora, apresentavam, na avaliação basal, menores escores de gravidade (SAPS 3), maior peso predito, maior valor de pH e menor FiO_2 (Tabela 1). A VM protetora com base no V_T não se associou a menor mortalidade hospitalar, mortalidade na UTI ou mortalidade em 28 dias (Tabelas 3 e 4). Como não foi feito inicialmente o cálculo amostral, calculamos posteriormente o poder do estudo para identificar uma possível associação entre essa estratégia protetora e mortalidade na UTI. Com base no número de pacientes incluídos ($N = 116$) e nos resultados encontrados (HR

= 0,72) e considerando-se como significativo um valor de $p < 0,05$, o poder do estudo para essa associação foi de 39%. As seguintes variáveis associaram-se de forma independente ao ajuste da VM de forma não protetora com base no V_T : SAPS 3 na admissão, peso predito e relação PaO_2/FiO_2 (Tabela 5).

Com base na PDM, os pacientes que receberam VM protetora apresentavam maior C_{sr} , melhores trocas gasosas (maior relação PaO_2/FiO_2 e menor $PaCO_2$), maiores valores de pH e necessidade de menores FiO_2 e PEEP (Tabela 1). Após ajustes para covariáveis, a VM protetora com base na PDM associou-se a menor mortalidade hospitalar, mortalidade em UTI e mortalidade em 28 dias (Tabelas 3 e 4). Com base no número de pacientes incluídos ($N = 116$) e nos resultados encontrados (HR = 0,68) e considerando-se como significativo um valor de $p < 0,05$, o poder do estudo para essa associação foi de 43%. Pneumonia como causa da VM, C_{sr} , relação PaO_2/FiO_2 e pH foram as variáveis associadas de forma independente ao ajuste da VM de forma não protetora com base na PDM (Tabela 5).

Quando a VM protetora foi definida com base nos dois critérios, V_T e PDM, ela associou-se de forma estatisticamente significativa com a mortalidade em 28 dias, mas não com a mortalidade hospitalar ou mortalidade na UTI (Tabelas 3 e 4).

DISCUSSÃO

No presente estudo, observamos que, em pacientes em sob risco de SDRA, a VM protetora caracterizada por $V_T < 8$ mL/kg de peso predito em mais de 80% das medidas realizadas nos primeiros 7 dias de suporte ventilatório não se associou a menor mortalidade. Entretanto, quando a VM protetora foi definida com base na PDM < 15 cmH₂O, ela associou-se a menor

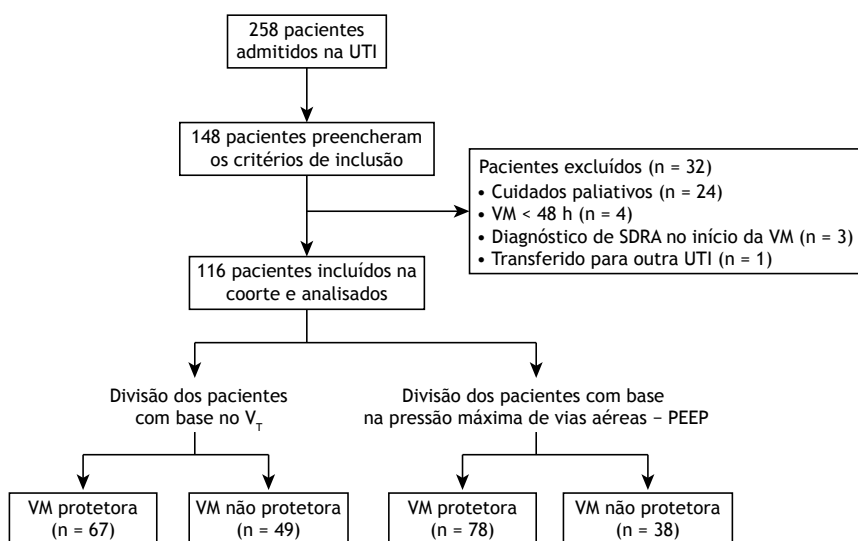


Figura 1. Diagrama dos pacientes participantes da coorte. VM: ventilação mecânica.

Tabela 1. Características basais dos pacientes sob ventilação mecânica protetora e não protetora.^a

	Grupos				
	Amostra geral (N = 116)	VM protetora (N = 67)	VM Não protetora (N = 49)	p	PDM VM Não protetora (N = 38)
Idade, anos	59,3 ± 17,7	57,0 ± 18,2	62,3 ± 16,7	0,108	57,6 ± 18,6
Homens	65 (56,0)	44 (65,7)	21 (42,9)	0,140	47 (60,3)
SAPS-3 na admissão	49,9 ± 15,8	46,8 ± 15,2	54,3 ± 15,8	0,011	48,7 ± 15,8
SOFA na admissão	7,8 ± 3,7	7,7 ± 3,5	8,0 ± 3,9	0,741	7,7 ± 3,7
SAPS-3 na intubação	51,2 ± 14,8	47,9 ± 14,3	55,7 ± 14,2	0,004	50,0 ± 14,8
SOFA na intubação	8,3 ± 3,3	8,2 ± 3,2	8,5 ± 3,4	0,592	8,2 ± 3,3
IMC, Kg/m²	22,5 [19,0-27,0]	22,3 [19,6-26,3]	23,3 [18,0-28,3]	0,789	22,2 [18,8-25,6]
Peso predito, Kg	58,5 ± 10,3	61,7 ± 9,1	54,2 ± 10,5	<0,001	58,9 ± 10,7
Admissão na UTI				0,872	57,7 ± 9,8
Clinica	95 (81,9)	55 (82,1)	40 (81,6)		63 (80,8)
Cirurgia eletiva	13 (11,2)	8 (11,9)	5 (10,2)		10 (12,8)
Cirurgia de urgência	8 (6,9)	4 (6,0)	4 (8,2)		5 (6,4)
Fatores de risco para SDRA					
Pneumonia	27 (23,3)	16 (23,9)	11 (22,5)	0,857	14 (17,9)
Seps	68 (58,6)	38 (56,7)	30 (61,2)	0,626	47 (60,3)
Choque	71 (61,2)	37 (55,2)	34 (69,4)	0,122	46 (59,0)
Aspiração	4 (3,5)	4 (5,9)	0 (0,0)	0,082	3 (3,9)
Transfusão de hemoderivados	21 (18,1)	10 (14,9)	11 (22,5)	0,371	14 (18,0)
Outros	10 (8,6)	6 (8,9)	4 (8,2)	0,881	8 (10,3)
Quantidade de fatores de risco				0,399	
1	50 (43,1)	32 (47,8)	18 (36,7)		34 (44,0)
2	47 (40,5)	26 (38,8)	21 (42,9)		33 (42,3)
3	18 (15,5)	8 (11,9)	10 (20,4)		11 (14,1)
4	1 (0,9)	1 (1,5)	0 (0,0)		0 (0,0)
VM (Dia 0)					
FO ₂	0,5 [0,4-0,6]	0,45 [0,4-0,6]	0,5 [0,4-0,7]	0,027	0,4 [0,4-0,5]
FR, ciclos/min	18 [16-22]	20 [16-22]	17 [16-20]	0,049	18 [16-21]
V _T /Peso predito, ml/kg	7,5 ± 1,4	6,9 ± 1,1	8,3 ± 1,4	<0,001	7,5 ± 1,5
PDM, cmH ₂ O	14,5 ± 3,4	14,3 ± 3,4	14,8 ± 3,5	0,447	13,5 ± 3,0
Pmáx, cmH ₂ O	20,6 ± 4,5	20,5 ± 4,7	21,0 ± 4,4	0,565	19,3 ± 3,7
PEEP, cmH ₂ O	5 [5-7]	5 [5-6]	6 [5-7]	0,117	5 [5-6]
C _{sp} , ml/cmH ₂ O	31,8 ± 10,3	31,5 ± 9,8	32,2 ± 11,0	0,712	33,7 ± 10,1
Gasometria arterial (Dia 0):					
pH	7,34 ± 0,11	7,36 ± 0,1	7,32 ± 0,1	0,032	7,36 ± 0,11
PaO ₂ /F _{O₂} , mmHg	289,0 ± 104,0	301,8 ± 96,0	272,5 ± 112,1	0,134	320,0 ± 98,0
PaCO ₂ , mmHg	38,5 ± 11,6	38,7 ± 10,6	38,2 ± 12,9	0,803	36,2 ± 9,1

PDM: pressão de distensão máxima; SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score* 3; VM: ventilação mecânica; Pmáx: pressão máxima de vias aéreas; e C_{sk}: complacência do sistema respiratório. ^aValores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [IQR].

Tabela 2. Evolução dos pacientes sob ventilação mecânica protetora e não protetora.^a

Variáveis	Amostra geral (n = 116)	Grupos					
		VM protetora (n = 67)	V _T VM não protetora (n = 49)	p	VM protetora (n = 78)	PDM VM não protetora (n = 38)	p
Uso de vasopressores	100 (86,2)	56 (83,6)	44 (89,8)	0,338	65 (83,3)	35 (92,1)	0,198
Uso de corticosteroides	90 (77,6)	49 (73,1)	41 (83,7)	0,179	57 (73,1)	33 (86,8)	0,095
Uso de bloqueador neuromuscular	19 (16,4)	11 (16,4)	8 (16,3)	0,990	7 (9,0)	12 (31,6)	0,002
Mortalidade em 28 dias	35 (30,2)	14 (20,9)	21 (42,9)	0,011	19 (24,4)	16 (42,1)	0,051
Mortalidade na UTI	47 (40,5)	22 (32,9)	25 (51,0)	0,049	23 (29,5)	24 (63,2)	0,001
Mortalidade hospitalar	59 (50,9)	28 (41,8)	31 (63,3)	0,22	30 (38,5)	29 (76,3)	< 0,001

PDM: pressão de distensão máxima e VM: ventilação mecânica. ^aValores expressos em n (%).

Tabela 3. Regressão univariada de Cox para a associação da ventilação mecânica protetora baseada no V_T baseada na pressão de distensão máxima e baseada em ambos os parâmetros com mortalidade.

Desfechos	VM protetora baseada em					
	V _T ^a HR (IC95%)	p	PDM ^b HR (IC95%)	p	Ambos HR (IC95%)	p
Mortalidade hospitalar	0,63 (0,37-1,05)	0,079	0,60 (0,36-1,01)	0,053	0,46 (0,29-0,93)	0,03
Mortalidade na UTI	0,72 (0,40-1,28)	0,261	0,49 (0,27-0,88)	0,189	0,60 (0,30-1,21)	0,151
Mortalidade em 28 dias	0,44 (0,22-0,86)	0,017	0,56 (0,29-1,11)	0,096	0,38 (0,17-0,83)	0,016

VM: ventilação mecânica; PDM: pressão de distensão máxima; e HR: *hazard ratio*. ^aVM protetora baseada no V_T: V_T por peso predito < 8 mL/kg em pelo menos 80% das 14 medidas realizadas nos primeiros sete dias de VM. ^bVM protetora baseada na PDM: PDM < 15 cmH₂O em pelo menos 80% das 14 medidas realizadas nos primeiros sete dias de VM.

Tabela 4. Regressão multivariada de Cox para a associação da ventilação mecânica protetora baseada no V_T baseada na pressão de distensão máxima e baseada em ambos os parâmetros com mortalidade.^a

Desfechos	VM protetora baseada em					
	V _T ^b HR (IC95%)	p	PDM ^c HR (IC95%)	p	Ambos HR (IC95%)	p
Mortalidade hospitalar	0,75 (0,43-1,32)	0,320	0,48 (0,26-0,90)	0,022	0,53 (0,28-1,01)	0,055
Mortalidade na UTI	0,78 (0,42-1,47)	0,443	0,45 (0,24-0,90)	0,023	0,59 (0,28-1,25)	0,151
Mortalidade em 28 dias	0,53 (0,24-1,16)	0,113	0,41 (0,18-0,94)	0,036	0,40 (0,17-0,94)	0,036

VM: ventilação mecânica; PDM: pressão de distensão máxima; e HR: *hazard ratio*. ^aModelo ajustado para idade, *Simplified Acute Physiology Score 3*, uso de vasopressor, PaO₂/FiO₂, PEEP, complacência do sistema respiratório, pH e PaCO₂. ^bVM protetora baseada no V_T: V_T por peso predito < 8 mL/kg em pelo menos 80% das 14 medidas realizadas nos primeiros sete dias de VM. ^cVM protetora baseada na PDM: PDM < 15 cmH₂O em pelo menos 80% das 14 medidas realizadas nos primeiros sete dias de VM.

mortalidade hospitalar, mortalidade na UTI e mortalidade em 28 dias.

Embora esteja bem definido que a VM protetora reduza a mortalidade em pacientes com SDRA,^(6,7) seus benefícios entre os pacientes sem essa síndrome ainda permanecem controversos. Uma meta-análise feita a partir de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais conduzidos em UTIs ou durante cirurgias de grande porte demonstrou que a VM protetora com baixo V_T associou-se a melhores desfechos clínicos em pacientes sem SDRA, incluindo menor mortalidade e menor ocorrência de infecção e lesão pulmonar.⁽¹⁹⁾ Entretanto, um ensaio clínico com pacientes sem SDRA não encontrou diferenças em relação à mortalidade (na UTI, no hospital, em 28 dias ou em 90 dias), duração da VM ou duração da internação na UTI em pacientes randomizados para VM com baixos V_T (4-6 mL/kg de peso predito) ou mais altos (10 mL/kg de peso predito).⁽¹⁴⁾ Um estudo observacional⁽¹⁶⁾ que analisou

uma coorte de 935 pacientes sem SDRA também não encontrou correlações entre V_T e mortalidade. Esses resultados, em linha com os nossos, colocam em xeque a limitação do V_T como estratégia ventilatória em pacientes sem SDRA.

Uma possível explicação para o fato de que a limitação do V_T não se associou a melhores desfechos em pacientes sem SDRA é que esses pacientes apresentam melhor C_{sr}, o que pode fazer com que mesmo V_T maiores não sejam lesivos. Nesse sentido, o uso da PD ou, como no nosso estudo, a PDM, como parâmetro para ajustar a VM protetora pode ser melhor. A PD é calculada pela divisão do V_T pela complacência estática do sistema respiratório.⁽⁸⁾ Portanto, objetivando-se um nível de PD como alvo para VM protetora, sempre que a complacência estiver reduzida, traduzindo maior acometimento pulmonar, o V_T deve ser reduzido. Corroborando essa hipótese, em um ensaio clínico randomizado⁽¹⁴⁾ que não mostrou diferenças entre

Tabela 5. Fatores associados ao ajuste da ventilação mecânica não protetora baseada no V_T e na pressão de distensão máxima.

Fatores	Análise univariada		Análise multivariada	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
V_T				
Idade	1,02 (1,00-1,04)	0,109		
Sexo masculino	0,39 (0,18-0,84)	0,015		
SAPS 3	1,03 (1,01-1,06)	0,014	1,05 (1,02-1,08)	0,002
Peso predito	0,92 (0,89-0,96)	< 0,001	0,91 (0,86-0,95)	< 0,001
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	1,00 (0,99-1,00)	0,135	0,99 (0,99-1,00)	0,020
pH	0,96 (0,93-0,99)	0,035		
Uso de corticosteroides	1,88 (0,74-4,77)	0,183		
PDM				
Idade	1,01 (0,99-1,04)	0,153		
Sexo masculino	0,60 (0,27-1,30)	0,191		
IMC	1,05 (0,98-1,11)	0,162		
Pneumonia	2,38 (0,98-5,76)	0,055	3,23 (1,07-9,71)	0,037
PEEP	1,25 (0,10-1,56)	0,052		
C_{sr}	0,93 (0,88-0,98)	0,004	0,94 (0,89-0,99)	0,029
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	0,99 (0,98-0,99)	< 0,001	0,99 (0,98-0,99)	< 0,001
pH	0,95 (0,91-0,99)	0,007	0,95 (0,90-0,99)	0,017
PaCO_2	1,06 (1,02-1,10)	0,004		
Corticosteroides	2,43 (0,84-7,06)	0,102		
Bloqueador neuromuscular	4,68 (1,66-13,18)	0,003		
Vasopressor	2,33 (0,62-8,74)	0,209		

SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*; PDM: pressão de distensão máxima; e C_{sr} : complacência do sistema respiratório.

a VM com V_T baixos ou intermediários na evolução de pacientes sem SDRA, a PD em ambos os grupos encontrava-se em níveis considerados seguros em relação à ocorrência de VILI (11 cmH₂O no grupo de baixo V_T e 13 cmH₂O no grupo de V_T intermediário).

No nosso estudo, a VM protetora com base na PDM correlacionou-se com menor mortalidade, sugerindo que ela seja um parâmetro importante a ser considerado no ajuste da VM protetora em pacientes sem SDRA. Acrescentar o V_T junto à PDM para se definir a VM como protetora não se mostrou necessário, visto que, baseando-se nos dois parâmetros, a associação da VM protetora com a mortalidade é pior do que quando ela se baseia apenas na PDM. Nossos resultados estão em linha com os de outros autores,^(16,20) que também mostraram correlações entre a PDM e a evolução de pacientes sem SDRA. Um estudo que não mostrou correlação entre V_T e mortalidade encontrou uma correlação positiva entre a PDM e a mortalidade na UTI.⁽¹⁶⁾ Em outro estudo observacional, em uma coorte de 986 pacientes em VM por uma condição neurológica aguda, Tejerina et al. demonstraram que elevações na PDM correlacionaram-se com maior mortalidade, fato não observado com elevações do V_T .⁽²⁰⁾

Nossa opção pelo uso do termo PDM foi para caracterizá-la como diferente da PD, a qual foi inicialmente correlacionada com melhores desfechos na SDRA no estudo de Amato et al.⁽⁸⁾ A PD é calculada pela diferença entre a pressão de platô, obtida ao final de uma pausa inspiratória, e a PEEP. Alguns autores

utilizam a pressão de vias aéreas ao final da inspiração durante a VM pressão-controlada em substituição à pressão de platô para o cálculo da PD.^(15,16,20) Apesar da proximidade ou mesmo coincidência das duas em alguns casos, sobretudo quando não há um componente resistivo de vias aéreas importante, elas não são necessariamente iguais. No entanto, a PDM será sempre igual ou maior que a PD e, por isso, sua monitorização como parâmetro de segurança para a ocorrência de VILI torna-se útil.

Pelo que revisamos na literatura, este é o primeiro estudo prospectivo que analisou os fatores de risco associados ao ajuste da VM não protetora em pacientes sob risco de SDRA. Os fatores associados ao ajuste da VM não protetora com base no V_T foram os relacionados com maior gravidade do quadro (SAPS 3 e relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) e menor peso predito. A associação de maior gravidade com a VM não protetora provavelmente deveu-se à priorização da estabilização gasométrica nesses pacientes, o que pode ter ocorrido em detrimento de uma VM mais protetora. Já a correlação com o menor peso predito provavelmente deveu-se a uma estimativa inadequada desse peso em pacientes mais baixos, visto que o cálculo é baseado na altura. Nesse sentido, vale a pena ressaltar que as mulheres são mais suscetíveis a ajustes inadequados do V_T com base no peso predito, como identificado pela análise univariada. Os fatores associados ao ajuste de VM não protetora com base na PDM foram aqueles relacionados a uma pior condição pulmonar (pneumonia, menor C_{sr} e menor relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ou a uma maior demanda

ventilatória (menor pH). Esses resultados sugerem que talvez haja menor atenção à PDM no ajuste da VM protetora, permitindo sua elevação em condições de pior mecânica pulmonar ou de necessidade de compensação de acidose.

Nosso estudo tem alguns pontos fortes. Em primeiro lugar, nós monitoramos o V_T e a PDM duas vezes ao dia durante os primeiros 7 dias de VM para caracterizar a VM como protetora ou não. Estudos observacionais anteriores que avaliaram as correlações de V_T e PD com mortalidade em pacientes sem SDRA monitorizaram os parâmetros ventilatórios em apenas 1 dia, geralmente o primeiro da VM.^(14,15,20) Essa avaliação pontual, sobretudo em relação à PD, pode ter caracterizado muito mais a gravidade da condição pulmonar inicial e seu impacto nos desfechos dos pacientes. Acreditamos que nossa avaliação ao longo de 7 dias traduz melhor a correlação entre a VM instituída e a ocorrência de VILI e seu impacto na mortalidade. Além disso, nós avaliamos a associação entre VM não protetora e mortalidade em um grupo específico de pacientes sem SDRA: aqueles com fator de risco para o desenvolvimento da síndrome. Esses pacientes, comparados com aqueles sem fator de risco para SDRA, apresentam piores desfechos, tais como a ocorrência de complicações pulmonares e maior mortalidade.^(14,21) Sendo assim, eles representam, dentre os pacientes sem SDRA, um grupo em que uma estratégia ventilatória protetora é mais relevante.

Algumas limitações do estudo devem ser destacadas. Durante a medida da PDM, sobretudo em pacientes já ventilados em pressão de suporte, não foi considerada a possibilidade de o paciente apresentar esforços

inspiratórios, o que determinaria maior pressão transpulmonar, a qual está associada à VILI. Essa limitação é inevitável quando não se monitora a pressão esofágica em pacientes com esforços inspiratórios. Nosso estudo foi observacional; portanto, não se pode afirmar que a correlação encontrada entre PDM e mortalidade seja de causalidade, ou seja, não se pode afirmar que a VM não protetora com base na PDM causou aumento na mortalidade. Mesmo com a análise multivariada para ajustes para potenciais fatores de confusão, maior PDM pode ter representado maior gravidade dos pacientes e daí sua associação com mortalidade. É possível que o número de pacientes estudados não tenha sido suficiente para detectar associações entre V_T e mortalidade, visto que o poder do estudo para identificar essa associação foi de apenas 39%. Por outro lado, o fato de essa associação ter sido encontrada com a PDM (o poder do estudo para identificar essa associação foi de 43%) sugere que esta seja um melhor parâmetro a ser considerado no ajuste da VM protetora. O estudo foi unicêntrico; portanto, a extrapolação de seus resultados deve ser feita com cautela.

Concluimos que a PDM elevada ao longo dos primeiros 7 dias de VM associou-se a maior mortalidade, fato não observado com V_T elevados. Sendo assim, a PDM é um parâmetro a ser considerado durante a VM de pacientes sob risco para SDRA. Identificamos ainda fatores de associação para ajustes de VM não protetora: menor relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, menor C_{sp} , pneumonia como causa da VM, maior escore de gravidade, acidose e menor peso predito. A presença de um ou mais desses fatores deve chamar a atenção para o ajuste da VM, evitando-se que parâmetros lesivos sejam empregados.

REFERÊNCIAS

1. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002;287(3):345-355. <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.345>
2. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(2):170-177. <https://doi.org/10.1164/rccm.200706-893OC>
3. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury [published correction appears in *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1668-9]. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2126-2136. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1208707>
4. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(6):562-572. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1608077>
5. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347-354. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802053380602>
6. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-1308. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>
7. Needham DM, Yang T, Dinglas VD, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Sevransky JE, et al. Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(2):177-185. <https://doi.org/10.1164/rccm.201409-1598OC>
8. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747-755. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1410639>
9. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries [published correction appears in *JAMA*. 2016 Jul 19;316(3):350] [published correction appears in *JAMA*. 2016 Jul 19;316(3):350]. *JAMA*. 2016;315(8):788-800. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>
10. Fan E, Sorbo LD, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jun 1;195(11):1540]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253-1263. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0548ST>
11. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1974;110(5):556-565.
12. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(5):1159-1164. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/137.5.1159>

13. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Paulus F, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010;14(1):R1. <https://doi.org/10.1186/cc8230>
14. Writing Group for the PReVENT Investigators, Simonis FD, Serpa Neto A, Binnekade JM, Braber A, Bruin KCM, et al. Effect of a Low vs Intermediate Tidal Volume Strategy on Ventilator-Free Days in Intensive Care Unit Patients Without ARDS: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(18):1872-1880. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14280>
15. Simonis FD, Barbas CSV, Artigas-Raventós A, Canet J, Determan RM, Anstey J, et al. Potentially modifiable respiratory variables contributing to outcome in ICU patients without ARDS: a secondary analysis of PROVENT. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0385-7>
16. Schmidt MFS, Amaral ACKB, Fan E, Rubenfeld GD. Driving Pressure and Hospital Mortality in Patients Without ARDS: A Cohort Study. *Chest*. 2018;153(1):46-54. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.004>
17. Odeyemi YE, Herasevich S, Gong MN, Gajic OO. Clinical Strategies to Prevent Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(1):129-136. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683997>
18. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
19. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Pasqualucci Mde O, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(16):1651-1659. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.13730>
20. Tejerina E, Pelosi P, Muriel A, Peñuelas O, Sutherasan Y, Frutos-Vivar F, et al. Association between ventilatory settings and development of acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients due to brain injury. *J Crit Care*. 2017;38:341-345. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.11.010>
21. Neto AS, Barbas CSV, Simonis FD, Artigas-Raventós A, Canet J, Determann RM, et al. Epidemiological characteristics, practice of ventilation, and clinical outcome in patients at risk of acute respiratory distress syndrome in intensive care units from 16 countries (PROVENT): an international, multicentre, prospective study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(11):882-893. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30305-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30305-8)



Vitamina D e sua associação com níveis de eosinófilos e IgE em crianças com asma

Claudio Luiz Castro Gomes de Amorim^{1,2}, Joice Mara de Oliveira^{2,3},
Antenor Rodrigues^{2,4}, Karina Couto Furlanetto^{2,3}, Fabio Pitta^{1,2}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR) Brasil.
2. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar, Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR) Brasil.
3. Centro de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade Pitágoras-Universidade Norte do Paraná – UNOPAR – Londrina (PR) Brasil.
4. Rehabilitation Aimed at Muscle Performance–RAMP–University of Toronto, Toronto, ON, Canada.

RESUMO

A associação entre níveis de vitamina D, eosinófilos e IgE foi analisada transversalmente em 26 crianças (6-12 anos) com asma na cidade de Londrina (PR). Foram observadas correlações moderadas dos níveis de vitamina D com idade ($r = -0,51$) e eosinofilia ($r = -0,49$), mas não com IgE ($r = -0,12$). Ao separar a amostra pelo ponto de corte obtido com a mediana dos níveis de vitamina D ($< \text{ou} \geq 24 \text{ ng/mL}$), valores mais altos de idade, eosinófilos e IgE ocorreram no grupo abaixo desse ponto. Pelo que sabemos, este estudo exploratório é o primeiro a mostrar uma associação entre níveis baixos de vitamina D e eosinofilia mais acentuada em crianças asmáticas no Brasil.

Descritores: Vitamina D; Asma; Eosinófilos; Eosinofilia; Criança.

A inflamação via linfócitos Th2 é o perfil mais comum de asma na infância e caracteriza-se pela presença de eosinófilos e aumento nos níveis de IgE, que se relacionam à melhora da doença com corticosteroides.⁽¹⁻³⁾

A vitamina D, um micronutriente lipossolúvel⁽⁴⁾ que age por meio do *vitamin D receptor* (VDR, receptor de vitamina D),⁽⁵⁾ pode influenciar a cascata imunológica da asma suprimindo a resposta de linfócitos T2 alto e reduzindo a produção de IL-5, com diminuição do número de eosinófilos e dos níveis de IgE.⁽⁶⁾ Usualmente a vitamina D não está presente na alimentação da maioria das pessoas, inclusive na dos brasileiros.^(2,7-9) Somado ao hábito de exposição solar insuficiente, isso pode gerar um quadro de deficiência dessa vitamina.

No Brasil, embora a maioria da população resida em regiões de adequada exposição solar, a hipovitaminose D é um problema comum que também acomete crianças e relaciona-se com o aumento da incidência de sintomas de asma e ao seu mau controle.^(8,9) Em um estudo prévio feito em crianças com asma e insuficiência de vitamina D, sua suplementação melhorou o controle da asma e diminuiu o risco de exacerbações.⁽⁴⁾ Adicionalmente, níveis mais altos de eosinófilos e IgE podem ser encontrados em pacientes com insuficiência de vitamina D, diferentemente daqueles com níveis suficientes dessa.^(6,10) No entanto, com relação aos valores de vitamina D usados internacionalmente (isto é, $< 20 \text{ ng/dL}$ como deficiência, e de $20\text{-}30 \text{ ng/dL}$ como insuficiência), é questionável se esses são aplicáveis como referência para todos os indivíduos, pois não são considerados suas características clínicas, local de habitação, idade e hábitos de vida.⁽⁹⁻¹¹⁾

A associação dos níveis de vitamina D com eosinofilia e IgE não foi explorada em profundidade em crianças com asma no Brasil. Apesar de essa população estar sujeita a especificidades clínicas e níveis de exposição solar próprios, hipotetiza-se que tais associações possam também ocorrer em crianças no Brasil, assim como tem sido observado em outras populações de diferentes locais do mundo. Portanto, o objetivo do presente estudo exploratório foi analisar os níveis de vitamina D e sua associação com níveis de eosinófilos e IgE em uma amostra de escolares com asma.

O presente estudo foi realizado no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica da Universidade Estadual de Londrina, localizado na cidade de Londrina (PR). Trata-se de um estudo primário e exploratório com delineamento analítico transversal. A amostra foi composta por pacientes consultados consecutivamente no ambulatório entre maio e agosto de 2019 (meses de outono e inverno), provenientes de Londrina e região, que aceitaram participar do estudo. Um termo de consentimento livre e esclarecido, informando os aspectos éticos e legais da pesquisa, foi assinado pelos responsáveis de todos os participantes. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Instituição sob o número 3.093.047/2018.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: pacientes entre 6-12 anos acompanhados no ambulatório com diagnóstico clínico de asma, estabelecido conforme a *Global Initiative for Asthma*⁽¹⁾; uso corrente de corticosteroide inalatório sem restrições quanto ao tempo de uso; estabilidade clínica sem necessidade de uso de corticosteroide oral no último mês em razão de crise

Endereço para correspondência:

Fabio Pitta. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar (LFIP), Departamento de Fisioterapia, Avenida Robert Koch, 60, Vila Operária, CEP 86038-350, Londrina, PR, Brasil.

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

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido: 3 abril 2020.

Aprovado: 6 julho 2020.

Trabalho realizado no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR) Brasil.

asmática; ausência de suplementação de vitamina D no último mês; ausência de outras pneumopatias, paralisia cerebral, doença do refluxo gastroesofágico ou disfagia; e uso de antiparasitário nos últimos 12 meses. Os critérios de exclusão foram: ocorrência de exacerbação asmática que requeresse um período de hospitalização maior do que um dia e/ou uso de corticosteroide oral; ocorrência de comorbidades associadas; uso de medicações que possam interferir na metabolização da vitamina D (por exemplo, anticonvulsivantes ou antifúngicos sistêmicos); e impossibilidade de obtenção de amostra laboratorial para a quantificação da vitamina D.

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão, conforme identificados pela avaliação clínica, foram avaliados em momento único. O método de avaliação dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D3 (vitamina D) foi descrito previamente,^(12,13) refletindo contribuições de todas as fontes dessa vitamina (ou seja, por via alimentar e exposição ao sol).⁽¹⁴⁾ Os métodos de avaliação de eosinófilos séricos^(3,13), IgE,⁽¹⁵⁾ nível de controle da asma,⁽¹⁾ diagnóstico de rinite alérgica⁽¹⁶⁾ e espirometria^(17,18) também já foram descritos anteriormente. A graduação da posologia de corticosteroides inalatórios e a sua padronização em dosagens equivalentes à budesonida foram feitas conforme descrito no GINA.⁽¹⁾

Com relação ao tamanho amostral, um cálculo realizado (<http://www.sample-size.net/correlation-sample-size/>) utilizando-se alfa de 0,05 e beta de 0,20, objetivando atingir uma correlação > 0,60 entre o nível de vitamina D e eosinófilos indicou a necessidade de uma amostra de 19 pacientes.

Para a análise estatística foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para analisar a normalidade da distribuição dos dados, com descrição dos dados em média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil. Considerando que os valores de mediana de vitamina D não se apresentaram em consonância com os valores adequados comumente propostos internacionalmente, para fins de análise no presente estudo, os pacientes foram categorizados em dois grupos de acordo com o nível de vitamina D: indivíduos com níveis acima ou abaixo da mediana da amostra (24 ng/mL). A mediana foi escolhida por ser considerada mais representativa em amostras com tamanho limitado. A comparação entre esses dois grupos foi realizada pelo teste t de Student não pareado ou pelo teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas e pelo teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. As correlações foram avaliadas pelo coeficiente de Spearman. A análise estatística foi realizada utilizando o pacote estatístico IBM SPSS Statistics, versão 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). A significância estatística foi determinada como $p < 0,05$.

Foram incluídos 27 pacientes no estudo, e 1 foi excluído por não ter sido possível coletar a amostra laboratorial para a quantificação da vitamina D. As características basais dos 26 pacientes estão descritas na Tabela 1. De modo geral, a amostra apresentou IMC

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos no estudo (N = 26).^a

Variáveis	Resultados
Idade, anos	9,5 (7,0-11,0)
Sexo masculino/feminino, n/n	19/7
IMC, kg/m ²	20 ± 4
Rinite alérgica	100%
Tabagismo passivo	38%
Asma não controlada	35%
Dose diária de corticosteroide inalatório, µg	400 (200-400)
Vitamina D, ng/mL	24 (19-31)
IgE total, UI/mL	706 (515-1.583)
Eosinófilos, %	9,5 ± 6,7
Eosinófilos, células/µL	653 ± 471
VEF ₁ , % previsto	90 ± 9
VEF ₁ pós-BD, % previsto	105 ± 14
VEF ₁ /CVF	78 ± 7
VEF ₁ /CVF pós-BD	84 ± 3
FEF _{25-75%} , % previsto	96 ± 23
FEF _{25-75%} pós-BD, % previsto	136 ± 36

pós-BD: pós-broncodilatador. ^aValores expressos em média ± dp ou mediana (intervalo interquartil), exceto onde indicado.

dentro da faixa da normalidade, níveis de vitamina D em dissonância com os considerados adequados comumente propostos internacionalmente, níveis aumentados de IgE e eosinofilia.

O grupo com nível de vitamina D < 24 ng/mL apresentou maior idade e maiores valores absolutos de eosinófilos e de IgE em relação ao grupo com níveis acima desse valor (Tabela 2). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes ou limítrofes em outras variáveis. Na amostra como um todo, foram observadas correlações moderadas e estatisticamente significantes dos níveis de vitamina D com idade ($r = -0,51$) e número absoluto de eosinófilos ($r = -0,49$), mas não com IgE ($r = -0,12$; $p = 0,66$). Nenhuma outra correlação significativa foi observada entre as demais variáveis estudadas.

Pelo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a mostrar que níveis reduzidos de vitamina D se associaram a maiores números absolutos de eosinófilos e de níveis de IgE em uma amostra de crianças com asma no Brasil, embora os resultados devam ser vistos com cautela por ainda não permitirem inferir causalidade. A associação do nível de vitamina D com a idade já foi observada em crianças e adolescentes anteriormente,⁽¹⁰⁾ embora ainda não em crianças no Brasil. Isso pode ser devido a hábitos de vida (por exemplo, menor exposição solar) e ao aumento do risco de doenças crônicas e de caráter inflamatório, que causam maior utilização da vitamina D em processos metabólicos.^(8,9)

Atualmente, o papel da vitamina D em pontos da cascata inflamatória do paciente com asma é assunto de diversas discussões, com resultados conflitantes. Um estudo com crianças com asma no Brasil (7-14

Tabela 2. Comparação entre os grupos classificados com valores acima ou abaixo da mediana dos níveis de vitamina D (24 ng/mL).^a

Variáveis	Grupos por nível de vitamina D		p
	< 24 ng/mL (n = 13)	≥ 24 ng/mL (n = 13)	
Idade, anos	10 (9-11)	8 (7-10)	0,019
Sexo masculino/feminino, n/n	9/4	10/3	0,658
IMC, kg/m ²	20 (17-23)	17 (16-23)	0,479
Dose diária de corticosteroide inalatório, µg	400 (200-400)	400 (200-400)	0,880
Asma não controlada	38%	30%	0,999
Tabagismo passivo	46%	31%	0,688
Vitamina D, ng/mL	19 ± 4	30 ± 4	< 0,001
Eosinófilos, %	11 ± 6	8 ± 7	0,351
Eosinófilos, células/µL	918 ± 464	448 ± 382	0,042
IgE total, UI/mL	961 (696-2.283)	621 (325-940)	0,046
CVF, % previsto	101 ± 14	108 ± 6	0,548
VEF ₁ , % previsto	89 ± 11	91 ± 8	0,990
FEF ₂₅₋₇₅ , % previsto	96 ± 23	93 ± 20	0,905

^aValores expressos em média ± dp ou mediana (intervalo interquartil), exceto onde indicado.

anos) não quantificou eosinófilos mas encontrou uma associação inversa entre níveis de IgE e de vitamina D,⁽¹¹⁾ enquanto outro estudo com crianças com asma (6-14 anos) na Costa Rica mostrou uma associação significativa da vitamina D com IgE; porém, não com eosinófilos.⁽¹⁰⁾

A vitamina D, em resposta a corticosteroides, restaura a capacidade das células T de secretar IL-10 (uma potente citocina anti-inflamatória),⁽¹⁰⁾ exercendo assim um efeito imunomodulatório⁽¹⁹⁾ e diminuindo a produção de IgE de forma indireta,^(1,20) já que a IgE não possui VDR e é produzida pelos linfócitos B. Hipoteticamente, isso explicaria o motivo de não haver uma correlação mais robusta da vitamina D com a IgE, em contraste com o que ocorreu com os eosinófilos, que, diferentemente, possuem VDR⁽²⁰⁾ e são diretamente produzidos a partir dos linfócitos T2 alto. Considerando que a vitamina D pode prolongar a sobrevivência dos eosinófilos e aumentar a expressão de receptores de membrana que inibem sua apoptose,⁽²⁰⁾ há uma menor necessidade de produção de novos eosinófilos nesse cenário, sendo essa uma possível explicação para a boa associação entre vitamina D e eosinófilos.

De acordo com a mediana de vitamina D encontrada nessa amostra (24 ng/mL), os pontos de corte de vitamina D difundidos internacionalmente podem não ser aplicáveis a crianças com asma no Brasil. Salienta-se que os valores de vitamina D geralmente sugeridos como suficientes, insuficientes e deficientes foram baseados para uso na saúde óssea,⁽⁹⁾ envolvendo

pessoas presumidamente saudáveis,⁽¹⁰⁾ porém sem levar em consideração as especificidades relativas à exposição solar e às diferentes faixas etárias.

As limitações do presente estudo incluem o tamanho amostral relativamente reduzido (o que não permite uma representação ampla da população de crianças asmáticas, nem a análise por regressão múltipla para o estudo de associações independentes), além do desenho transversal (que não permite estabelecer causalidade). Portanto, estudos amplos, multicêntricos e envolvendo coortes e inquéritos nutricionais são bem-vindos para que se confirme ou refute os presentes achados.

Em conclusão, pelo que sabemos, este é o primeiro estudo a mostrar que, nesta amostra de pacientes, a vitamina D associou-se ao número de eosinófilos e à idade de crianças com asma no Brasil, embora uma relação de causa e efeito ainda não possa ser estabelecida. O presente estudo exploratório também sugere que valores de vitamina D comumente utilizados internacionalmente podem não ser aplicáveis a crianças asmáticas no Brasil.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

CLCGA: concepção e design do estudo; coleta dos dados; análise e interpretação dos resultados; e concepção do manuscrito. JMO, AR e KCF: análise e interpretação dos resultados; e revisão do manuscrito. FP: concepção e design do estudo; análise e interpretação dos resultados; revisão do manuscrito; e aprovação final da versão submetida.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma (GINA) homepage on the Internet]. Bethesda: GINA [cited 2020 Mar 1]. 2019 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: <https://ginasthma.org/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
2. Ali NS, Nanji K. A Review on the Role of Vitamin D in Asthma. *Cureus*. 2017;9(5):e1288. <https://doi.org/10.7759/cureus.1288>
3. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):995-1000. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.008>
4. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP,

- Nurmatov U, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(9):CD011511. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011511.pub2>
5. Canguven O, El Ansari W, Yassin A. Vitamin D Supplementation As a Potential therapeutic Mediator in Asthma: Does Dose Really Matter? a Critical Review of the Literature. *Aging Male*. 2018;1-8. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1506433>
6. Han YY, Forno E, Boutaoui N, Canino G, Celedón JC. Vitamin D insufficiency, TH2 cytokines, and allergy markers in Puerto Rican children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(4):497-498.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.06.004>
7. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1717S-20S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1717S>
8. Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, Bandeira F, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(5):411-433. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003388>
9. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Departamento Científico de Endocrinologia [homepage on the Internet]. São Paulo: SBP; c2016 [updated 2016 Dec; cited 2020 Mar 1]. Guia prático de atualização. Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção. [Adobe Acrobat document, 11p.]. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2016/12/Endcrino-Hipovitaminose-D.pdf
10. Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(9):765-771. <https://doi.org/10.1164/rccm.200808-1361OC>
11. Santos HLBS, Silva SSE, Paula E, Pereira-Ferrari L, Mikami L, Riedi CA, et al. VITAMIN D RECEPTOR GENE MUTATIONS AND VITAMIN D SERUM LEVELS IN ASTHMATIC CHILDREN. *Rev Paul Pediatr*. 2018;36(3):269-274. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2018;36;3;00016>
12. Määttä AM, Kotaniemi-Syrjänen A, Malmström K, Malmberg LP, Sundvall J, Pelkonen AS, et al. Vitamin D, high-sensitivity C-reactive protein, and airway hyperresponsiveness in infants with recurrent respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(3):227-231. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.06.014>
13. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Paiola G, Tezza G, Boner AL. Correlation between vitamin D serum levels and passive smoking exposure in children with asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(3):8-14. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4124>
14. Wu AC, Tantisira K, Li L, Fuhlbrigge AL, Weiss ST, Litonjua A, et al. Effect of vitamin D and inhaled corticosteroid treatment on lung function in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(6):508-513. <https://doi.org/10.1164/rccm.201202-0351OC>
15. Kerley CP, Hutchinson K, Cormican L, Faul J, Grealley P, Coghlan D, et al. Vitamin D3 for uncontrolled childhood asthma: A pilot study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(4):404-412. <https://doi.org/10.1111/pai.12547>
16. Sakano E, Sarinho ESC, Cruz AA, Pastorino AC, Tamashiro E, Kuschnir F, et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis - an update on allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;S1808-8694(17)30187-8.
17. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>
18. Pereira CAC. Espirometria. *J Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S1-S82.
19. Peçanha MB, Freitas RB, Moreira TR, Silva LS, Oliveira LL, Cardoso SA. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with factors associated with recurrent wheezing. *J Bras Pneumol*. 2019;45(1):e20170431. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20170431>
20. Souto Filho JTD, de Andrade AS, Ribeiro FM, Alves PAS, Simonini VRF. Impact of vitamin D deficiency on increased blood eosinophil counts. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2018;11(1):25-29. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.06.003>



Eficiência de diferentes protocolos de higiene bucal associados ao uso de clorexidina na prevenção da pneumonia associada à ventilação mecânica

Ana Carolina da Silva Pinto¹, Bruna Machado da Silva¹,
Joel Ferreira Santiago-Junior², Sílvia Helena de Carvalho Sales-Peres¹

1. Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru (SP) Brasil.

2. Faculdade de Odontologia, UNISAGRADO, Bauru (SP) Brasil.

Recebido: 28 novembro 2019.

Aprovado: 16 outubro 2020.

Trabalho realizado na Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é uma infecção frequente em UTI. No entanto, essa infecção pode ser evitada através de protocolos de cuidados orais. O objetivo deste estudo foi comparar a eficiência de protocolos de higiene bucal (escovação e procedimentos clínicos) aliados ao uso de clorexidina (grupo intervenção) com a de protocolos que fazem uso somente de clorexidina (grupo controle) na diminuição da prevalência da PAVM em pacientes adultos (≥ 18 anos) internados em UTI sob VM. **Métodos:** Nesta revisão sistemática e meta-análise, várias bases de dados nacionais e internacionais foram utilizadas para a identificação e seleção de estudos e literatura cinza seguindo critérios de elegibilidade. **Resultados:** Foram incluídos seis estudos, envolvendo 1.276 pacientes. Após a classificação dos estudos, três apresentaram baixo risco de viés, dois apresentaram risco de viés alto, e o risco foi incerto em um; entre os seis domínios avaliados houve predomínio de baixo risco de viés em cinco deles. Os resultados para riscos aleatórios foram semelhantes em direção e magnitude estatística — qui-quadrado = 6,34; diferença de risco: $-0,06$ (IC95%: $-0,11$ a $-0,02$); $I^2 = 21\%$; $p = 0,007$. Houve diminuição na prevalência de PAVM no grupo intervenção ($n = 1.276$) incluídos na meta-análise. **Conclusões:** Protocolos que incluem a remoção mecânica do biofilme associada ao uso de clorexidina podem reduzir a incidência de PAVM em pacientes internados em UTI sob VM.

Descritores: Unidades de terapia intensiva; Pneumonia associada à ventilação mecânica; Higiene bucal; Respiração artificial.

INTRODUÇÃO

A ventilação mecânica (VM) consiste em um método de suporte para o tratamento de pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada.⁽¹⁾ A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é uma infecção pulmonar que se desenvolve em pelo menos 48 h ou mais após a admissão hospitalar em pacientes ventilados mecanicamente através de traqueostomia ou intubação endotraqueal. A PAVM é a infecção hospitalar com maior impacto nos desfechos dos pacientes e no aumento dos custos com cuidados de saúde.⁽²⁾

As estratégias de prevenção para PAVM incluem intervenções como elevação da cabeça, administração de antibióticos profiláticos, limitação da duração da VM e interrupção da sedação. A higiene bucal tem sido considerada um componente essencial na prevenção da PAVM e, sendo realizada de forma padronizada, pode reduzir significativamente a taxa de infecções do trato respiratório devido à colonização microbiana.⁽³⁾

Os enxaguantes bucais são eficazes na redução da microbiota oral. Entre eles, aqueles que contêm clorexidina

são considerados o padrão ouro, mas há muitos efeitos adversos em seu uso. Portanto, há uma tendência em se buscar enxaguantes bucais que se mostrem eficazes como aqueles com clorexidina em termos de efeitos antimicrobianos e, ao mesmo tempo, causem menos efeitos adversos.⁽⁴⁾

O controle farmacológico da placa bacteriana através do uso de clorexidina é prático e amplamente aceito entre os profissionais de saúde.⁽⁵⁾ Entretanto, a limpeza mecânica pode ser o método mais eficaz na diminuição de agentes patogênicos do biofilme.⁽⁶⁾

Dessa forma, a presente revisão sistemática e meta-análise tem como objetivo primário responder se, em pacientes internados em UTI, houve maior eficiência na diminuição da incidência da PAVM com o uso de protocolos de saúde bucal (remoção mecânica do biofilme) associados ao uso de clorexidina quando comparados com protocolos que somente façam uso de clorexidina. Como objetivo secundário, comparamos os protocolos para identificar se houve diminuição no tempo de internação na UTI e na mortalidade hospitalar.

Endereço para correspondência:

Sílvia Helena de Carvalho Sales-Peres, Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75, Vila Universitária, CEP 17012-901, Bauru, SP, Brasil.

Tel.: 55 14 3235-8260. E-mail: shcperes@usp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

MÉTODOS

Protocolo e registro

A presente revisão sistemática foi conduzida de acordo com os critérios de *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*⁽⁷⁾ e cadastrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (no. CRD42018083932).

Informação de pesquisa e estratégia de busca

Os descritores foram selecionados de acordo com as listas de descritores DeCS e MeSH, e as questões foram definidas de acordo com a estratégia PICO: População: pacientes adultos (≥ 18 anos) internados em UTI sob VM; Intervenção: diferentes protocolos de higiene bucal aliados ao uso da clorexidina; Controle: protocolos baseados somente no uso de clorexidina; e desfecho (*Outcome*): eficiência de diferentes protocolos de higiene bucal somados ao uso de clorexidina na diminuição da incidência de PAVM.

A busca ocorreu nas seguintes bases eletrônicas: PubMed (MedLine), Biblioteca Brasileira de Odontologia, LILACS, Base de Dados de Enfermagem da BVS, SciELO e *Cochrane Library* (*Cochrane Database of Systematic Reviews* e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*); para a literatura cinza, foi utilizada a Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações do Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia. As estratégias de buscas incluíram os descritores (sinônimos e plurais) dos termos "Intensive Care Units", "Oral hygiene", "Ventilator Associated Pneumonia" e "Randomized Clinical Trial", em conjunto com os operadores booleanos (AND/OR) e adaptados de acordo com as particularidades de cada base eletrônica. A seguinte estratégia de busca foi utilizada: "Intensive Care Units"[All Fields] OR "ITU"[All Fields] OR "ITC"[All Fields] OR "Intensive care centers"[All Fields] OR "Intensive care center"[All Fields] AND "dentistry"[All Fields] OR "Oral hygiene"[All Fields] OR "oral health"[All Fields] OR "care oral"[All Fields] OR "dental"[All Fields] AND "Ventilator Associated Pneumonia"[All Fields] AND ("trial"[All Fields] OR "study trial"[All Fields] OR "clinical study"[All Fields] OR "randomized clinical study"[All Fields] OR "randomized clinical trial"[All Fields]). Além disso, para a literatura cinza, além da base eletrônica acima citada, foram consideradas as buscas manuais. Não houve restrições de idiomas ou ano de publicação.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1) desenho: ensaios clínicos randomizados (ECR); 2) população: pacientes adultos (≥ 18 anos) internados em UTI e sob VM; 3) intervenção: protocolos de higiene bucal (remoção mecânica de biofilme) associados ao uso de clorexidina; 4) controle: somente uso de clorexidina; e 5) resultados esperados: eficiência de outros protocolos de higiene bucal somados ao uso de clorexidina na diminuição da incidência de PAVM. Foram excluídos estudos que avaliaram pacientes já

diagnosticados com PAVM ou envolvendo pacientes edêntulos ou gestantes.

Seleção de estudo e processo de coleta

Os estudos levantados nas bases eletrônicas foram transferidos para o gerenciador de referências EndNote Web (Clarivate, Philadelphia, PA, EUA) para o seu armazenamento e exclusão de estudos duplicados. De forma independente, dois revisores avaliaram o título e o resumo dos estudos aplicando os critérios de elegibilidade, e um terceiro revisor avaliou os resultados discrepantes. Posteriormente, os estudos potencialmente elegíveis foram incluídos na segunda fase para a leitura de texto completo (artigos e teses), isso quando o título e o resumo não apresentavam informações suficientes para a direta inclusão do estudo. As discordâncias foram resolvidas através da discussão com o terceiro revisor. Para serem incluídos na meta-análise os estudos deveriam apresentar dados completos sobre os desfechos primários e secundários.

Síntese e apresentação de dados

Os estudos incluídos foram examinados independentemente, e as informações relevantes foram extraídas para avaliar a qualidade de cada estudo e realizar a síntese dos dados. Os detalhes dos estudos são mostrados na Tabela 1. Somente as informações disponíveis nos artigos foram consideradas para a redação da presente revisão. Os dados foram apresentados da seguinte forma: autor/ano; país; número da amostra; intervenção; controle; e desfechos (primários e secundários). Foram avaliadas a incidência de PAVM através de frequências absolutas e relativas como desfecho primário, assim como a tempo de internação na UTI, através da média e desvio-padrão, e a mortalidade hospitalar, através da frequência absoluta, como desfechos secundários.

Foram extraídos os dados sobre o desenho do estudo, população de pacientes, intervenção, comparação e resultados clínicos. O principal resultado de interesse era prevenção da PAVM. Outros resultados de interesse foram tempo de internação na UTI e mortalidade hospitalar.

Avaliações de risco de viés e sumarização

Apesar de o ECR ser o tipo de estudo clínico de maior evidência científica, esse é também muito propenso a vieses, seja pela arbitrariedade dos investigadores na seleção da amostra e aferição das variáveis analisadas, seja pela dificuldade de controlar outros fatores que podem influenciar o desfecho clínico. Embora existam várias ferramentas para avaliar a suscetibilidade a vieses em ECR, utilizou-se o programa Review Manager, versão 5.1 (RevMan 5; Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido).

Análise quantitativa

Os valores de frequência de PAVM em pacientes internados em UTI sob VM foram obtidos dos estudos. Os resultados foram agrupados em dois grupos:

Tabela 1. Organização e exposição dos dados retirados dos estudos incluídos na avaliação qualitativa e análise quantitativa.

Estudo/país	Amostra N	Intervenção	Grupos	Controle	Primários	Desfechos	Secundários
Bellissimo-Rodrigues et al. ⁽⁹⁾ /Brasil	254	Escovação, raspagem da língua, remoção de cálculo, tratamento restaurador atraumático, extração e irrigação com clorexidina 0,12% ou 2,0%, de acordo com o nível da consciência, 3 vezes ao dia (n = 127)		Limpeza com gaze envolta na espátula, seguida de bochecho com clorexidina 0,12% ou 2,0%, 3 vezes ao dia (n = 127)	Prevalência de PAVM Frequência absoluta: GI: 18/127; GC: 8/127 Frequência relativa: GI: 8,2%; CG 18,7% (RR = 0.38; IC95%: 0.16-0.93; p = 0.030)	Tempo de internação em UTI, dias: GI: 10,7 ± 10,6; GC: 11,3 ± 9,0 (p = 0.225) Mortalidade associada à infecção do trato respiratório inferior: GI: 5/127; GC 8/127 (RR = 0.61; IC95%: 0.19-1.92; p = 0.393)	
Félix et al. ⁽¹⁰⁾ /Brasil	58	Escova de dentes embebida em clorexidina a 0,12%, 3 vezes ao dia (n = 30)		Gaze embebida em clorexidina a 0,12%, 3 vezes ao dia (n = 28)	Prevalência de PAVM Frequência absoluta: GI: 1/30; CG: 3/28 Frequência relativa: GI: 3,3%; GC: 10,7% (p = 0.344)	NR	O GI teve resultados mais favoráveis na redução de PAVM do que o GC (p < 0,05). Não houve diferenças significativas entre os grupos nos desfechos de tempo de internação em UTI com VM e mortalidade hospitalar.
de Lacerda Vidal et al. ⁽¹¹⁾ /Brasil	213	Escovação de dentes com clorexidina em gel a 0,12%, 2 vezes ao dia (n = 105)		Higiene bucal através de irrigação e aspiração com solução de 0,12% de clorexidina, 2 vezes ao dia (n = 108)	Prevalência de PAVM Frequência absoluta: GI: 88/105; GC: 80/108 Frequência relativa: GI: 37,8%; GC: 62,2% (RR = 1,81; IC95%:0,93-3,57; p = 0,084)	Tempo de internação em UTI, dias GI = 8,7± 9,0; GC = 11,1 ± 7,6 (p = 0,018) Mortalidade hospitalar: GI: 20/105 (42,5%); GC: 27/108 (57,5%) (RR = 1,41; IC95%: 0,73-2,70; p = 0,2)	Os dois protocolos apresentaram diminuição não significativa na prevalência da PAVM
							O GI teve redução significativa no tempo de internação sob VM (p < 0,05) que o GC, mas não houve diferenças na diminuição na prevalência da PAVM e na mortalidade em UTI

Continua ▶

Tabela 1. Continuação...

Estudo/país	Amostra N	Intervenção	Grupos	Controle	Primários	Desfechos	Secundários
Lorente et al. ⁽¹²⁾ /Espanha	436	Escovação dos dentes e língua (90 s) + gaze embebida com 20 mL de clorexidina 0,12% + irrigação de 10 mL de clorexidina 0,12% na cavidade oral (30 s), 3 vezes ao dia (n = 217)		Gaze embebida com 20 mL de clorexidina 0,12% + irrigação de 10 mL de clorexidina 0,12% na cavidade oral (30 s) 3 vezes ao dia (n = 219)	Prevalência de PAVM Frequência absoluta: GI: 21/217; GC: 24/219 Frequência relativa: GI: 9,7%; GC: 11,0% (p = 0,75)	Tempo de internação em UTI, dias: GI: 12,07 ± 15,55; GC: 13,04 ± 17,27 (p = 0,54) Mortalidade hospitalar: GI: 62/217 (28,6%); GC: 69/219 (31,5%) (p = 0,53)	
Nasiriani et al. ⁽¹³⁾ /Irã	168	Escova de dentes macia com água destilada mais aplicação de um cotonete embebido com clorexidina 0,12% na língua, 2 vezes ao dia (n = 84)		Utilização de solução salina e aplicação de clorexidina na superfície da língua com um cotonete embebido na solução 2 vezes ao dia (n = 84)	Prevalência de PAVM Frequência absoluta: GI: 25/84; GC: 40/84 Frequência relativa: GI: 29,8%; GC: 47,6% (p = 0,02)	NR	
Pobo et al. ⁽¹⁴⁾ /EUA	147	Escovação dos dentes com escova elétrica + uso de clorexidina 0,12%, 3 vezes ao dia (n = 74)		Uso de clorexidina 0,12%, 3 vezes ao dia (n = 73)	Prevalência de PAVM Frequência absoluta: GI: 15/74; GC: 18/73 Frequência relativa: GI: 20,3%; GC: 24,7% (OR: 0,78; IC95%: 0,36-1,65; p = 0,56)	Tempo de internação em UTI, dias: GI: 8,9 ± 5,8; GC: 9,8 ± 6,1 (p = 0,45) Mortalidade hospitalar Geral: 39/147 (26,5%) GI: 21,6%; GC: 31,5% (p = 0,19)	

GI: grupo intervenção; GC: grupo controle; PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica; NR: não relatado; e RR: risco relativo.

grupo intervenção — protocolos de higiene bucal (escovação e/ou procedimentos clínicos) associados ao uso da clorexidina — e grupo controle positivo — protocolos que utilizaram somente a clorexidina. Para a meta-análise o programa escolhido foi o Review Manager versão 5.3, com nível de significância de 5%. Na comparação dos grupos, o tamanho do efeito definido foi a diferença entre as prevalências absolutas (diferença entre os riscos).⁽⁸⁾ Os modelos de efeitos fixos e randômicos (aleatórios) foram utilizados para a comparação dos resultados obtidos a fim de poder analisar a heterogeneidade existente nos dois modelos. Por sua vez, a heterogeneidade foi avaliada usando o método do qui-quadrado, e o valor de I^2 foi calculado. O valor estatístico de I^2 (variação: 0-100) foi usado para analisar as variações de heterogeneidade: valores de $I^2 > 75$ podem indicar uma importante heterogeneidade.

RESULTADOS

Pesquisa e seleção de estudos

No total, 89 artigos foram encontrados e inseridos no gerenciador de referências para remoção dos artigos duplicados, restando 66. Desses, 21 foram selecionados na primeira fase de leitura do título e resumo, sendo que 15 desses artigos foram excluídos por não cumprirem os critérios de elegibilidade: 4 eram estudos realizados com bebês e crianças, 3 abrangeram pacientes edêntulos, e 8 não tinham um grupo controle positivo. Portanto, foram incluídos 6 estudos para a presente revisão qualitativa e 6 para a meta-análise, publicados entre 2009 e 2017 (Figura 1).

Número e característica da amostra

A amostra coletada pelos estudos incluídos na presente revisão sistemática foi composta por 1.276 pacientes adultos internados em UTIs sob VM e foi composta por 3 estudos realizados no Brasil,⁽⁹⁻¹¹⁾ 1 estudo na Espanha,⁽¹²⁾ 1 estudo no Irã,⁽¹³⁾ e 1 estudo nos EUA.⁽¹⁴⁾ Houve participação de indivíduos de ambos os sexos, sendo 770 do sexo masculino e 506 do sexo feminino. Todos os participantes eram maiores de 18 anos e sua média de idade variou entre 45 e 63 anos. Os motivos da internação desses pacientes na UTI foram, em sua maioria, devido a doenças coronarianas, diabetes, doenças pulmonares, doenças neurológicas e neoplasias.

Tipos de intervenções e escala de aferição

Nos 6 estudos incluídos realizaram-se rotinas de higienização (Tabela 1); essa rotina foi realizada três vezes ao dia, em 4 estudos^(9,10,12,14); e duas vezes ao dia, em 2^(11,13)

Em todos os estudos incluídos foi utilizada clorexidina, em diferentes concentrações: 0,12%, em 4 estudos^(10-12,14); e 0,12% em pacientes conscientes e 0,2% em pacientes inconscientes, em 1 estudo.⁽⁹⁾ A concentração não foi informada em 1 estudo.⁽¹³⁾

O grupo intervenção fez uso de escova elétrica, em 1 estudo⁽¹⁴⁾; a escova foi imersa em água destilada, em 1⁽¹³⁾; foi embebida em clorexidina, em 1⁽¹⁰⁾; e a escovação

foi realizada antes da aplicação da clorexidina, em 1.⁽¹¹⁾ Bellíssimo-Rodrigues et al.⁽⁹⁾ utilizaram escovação e raspagem da língua, remoção de cálculo, tratamento restaurador atraumático, extração dentária e bochecho com clorexidina. Já no estudo de Lorente et al.,⁽¹²⁾ a escovação foi seguida de limpeza com gaze embebida em 20 mL de clorexidina 0,12%, além de irrigação de 10 mL de clorexidina a 0,12% na cavidade oral e área orofaríngea (30 s), sendo aspirada na sequência.

As condições de higiene oral foram avaliadas por diferentes métodos. Em 1 estudo,⁽¹³⁾ utilizou-se o índice de placa de Quigley e Hein modificado por Turesky.⁽¹⁵⁾ Nos demais estudos,^(9,10,11,14) esse tipo de avaliação não está claro, exceto no estudo de Lorente et al.,⁽¹²⁾ que especificou que esse tipo de avaliação não foi realizado.

Incidência de PAVM

Em 1 estudo,⁽¹³⁾ ficou demonstrada uma redução significativa na incidência da PAVM no grupo intervenção em relação ao grupo controle; em outro,⁽⁹⁾ o tratamento dentário foi considerado seguro e eficaz para a prevenção da PAVM. Dois estudos^(10,11) demonstraram que as duas técnicas de higiene oral apresentaram baixa incidência de PAVM, sem diferenças significativas entre os grupos. Por fim, 2 estudos^(12,14) relataram que outros métodos de higienização associados ao uso de clorexidina não ajudaram na prevenção da PAVM.

Mortalidade hospitalar

Em relação à redução da mortalidade hospitalar, no estudo de Belíssimo-Rodrigues et al.,⁽⁹⁾ não foi encontrada diferença significativa entre os grupos. Entretanto, o número de pacientes incluídos no grupo intervenção que vieram a óbito devido a PAVM foi 38,1% menor que no grupo controle. Em outro estudo,⁽¹¹⁾ houve redução da mortalidade no grupo intervenção em comparação ao grupo controle. Já em 3 estudos,⁽¹²⁻¹⁴⁾ não foram encontradas diferenças significativas quanto à redução da mortalidade, enquanto em 1,⁽¹⁰⁾ não foram mencionadas diferenças na mortalidade entre os grupos.

Tempo de internação em UTI

Em relação ao tempo de permanência de internação em UTI, 1 estudo⁽¹¹⁾ apontou uma redução nos pacientes do grupo intervenção, embora sem significância estatística. Três estudos⁽¹²⁻¹⁴⁾ não encontraram diferenças significativas relacionadas ao tempo de internação na UTI entre grupo intervenção e grupo controle, enquanto outros 2 estudos não mencionaram o tempo de internação dos pacientes^(9,10)

Viés de publicação

Todos os estudos foram incluídos na avaliação do risco de viés.⁽¹⁶⁾ Na avaliação de risco de viés entre os estudos, a avaliação geral apresentou predomínio de baixo risco de viés em cinco domínios, e em somente um domínio o alto risco de viés predominou (cegamento entre pacientes e profissionais; Figura 2).

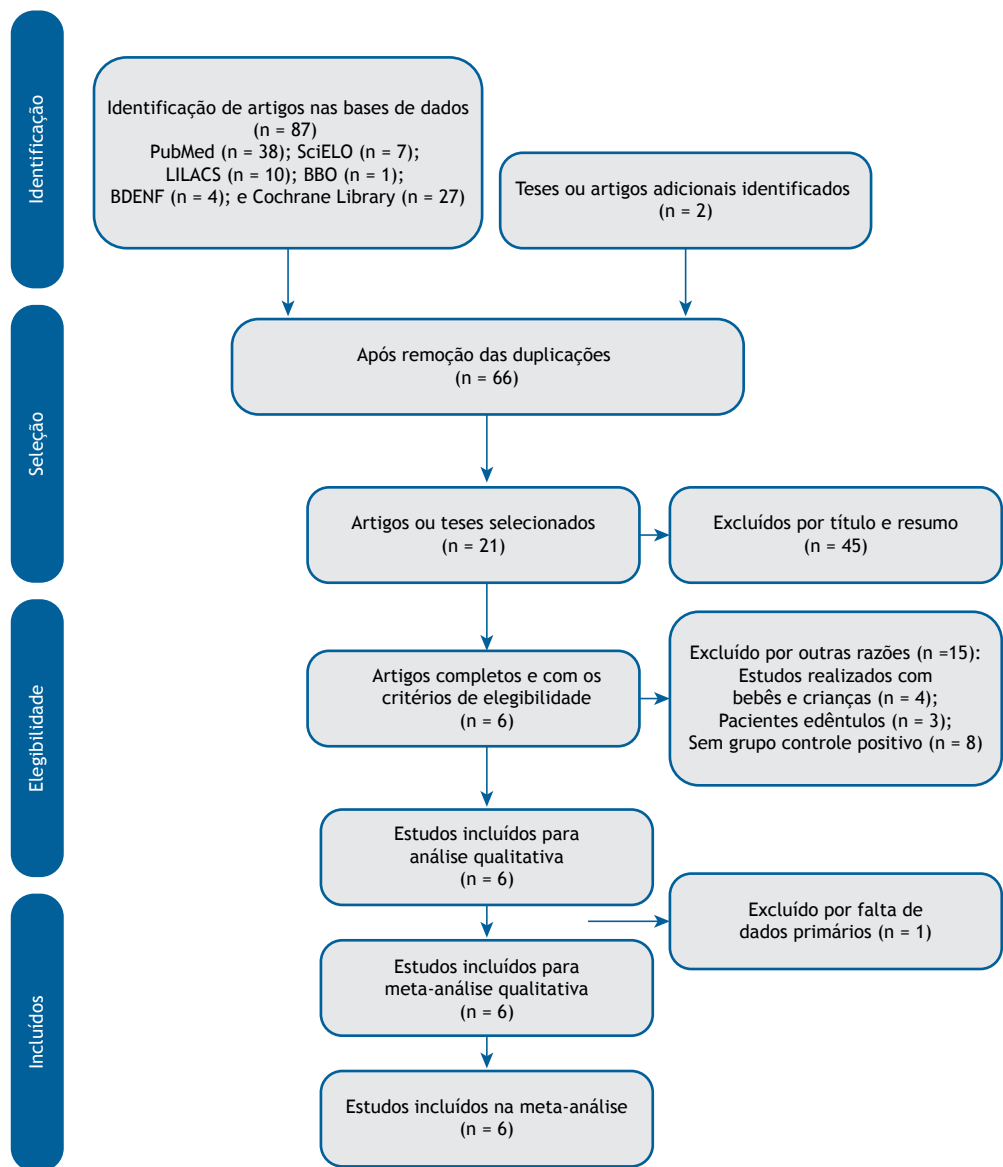


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos. BBO: Biblioteca Brasileira de Odontologia; e BDENF: Base de Dados de Enfermagem.

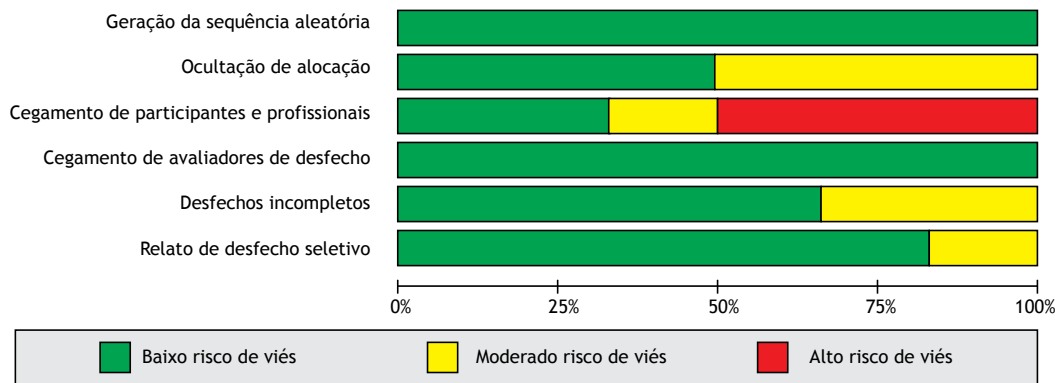


Figura 2. Riscos de vieses.

Na classificação de risco de viés individual, 3 estudos demonstraram baixo risco de viés,^(9,10,13) e outros 2 estudos foram considerados com alto risco de viés^(12,14); apenas 1 estudo foi considerado como com risco de viés incerto,⁽¹¹⁾ como demonstrado na Figura 3.

Meta-análise

Todos os estudos foram incluídos na meta-análise,⁽⁹⁻¹⁴⁾ perfazendo uma amostra de 1.276 pacientes. Na comparação entre o grupo intervenção e grupo controle em relação à diminuição da prevalência de PAVM, a síntese da análise mostrou que o grupo intervenção teve menor incidência de PAVM quando comparado ao grupo controle ($p = 0,007$). Foram realizados modelos aleatórios

(Figura 4) e fixos (Figura 5) para a meta-análise. Os resultados para riscos aleatórios foram semelhantes em direção e magnitude estatística — qui-quadrado = 6,34; diferença de risco: $-0,06$ (IC95%: $-0,11$ a $-0,02$); $I^2 = 21\%$; $p = 0,007$ — sendo que a análise favoreceu o grupo intervenção quando comparado ao grupo controle na diminuição da prevalência da PAVM nos pacientes internados em UTI sob VM.

DISCUSSÃO

Os resultados da presente meta-análise permitem afirmar que a remoção mecânica de biofilme associada ao uso de clorexidina foram mais efetivos na redução da incidência de PAVM. Todos os estudos apresentaram redução de PAVM; porém, apenas 2 estudos^(9,13) mostraram diferenças significativas nessa redução entre grupo intervenção e grupo controle. Nos outros 4 estudos,^(10-12,14) não houve diferenças estatisticamente significativas.

Há evidências científicas quanto ao uso da clorexidina em diferentes formulações (solução ou em gel) na redução da incidência de PAVM, de 25% para aproximadamente 19%.⁽¹⁴⁾ No entanto, não há evidências suficientes mostrando a diferença dessa incidência quando há a remoção mecânica de biofilme (escovação manual, escovação elétrica ou com gaze).⁽¹²⁾

Em relação à mortalidade hospitalar, 5 estudos^(9,11-14) não demonstraram diferenças estatisticamente significativas; porém, 2 desses estudos^(9,11) relataram reduções na taxa de mortalidade relacionada à PAVM. Já em relação ao tempo de internação em UTI, 4 estudos^(9,12-14) não demonstraram diferenças significativas entre os grupos, e apenas 1 estudo⁽¹¹⁾ relatou uma redução do tempo de internação.

Não há evidências significativas de que o uso de clorexidina esteja associado a diferenças na mortalidade hospitalar, duração da VM ou duração de permanência em UTI.⁽¹⁴⁾ A remoção mecânica de microrganismos pode aumentar a eficácia dos efeitos da clorexidina

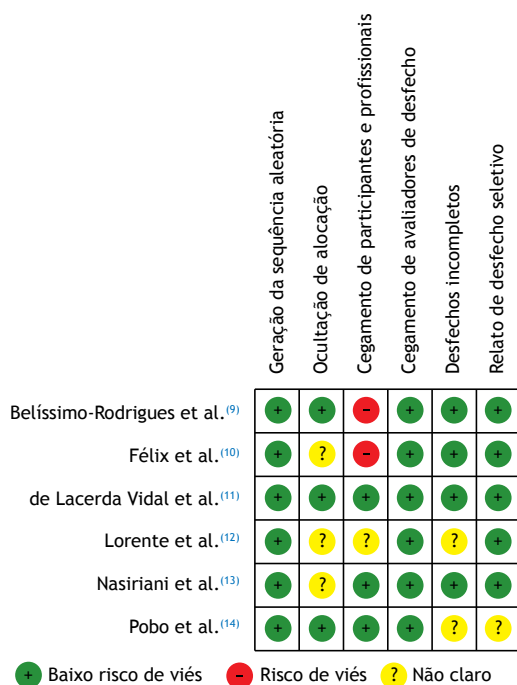


Figura 3. Sumário dos riscos de vieses.

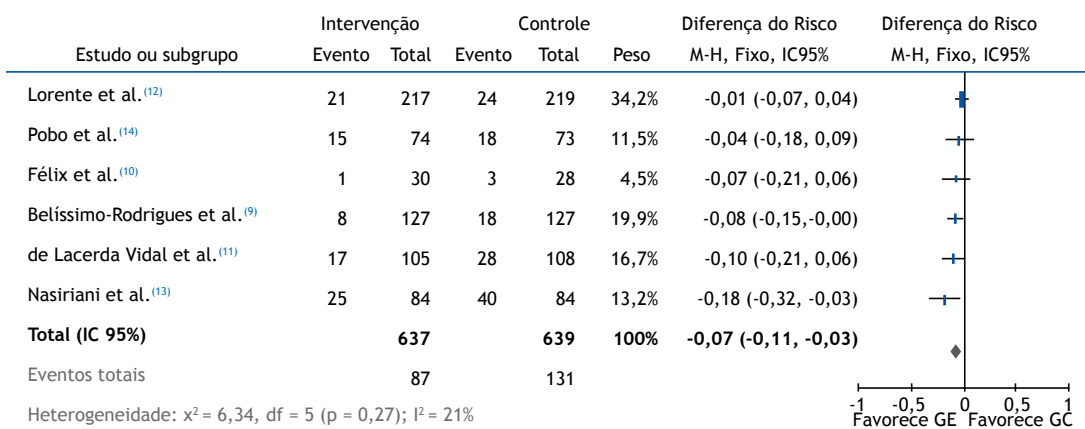


Figura 4. Comparação entre os grupos intervenção e controle em relação à redução da prevalência da pneumonia associada à ventilação mecânica, modelo fixo. M-H: método de Mantel-Haenszel; df: degrees of freedom (graus de liberdade); GI: grupo intervenção; e GC: grupo controle.

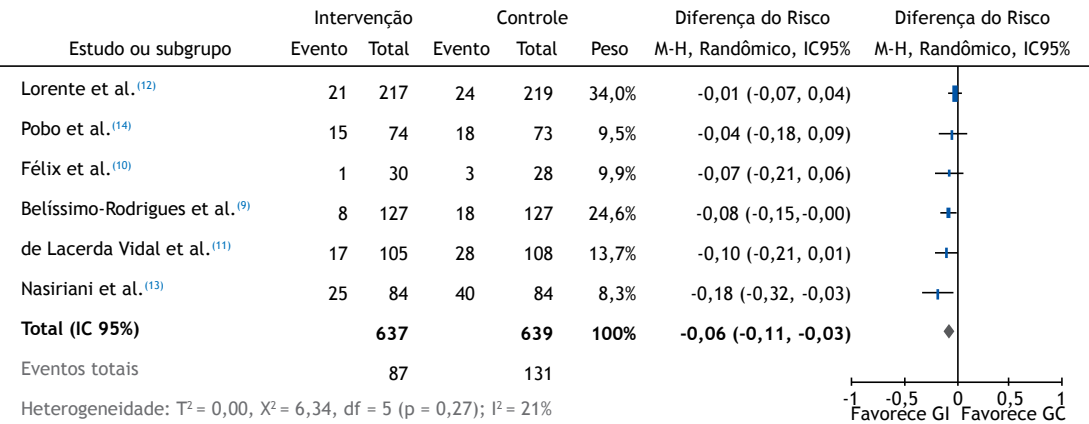


Figura 5. Comparação entre os grupos intervenção e controle em relação à redução da prevalência da pneumonia associada à ventilação mecânica, modelo aleatório. M-H: método de Mantel-Haenszel; df: degrees of freedom (graus de liberdade); GI: grupo intervenção; e GC: grupo controle.

nas bactérias remanescentes ou diminuir o crescimento bacteriano.⁽¹¹⁾ A meta-análise mostrou que os métodos adicionais de higiene (remoção mecânica do biofilme) associados ao uso de clorexidina foram mais efetivos na prevenção da PAVM.

Como limitações, devemos entender que os métodos propostos de higiene oral foram diferentes, como uso de escova manual ou elétrica, uso de gaze, imersão da escova em água destilada, raspagem lingual e número de limpezas ao dia. Os dados microbiológicos para verificar a relação entre a PAVM e taxa de mortalidade hospitalar não foram analisados nos estudos incluídos na presente meta-análise. Essa limitação abre o questionamento quanto ao potencial uso de antibióticos,

com surgimento de resistência, efeitos adversos desnecessários e toxicidade desses medicamentos. A microbiota bucal e sua contribuição para a ocorrência de PAVM não foram demonstradas. Ademais, pontos como otimizar o tempo de intervenção e personalizar a intensidade da individualização de risco deveriam ser realizados. Estudos futuros adotando o mesmo protocolo para ECR poderão ser conduzidos no sentido de minimizar esses efeitos adversos.

Conclui-se que pacientes internados em UTI sob VM são mais beneficiados quando diferentes protocolos de remoção mecânica de biofilme (escovação e/ou raspagem) estão associados ao uso concomitante de clorexidina para a diminuição da incidência da PAVM.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho CR, Toufen C Jr, Franca SA. Mechanical ventilation: principles, graphic analysis and ventilatory modalities [Article in Portuguese]. J Bras Pneumol. 2007;33 Suppl 2S:S54-S70. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000800002>

2. Bassi GL, Ferrer M, Marti JD, Comaru T, Torres A. Ventilator-associated pneumonia. Semin Respir Crit Care Med. 2014;35(4):469-481. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1384752>

3. Chacko R, Rajan A, Lionel P, Thilagavathi M, Yadav B, Premkumar J. Oral decontamination techniques and ventilator-associated pneumonia. Br J Nurs. 2017;26(11):594-599. <https://doi.org/10.12968/bjon.2017.26.11.594>

4. ten Cate JM. Biofilms, a new approach to the microbiology of dental plaque. Odontology. 2006;94(1):1-9. <https://doi.org/10.1007/s10266-006-0063-3>

5. Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. J Periodontol. 1999;70(7):793-802. <https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.7.793>

6. Institute for Healthcare Improvement (IHI) [homepage on the Internet]. Boston, MA: IHI; c2012 [cited 2019 Apr 20]. How-to Guide: Prevent Ventilator-Associated Pneumonia. Available from: <http://www.ihl.org/>

7. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009;6(7):e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>

8. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ. 1997;315(7109):629-634. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>

9. Bellissimo-Rodrigues WT, Meneguetti MG, Gaspar GG, Nicolini EA, Auxiliadora-Martins M, Basile-Filho A, et al. Effectiveness of a dental care intervention in the prevention of lower respiratory tract nosocomial infections among intensive care patients: a randomized clinical trial. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35(11):1342-1348. <https://doi.org/10.1086/678427>

10. Félix LC. Two methods of oral hygiene with chlorhexidine in preventing of ventilator-associated pneumonia [dissertation]. Fortaleza: Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará; 2016.

11. de Lacerda Vidal CF, Vidal AK, Monteiro JG Jr, Cavalcanti A, Henriques APC, Oliveira IM, et al. Impact of oral hygiene involving toothbrushing versus chlorhexidine in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a randomized study [published correction appears in BMC Infect Dis. 2017 Feb 27;17 (1):173]. BMC Infect Dis. 2017;17(1):112. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2188-0>

12. Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, Palmero S, Pastor E, Lafuente N, et al. Ventilator-associated pneumonia with or without toothbrushing: a randomized controlled trial. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31(10):2621-2629. <https://doi.org/10.1007/s10096-012-1605-y>

13. Nasiriani K, Torki F, Jarahzadeh MH, Rashidi Maybodi F. The Effect of Brushing with a Soft Toothbrush and Distilled Water on the Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia in the Intensive Care Unit. Tanaffos. 2016;15(2):101-107.

14. Pobo A, Lisboa T, Rodriguez A, Sole R, Magret M, Trefler S, et al. A randomized trial of dental brushing for preventing ventilator-associated pneumonia. Chest. 2009;136(2):433-439. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0706>

15. Turesky S, Gilmore ND, Glickman I. Reduced plaque formation by the chloromethyl analogue of vitamin C. J Periodontol. 1970;41(1):41-43. <https://doi.org/10.1902/jop.1970.41.41.41>

16. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343:d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>



Poluição do ar ambiental: efeitos respiratórios

Ubiratan de Paula Santos¹, Marcos Abdo Arbex^{2,3},
Alfésio Luis Ferreira Braga^{3,4}, Rafael Futoshi Mizutani⁵,
José Eduardo Delfini Cançado⁶, Mário Terra-Filho⁷, José Miguel Chatkin^{8,9}

RESUMO

A poluição do ar ambiental é um dos principais fatores de risco de morbidade e mortalidade global. Ela tem impacto direto na saúde humana, sendo responsável pelo aumento de incidência e de óbitos por doenças cardiorrespiratórias, neoplásicas e metabólicas; também contribui para o aquecimento global e para as consequentes alterações do clima associadas a eventos extremos e aos desequilíbrios ambientais. Nesta revisão, apresentamos artigos que evidenciam o impacto da exposição a diferentes fontes e tipos de poluentes do ar no sistema respiratório; apresentamos os efeitos agudos — como aumento de sintomas e no número de atendimentos em serviços de emergência, internações e óbitos — e crônicos — como o aumento da incidência de asma, DPOC e câncer de pulmão, assim como o declínio acelerado da função pulmonar. Também são apresentados e discutidos os efeitos da poluição atmosférica em populações mais suscetíveis e dos efeitos associados à realização de exercícios físicos em ambientes poluídos. Por fim, apresentamos os principais estudos brasileiros sobre o assunto. Os serviços de atenção à saúde e de prevenção de doenças devem ficar atentos a esse importante fator de risco para orientar indivíduos mais suscetíveis sobre medidas de proteção que possam facilitar seu tratamento, além de estimular a adoção de medidas ambientais que contribuam para a redução dessas emissões.

Descritores: Poluição do ar; Material particulado; Doenças respiratórias; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Asma; Infecções respiratórias; Neoplasias pulmonares.

INTRODUÇÃO

Um dos principais problemas do mundo atual é a poluição do ar, não apenas pelo impacto nas mudanças climáticas mas também na saúde pública e individual, sendo um importante fator de risco para o aumento da morbidade e mortalidade.

Embora a exposição à poluição do ar tenha registros que datam há mais de 20 séculos, até os conhecidos episódios de abrupta elevação de poluentes ocorridos no Vale do Meuse (Bélgica, 1930), em Donora (Pensilvânia, EUA, 1948) e, sobretudo, em Londres (Reino Unido, 1952), os estudos sobre os efeitos da exposição aos poluentes do ar estavam restritos aos ambientes de trabalho e às exposições a agentes tóxicos usados em guerras.⁽¹⁾ Foi a partir de meados do século passado que o tema passou a ser progressivamente estudado,⁽²⁾ com o primeiro documento sobre os efeitos da poluição do ar na saúde, elaborado pela OMS e publicado em 1958, que recomendava a redução dos níveis de poluentes para a proteção à saúde.^(3,4)

Estima-se que a poluição do ar foi globalmente responsável por cerca de 5 milhões de óbitos em 2017, 70% deles decorrentes da poluição do ar ambiental externa. A poluição do ar ambiental somada à intradomiciliar ocupa o quinto lugar entre os cinco mais relevantes fatores de risco para óbitos no mundo (Tabela 1).⁽⁵⁾

POLUIÇÃO DO AR E PRINCIPAIS FONTES GERADORAS

As principais emissões de poluentes decorrem da atividade humana. Atualmente as principais fontes de poluição nos centros urbanos são os veículos automotivos e as indústrias.⁽⁶⁾ Em alguns países, incluindo o Brasil, a principal fonte de poluição ambiental de origem não urbana decorre da queima de biomassa (cana-de-açúcar, pastos, cerrado e florestas). As emissões naturais, como tempestades de areias em grandes áreas desérticas, incêndios acidentais e ação de raios elétricos que podem gerar óxidos de nitrogênio (NOx), podem contribuir na geração de poluentes atmosféricos secundários.^(6,7)

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade de Araraquara – UNIARA – Araraquara (SP) Brasil.
3. Núcleo de Estudos em Epidemiologia Ambiental, Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental – NEEA-LPAE – Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
4. Grupo de Avaliação de Exposição e Risco Ambiental, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Católica de Santos – UNISANTOS – Santos (SP) Brasil.
5. Grupo de Doenças Respiratórias Ambientais, Ocupacionais e de Cessação de Tabagismo, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
6. Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
7. Departamento de Cardiopneumologia, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
8. Disciplina de Medicina Interna/Pneumologia, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS), Brasil.
9. Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS), Brasil.

Recebido: 25 julho 2020.

Aprovado: 6 dezembro 2020.

Endereço para correspondência:

Ubiratan Paula Santos. Avenida Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 8º andar, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2662-5191. Fax: 55 11 2661-5695. E-mail: pneubiratan@incor.usp.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Os poluentes são classificados em primários e secundários. Poluentes primários são aqueles emitidos diretamente para a atmosfera por indústrias, termoeletricas e veículos automotivos movidos por combustíveis. Entre eles, temos dióxido de enxofre (SO₂); óxidos de nitrogênio (NO_x: NO e NO₂); material particulado (MP) — partículas totais em suspensão com diâmetro aerodinâmico inferior a 10 µm (MP₁₀) e 2,5 µm (MP_{2,5}) —; monóxido de carbono (CO); e, em alguns países, também são monitorados compostos orgânicos voláteis (COV) e metais. As partículas finas e ultrafinas, por possuírem maior relação superfície/massa e poderem ser transferidas para a circulação sistêmica, têm efeito mais expressivo.⁽⁸⁾ Poluentes secundários são os formados a partir de reações químicas induzidas pela oxidação fotoquímica de COV, catalisada por NO_x, que, na presença de raios ultravioleta provenientes da luz solar, dão origem a ozônio.⁽⁹⁾ Outros poluentes secundários são formados por processo de nucleação e condensação de poluentes gasosos (NO₂ e SO₂) e névoas ácidas, como NO_x e MP secundário, formado por sulfatos e nitratos.^(1,7,10)

A exposição à poluição do ar varia muito entre países, regiões, cidades e domicílios. Um estudo com base em dados de 2017 estima que, globalmente, 42% das pessoas foram expostas a MP fino (MP_{2,5}) acima das

concentrações consideradas como com risco mínimo e 43% delas a ozônio.⁽⁵⁾

IMPACTO NA SAÚDE

A maior parte de óbitos e anos perdidos ou vividos com incapacidade (*disability-adjusted life years*) globais secundários à poluição do ar decorre de doenças cardiopulmonares, câncer de pulmão e diabetes tipo 2 (Tabela 2).⁽⁵⁾ Um estudo com o uso de uma nova abordagem⁽¹¹⁾ apresentou resultados superiores aos calculados pelos modelos da *Global Burden of Disease* (GBD)⁽¹²⁾: foram estimados 8,8 milhões de óbitos globais pelo primeiro estudo em 2015⁽¹¹⁾ contra 4,24 milhões pelo GBD,⁽¹²⁾ além de uma redução da expectativa de vida da população global em 2,9 anos.⁽¹³⁾ Estudos com as diferentes abordagens acima citadas estimaram em 52,3 mil⁽¹²⁾ e em 102 mil⁽¹¹⁾ os óbitos associados à poluição do ar ambiental no Brasil em 2015, sendo esse o nono fator de risco para óbitos.⁽¹²⁾

Porque e como a poluição do ar tem impacto na saúde: mecanismos envolvidos nos efeitos respiratórios

Os danos provocados pelos poluentes particulados e gasosos dependem da concentração inalada, das defesas

Tabela 1. Principais fatores de risco e impacto na morbidade e mortalidade global em 2017 segundo *Global Burden of Disease 2017 Risk Factor Collaborators*.⁽⁵⁾

Fatores de risco	Óbitos × 1.000 (IC95%)	DALY × 1.000 (IC95%)	Ranking global
Dieta (todas as causas)	10.900 (10.100-11.700)	255.000 (234.000-274.000)	1
Hipertensão arterial	10.400 (9.400-11.500)	218.000 (198.000-237.000)	2
Tabagismo (ativo + ambiental + não fumado)	8.100 (7.800-8.420)	213.000 (201.000-227.000)	3
Glicemia de jejum elevada	6.530 (5.230-8.230)	171.000 (144.000-201.000)	4
Poluição do ar (total)	4.900 (4.400-5.400)	147.000 (132.000-162.000)	5
Poluição do ar ambiental (MP _{2,5})	2.940 (2.500-3.360)	83.000 (71.400-94.300)	
Poluição do ar ambiental (ozônio)	472 (177-768)	7.370 (2.740-12.000)	
Poluição do ar intradomiciliar	1.640 (1.400-1.930)	59.500 (50.800-68.900)	

MP_{2,5}: material particulado fino < 2,5 µm de diâmetro aerodinâmico; DALY: *disability-adjusted life years* (soma dos anos de vida perdidos por óbitos e anos vividos com limitação/incapacidade). Nos óbitos e DALY relacionados à poluição, a soma dos impactos separados dos poluentes resulta ligeiramente maior do que quando se calcula o impacto conjunto.

Tabela 2. Estimativas de óbitos e carga de doenças associadas à poluição: dados globais para 2017 segundo *Global Burden of Disease 2017 Risk Factor Collaborators*.⁽⁵⁾

Poluentes e doenças	Poluição ambiental: MP _{2,5}		Poluição intradomiciliar	
	Óbitos × 1.000 (IC95%)	DALY × 1.000 (IC95%)	Óbitos × 1.000 (IC95%)	DALY × 1.000 (IC95%)
DPOC ^a	1.105 (583-1.606)	23.070 (13.040-32.800)	362 (248-482)	9.370 (6.480-12.400)
Doença isquêmica cardíaca	977 (839-1.120)	21.900 (18.900-25.400)	410 (344- 490)	10.200 (8.450-12.100)
Doença isquêmica cerebral	445 (343-552)	10.510 (8.189-13.020)	231 (178-293)	5.761 (4.493-7.417)
Infecção respiratória	433 (343-527)	18.500 (14.400-23.400)	459 (367-552)	25.900 (20.300-31.300)
Câncer de pulmão	265 (183-351)	5.860 (4.050-7.730)	85 (60-113)	1.990 (1.410-2.640)
Diabetes tipo 2	184 (123-227)	10.500 (6.700-13.900)	92 (63-113)	4.750 (3.110-6.190)
Catarata	-	-	-	1.440 (732-2.250)
Total	3.412 (2.677-4.168)	147.000 (132.000-162.000)	1.640 (1.400-1.930)	59.500 (50.800-68.900)

MP_{2,5}: material particulado fino < 2,5 µm de diâmetro aerodinâmico; DALY: *disability-adjusted life years* (soma dos anos de vida perdidos por óbitos e anos vividos com limitação/incapacidade). ^aOzônio foi responsável por 472 mil (IC95%: 177-768 mil) óbitos e 7,37 milhões (IC95%: 2,74-12,00 milhões) de DALY.

do sistema respiratório e da solubilidade, no caso dos gases. Entre os possíveis mecanismos envolvidos nos efeitos cardiopulmonares estão a inflamação e o estresse oxidativo induzido por espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERON) geradas pela inalação dos poluentes.^(14,15) Estudos recentes sugerem um papel relevante da inalação de *environmentally persistent free radicals* (EPFR, radicais livres ambientalmente persistentes) produzidos pela combustão de catecóis, fenóis e hidroquinonas, que podem persistir no ar por até 21 dias.⁽¹⁶⁾

A inalação persistente ou por flutuações agudas de MP, O₃ e EPFR gera ERON, que desencadeiam e amplificam o processo inflamatório através da produção endógena de mais ERON. Se a produção de ERON supera as defesas antioxidantes, ocorre a ativação do complexo *mitogen-activated protein kinase* (MAPK, proteína quinase ativada por mitógeno), envolvido na ativação de fatores de transcrição nuclear, como NF-κB e AP-1, que estimulam a síntese de RNA e a produção de citocinas pró-inflamatórias IL-8 e TNF-α, bem como podem induzir a formação de adutos de DNA.^(14,17) A

poluição do ar também tem sido associada a efeitos epigenéticos que, embora sejam potencialmente reversíveis sem a ocorrência de mutações, podem gerar alterações na expressão do DNA, potencializando os efeitos inflamatórios dos poluentes.⁽⁸⁾

A poluição do ar também tem sido associada à redução da função dos linfócitos T reguladores e aumento de IgE e da produção de linfócitos T CD4+ e CD8+, com maior estímulo à resposta Th2 aos estímulos por antígenos em ambientes com poluição, o que estaria associado a doenças como rinite e asma.^(6,8)

Poluição do ar: efeitos respiratórios

A poluição do ar está associada a diversos efeitos na saúde, além dos respiratórios (Figura 1). Efeitos respiratórios agudos são aqueles associados à exposição recente (horas ou dias), enquanto os crônicos são decorrentes de exposições prolongadas, geralmente superiores a 6 meses.

Os efeitos agudos apresentam uma consistente associação entre elevações dos níveis de poluentes e o aumento do número de consultas de emergência,

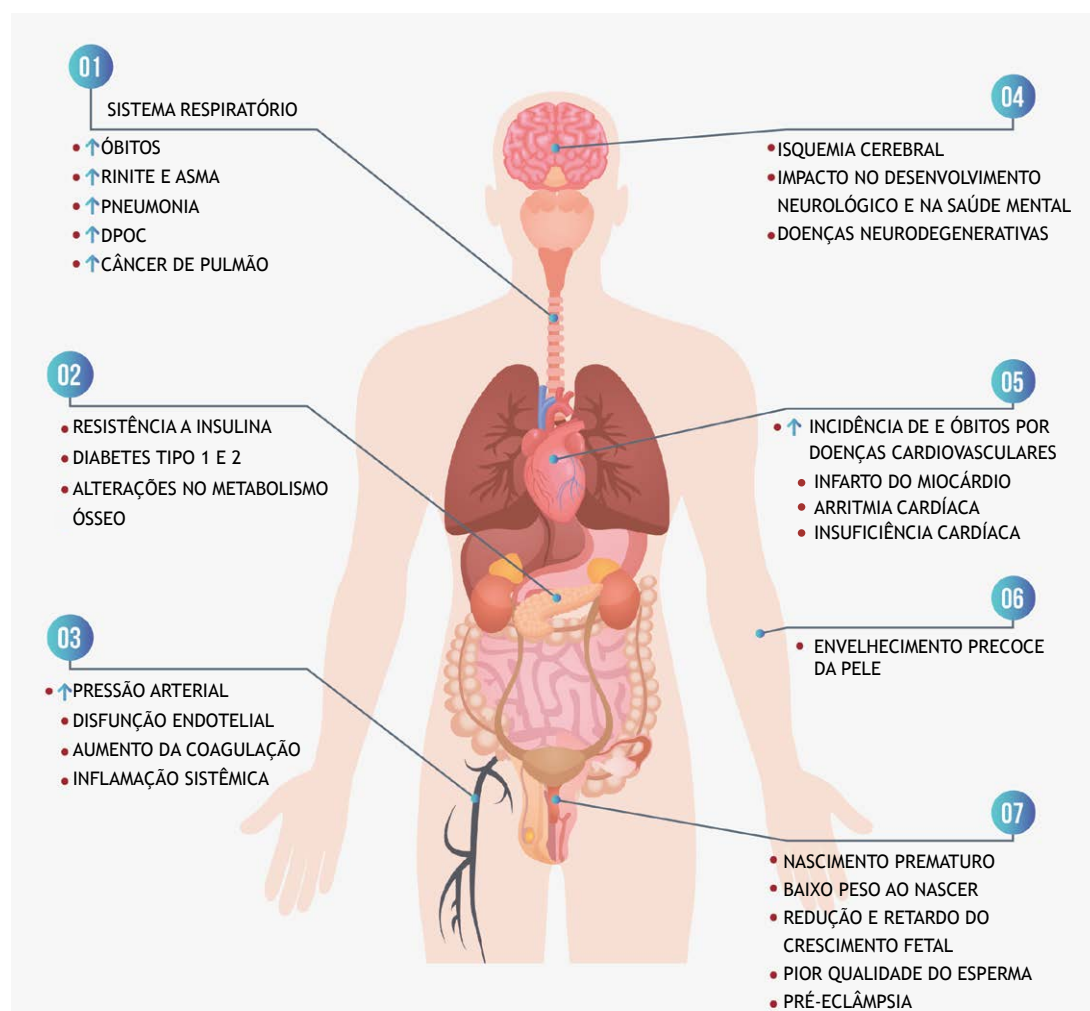


Figura 1. Representação das doenças e alterações associadas à poluição do ar. Adaptado de Peters et al.⁽²⁶⁾

de admissões hospitalares e de óbitos, especialmente em indivíduos portadores de doenças respiratórias crônicas, crianças e idosos.⁽¹⁸⁾ Um estudo envolvendo 112 cidades dos EUA encontrou um aumento de 1,68% na mortalidade por doenças respiratórias para cada elevação de 10 µg/m³ na concentração de MP_{2,5}.⁽¹⁹⁾ Uma revisão sistemática e meta-análise de 110 estudos de séries temporais realizados em várias regiões do mundo revelou um aumento de 1,51% na mortalidade por doenças respiratórias associado a cada aumento de 10 µg/m³ na concentração de MP_{2,5}.⁽²⁰⁾ Além disso, um estudo realizado na América Latina⁽²¹⁾ revelou um aumento de 2% no risco de mortalidade por doenças respiratórias e cardiovasculares a cada elevação de 10 µg/m³ na concentração de MP_{2,5}, em concordância com os resultados de estudos europeus e norte-americanos.

Os efeitos da exposição crônica têm sido associados a aumento da mortalidade geral por doenças respiratórias, aumento da incidência de asma e de DPOC, aumento da incidência e mortalidade por câncer de pulmão, redução da função pulmonar e déficit no desenvolvimento pulmonar em crianças.^(22,23) Um dos primeiros estudos, realizado em seis grandes cidades dos EUA, revelou um risco 26% maior de morte por doenças cardiorrespiratórias entre moradores das cidades mais poluídas em relação às menos poluídas.⁽²⁴⁾ Esses achados foram confirmados em outros estudos, entre eles, um estudo prospectivo envolvendo 500 mil adultos dos 50 estados norte-americanos que revelou aumentos de 9% e 18% no risco de mortalidade para doenças cardiopulmonares e por câncer de pulmão, respectivamente, associados à elevação de 10 µg/m³ na concentração de MP_{2,5}.⁽²⁵⁾

Poluição e rinite

Um número crescente de estudos mostra uma associação entre poluição ambiental e aumento da incidência e de exacerbação de rinite. Autores sugerem que fatores genéticos, isoladamente, parecem não ser suficientes para justificar o aumento observado na prevalência e exacerbação de doenças alérgicas, em especial, eczema, rinite e asma. A exposição a MP₁₀ e MP_{2,5} aparece como fator de grande impacto no aumento da prevalência dessas doenças, principalmente em crianças e adolescentes.^(6,27)

Poluição e asma

A exposição a poluentes como MP, NO₂, ozônio e carbono, assim como ao tráfego de origem veicular, está associada com um maior número de exacerbações, hospitalizações e óbitos em pacientes asmáticos.^(6,28,29)

Um dos primeiros estudos que avaliou os efeitos agudos da poluição do ar, que envolveu 3.676 crianças de 12 localidades no estado da Califórnia, EUA,⁽³⁰⁾ evidenciou que as crianças asmáticas expostas a NO₂, MP₁₀ e MP_{2,5} tiveram uma prevalência maior de sintomas respiratórios e necessidade maior de uso de medicação quando comparadas com crianças sem asma. A associação mais relevante foi com a exposição a NO₂, com uma prevalência de sintomas 2,7 vezes

maior para cada aumento de 24 ppb do poluente no ar. Um estudo realizado na província de Hubei, China, com 4.454 indivíduos que morreram de asma entre 2013 e 2018 encontrou um aumento de 7%, 9% e 11% na mortalidade associado a MP_{2,5}, O₃ e NO₂, respectivamente.⁽³¹⁾

Nos últimos anos estudos têm revelado que a poluição do ar também está associada ao aumento da incidência de asma, principalmente em crianças e adolescentes,^(6,23,32-34) com dados menos robustos em adultos.^(35,36) Um dos primeiros estudos prospectivos, também realizado na Califórnia, evidenciou a associação entre a exposição crônica ao ozônio e o aumento da incidência de asma.⁽³⁷⁾ Outro estudo avaliou a incidência global de asma associada à poluição do ar. Para o ano de 2015 foram estimados 4 milhões de casos novos de asma (13% da incidência global) associados à exposição a NO₂ em crianças e jovens com idade inferior a 18 anos, 150 mil deles no Brasil e Paraguai (dados agregados).⁽³⁸⁾ Em adultos, um estudo na Austrália mostrou que indivíduos expostos a NO₂ por pelo menos 5 anos e moradores a menos de 200 m de vias de tráfego tiveram um maior risco de desenvolvimento de asma e de declínio acentuado da função pulmonar.⁽³⁹⁾

Poluição e DPOC

Desde a década de 1990 estudos epidemiológicos evidenciam uma associação entre a poluição do ar e eventos respiratórios agudos em indivíduos com DPOC, com aumento do número de exacerbações, consultas de emergência, internações e óbitos.⁽⁴⁰⁾ Um dos primeiros estudos, que avaliou internações hospitalares secundárias à exacerbação da DPOC associadas à exposição a poluentes, observou que, para cada aumento de 10 µg/m³ de MP₁₀, houve um acréscimo de 2,5% nas admissões hospitalares. Um estudo recente⁽⁴¹⁾ envolvendo 303.887 indivíduos no Reino Unido revelou que um aumento de 5 µg/m³ na concentração de MP_{2,5} esteve associado à redução no VEF₁ e na CVF de 83 mL e 62 mL, respectivamente, assim como ao aumento na prevalência de DPOC de 52%.

Estudos mais recentes sugerem que a exposição a poluentes esteja associada ao aumento da incidência de DPOC.^(23,41) Um estudo de coorte realizado na Noruega envolvendo 57 mil indivíduos encontrou um aumento de 8% na incidência de DPOC associado à elevação de 5,8 µg/m³ na concentração de NO₂.⁽⁴²⁾ Outro estudo de coorte recém-publicado,⁽⁴³⁾ envolvendo 7.071 indivíduos em seis regiões metropolitanas nos EUA entre 2000 e 2018, encontrou aumentos na porcentagem de áreas de enfisema pulmonar, avaliadas por TCAR, associados à exposição a O₃, MP_{2,5}, NO_x e partículas de carbono. Um estudo que analisou dados de 2017 estimou em 1,1 milhão os óbitos globais por DPOC atribuídos à poluição do ar,⁽⁵⁾ representando 34,6% de todos os óbitos pela doença naquele ano.⁽⁴⁴⁾

Poluição e função pulmonar

Nos últimos anos têm se acumulado evidências dos efeitos da poluição do ar na função pulmonar,

confirmando achados de estudos mais antigos.^(45,46) Os efeitos da poluição aparentam ser mais expressivos durante os primeiros anos de vida, inclusive no período intrauterino. Jedrychowski et al.⁽⁴⁷⁾ avaliaram a exposição materna a $MP_{2,5}$ durante o segundo trimestre de gestação e encontraram valores menores de VEF_1 e CVF (diferenças de 87 mL e 91 mL, respectivamente) aos 5 anos de idade em crianças cujas mães foram mais expostas a $MP_{2,5}$. Na cidade de Guangzhou, China, um estudo em áreas muito poluídas (média anual de MP_{10} entre 80 e 96 $\mu g/m^3$) mostrou que níveis mais altos de poluição estão associados à redução no ritmo de crescimento de $FEF_{25-75\%}$ e VEF_1 em meninos.⁽⁴⁸⁾

Um estudo prospectivo⁽⁴⁹⁾ que acompanhou crianças dos 10 aos 18 anos em 12 cidades da Califórnia encontrou uma redução no crescimento total de VEF_1 associada a $MP_{2,5}$, NO_2 , vapores ácidos e partículas de carbono. A proporção de jovens que, aos 18 anos, apresentou VEF_1 menor do que 80% do valor previsto foi 4,9 vezes maior (prevalência de 7,9%) nas comunidades com os maiores níveis de $MP_{2,5}$ em comparação com aqueles nas comunidades com os menores níveis.

Um estudo realizado na cidade de São Paulo (SP) com taxistas e controladores de tráfego revelou que a exposição a altos níveis $MP_{2,5}$ esteve associada à redução de VEF_1 e CVF de forma não significativa, mas houve um aumento significativo do $FEF_{25-75\%}$, sugerindo possíveis alterações intersticiais decorrente da exposição aos poluentes.⁽⁵⁰⁾

Poluição e infecções respiratórias

A exposição aos poluentes do ar aumenta o risco de infecções de vias aéreas superiores e inferiores. A exposição a MP foi responsável por 433 mil óbitos globais por infecções respiratórias em 2017, acometendo principalmente crianças e idosos.⁽⁵⁾ Uma revisão sistemática estimou um aumento de 12% no risco de pneumonia em crianças para cada aumento médio anual de 10 $\mu g/m^3$ na concentração de $MP_{2,5}$.⁽⁵¹⁾ Em concordância, uma revisão sistemática e meta-análise utilizando seis coortes europeias e envolvendo 16 mil crianças evidenciou um aumento no risco de pneumonia em até 30% associado à exposição a NO_2 .⁽³⁵⁾

Estudos atuais têm sugerido um possível efeito da poluição como fator contribuinte para a difusão do SARS-CoV-2 (COVID-19). Um estudo realizado na Itália revelou que as cidades que apresentavam concentrações de poluentes mais elevadas antes da epidemia apresentaram uma acelerada difusão do vírus, além de um maior número de infectados, com relação a cidades menos poluídas.^(52,53) Um estudo recém publicado que caracterizou, com uso de satélites, a concentração global de $MP_{2,5}$ e a fração antropogênica da mesma, estimou que a exposição a MP teria contribuído com 15% (IC95%: 7-33%) da mortalidade global por COVID-19, sendo um importante cofator para o aumento do risco de morbidade e mortalidade por essa doença.^(54,55)

Poluição e câncer de pulmão

A Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer considera a poluição do ar ambiental cancerígena para a espécie humana, pois aumenta o risco de câncer de pulmão.⁽⁵⁶⁾ Embora também tenha sido encontrada uma associação positiva entre a exposição a esse tipo de poluição e câncer de bexiga, até o momento não foi estabelecida uma relação causal. Dados globais⁽⁵⁾ estimaram a ocorrência de 2,16 milhões de casos novos e de 1,88 milhão de óbitos por câncer de pulmão em 2017, que é a primeira causa de óbitos por neoplasia em homens e a terceira em mulheres. Estima-se que 14% ($n = 265$ mil) dos óbitos por câncer de pulmão sejam atribuídos à poluição do ar ambiental,⁽⁵⁾ fração que varia de 1% a 25% entre os países. O risco médio para o desenvolvimento de câncer de pulmão varia, entre os estudos, de 20-30% em relação a um aumento na concentração de 10 $\mu g/m^3$ de MP_{10} e de 5 $\mu g/m^3$ na de $MP_{2,5}$.^(56,57)

A poluição do ar pode induzir efeitos genotóxicos que incluem a formação de adutos, quebras de fitas e danos nas bases de DNA por oxidação, mutações genéticas, danos cromossômicos em células somáticas, mutações gaméticas e transformação oncogênica. Estudos epidemiológicos moleculares em humanos revelam associações entre as frequências de danos no DNA (como adutos em linfócitos) e danos citogenéticos (translocações cromossômicas e micronúcleos) e exposições a MP e/ou hidrocarbonetos aromáticos policíclicos carcinogênicos. Os múltiplos efeitos comprovados dão plausibilidade para a associação entre poluição do ar e desenvolvimento de câncer de pulmão através de efeito direto, bem como para o desenvolvimento do tumor via estresse oxidativo e inflamação persistente.⁽⁵⁶⁾

Poluição e exercícios físicos

A baixa atividade física é um importante fator de risco para morte e foi associada a 1,26 milhão de óbitos em 2017. A realização regular de exercícios de intensidade leve a moderada contribui para reduzir ou retardar o surgimento de doenças crônicas em até 10 anos.⁽⁵⁸⁾

Realizar exercícios físicos em ambientes com ar poluído pode trazer consequências para a saúde em populações suscetíveis, como crianças, idosos e indivíduos com doenças crônicas, além de piorar o desempenho físico em atletas.^(59,60) Um estudo realizado na Califórnia⁽⁶¹⁾ em comunidades com elevada concentração de ozônio encontrou um risco 3,3 vezes maior de desenvolvimento de asma em crianças que praticavam três ou mais tipos de esportes por semana quando comparadas a crianças que não praticavam exercícios. A realização de atividades esportivas não teve efeito nas cidades com baixa concentração de ozônio.

Em indivíduos saudáveis, os efeitos respiratórios da poluição do ar parecem ser poucos expressivos.⁽⁶²⁾ Um estudo realizado em Londres, Reino Unido,⁽⁶³⁾ comparou a evolução da função pulmonar e marcadores inflamatórios no escarro de adultos asmáticos durante caminhadas de 2 h em um parque e em uma via de

elevado tráfego de veículos. Os indivíduos com asma apresentaram um declínio significativo da função pulmonar e um aumento de marcadores inflamatórios quando caminharam em uma via de alto tráfego.⁽⁶³⁾ Um estudo com o mesmo desenho que comparou indivíduos saudáveis, indivíduos com DPOC e indivíduos com doença coronariana estável revelou que todos os grupos apresentavam ganho na função pulmonar com a caminhada de 2 h no ambiente do parque, ganho que era perdido ou reduzido quando caminhavam na via pública com alto tráfego de veículos.⁽⁵⁹⁾ Estudos em humanos⁽⁵⁹⁾ e com uso de modelos matemáticos^(64,65) evidenciaram que, para indivíduos hígidos e mesmo para indivíduos com doenças crônicas, a realização de exercícios leves a moderados em ambientes poluídos, ainda que acima dos valores de referência preconizados pela OMS,⁽⁷⁾ tem efeitos benéficos que se sobrepõem aos decorrentes da inalação de uma carga maior de poluentes. Portanto, o balanço dos estudos sugere ser mais benéfica a realização de exercícios físicos leves a moderados mesmo em locais poluídos.^(8,60,64,65)

Outros acometimentos pulmonares

Estudos recentes têm evidenciado uma associação entre exposição à poluição do ar e apneia do sono,⁽⁸⁾ maior risco de bronquiolite obliterante e de óbitos em indivíduos submetidos a transplante de pulmão⁽⁶⁶⁾ e maior risco de progressão de doença pulmonar intersticial.⁽⁶⁷⁾

POPULAÇÕES SUSCETÍVEIS/VULNERÁVEIS

Fatores intrínsecos e extrínsecos aumentam a vulnerabilidade e/ou a suscetibilidade dos indivíduos aos efeitos adversos dos poluentes aéreos. Além da idade, são mais vulneráveis os portadores de doenças crônicas, como asma, DPOC, fibroses pulmonares, arritmias, hipertensão, doenças isquêmicas do coração, diabetes, doenças autoimunes e obesidade.^(8,68)

Indivíduos com piores condições socioeconômicas apresentam maior vulnerabilidade, uma vez que tendem a ser expostos por maior tempo no trajeto para o trabalho e a viver mais próximos a áreas industriais. Adicionalmente, vivem em residências com grande aglomeração, sem áreas verdes apropriadas, e consomem dietas mais pobres em frutas e vegetais, ricos em antioxidantes.^(8,68)

Gestantes

A exposição a poluentes do ar durante a gestação pode comprometer o desenvolvimento fetal e ser causa de restrição de crescimento intrauterino, prematuridade, baixo peso ao nascer, anomalias congênitas e óbito intrauterino e perinatal.^(8,69)

A intensa proliferação celular, a imaturidade fisiológica, o acelerado desenvolvimento de órgãos e as mudanças no metabolismo aumentam a suscetibilidade do feto à inalação dos poluentes aéreos pela mãe, e esta, por sua vez, pode ter seu sistema respiratório comprometido pela ação dos poluentes e, com isso, afetar o transporte

de oxigênio e de nutrientes através da placenta. A exposição a altas concentrações de MP está associada a inflamação placentária, invasão anormal trofoblástica e diminuição da angiogênese placentária, impactando o desenvolvimento fetal.⁽⁶⁹⁾

Crianças

No mundo, 93% das crianças vivem em ambientes nos quais as concentrações dos poluentes aéreos estão acima das preconizadas pela OMS.⁽⁷⁰⁾ Essa organização estima que uma em cada quatro mortes de crianças abaixo de 5 anos esteja relacionada direta ou indiretamente a riscos ambientais.⁽⁷⁰⁾ Análises globais para 2015 estimaram em 727 mil o número de óbitos por infecções respiratórias em crianças com até 5 anos de idade decorrentes da exposição à poluição do ar ambiental.⁽⁷¹⁾ As crianças apresentam maior ventilação minuto, metabolismo basal acelerado e maior atividade física, além de permanecerem por mais tempo em ambientes externos.

O sistema imunológico ainda não totalmente desenvolvido aumenta a suscetibilidade às infecções respiratórias.^(8,70) No útero, os fetos podem ser afetados pelos poluentes inalados pela mãe, o que pode ter consequências na saúde durante a vida adulta, como maior risco de asma.^(8,70,72)

Idosos

A população idosa está em crescimento devido ao aumento da expectativa de vida e à constante queda na taxa de natalidade. Em 2013, a proporção de idosos com 80 anos ou mais era de 14% da população mundial.

Os idosos são suscetíveis aos efeitos adversos da exposição aos poluentes atmosféricos por apresentarem um sistema imunológico menos eficiente (imunossenescência) e progressivo declínio na função pulmonar, que pode levar a limitação aos exercícios físicos. Wu et al.,⁽⁷³⁾ em um estudo realizado em Pequim, China, observaram um maior aumento de internações hospitalares por pneumonias associadas à poluição do ar em idosos quando comparados com grupos mais jovens. Um estudo de coorte realizado nos EUA⁽⁷⁴⁾ com dados do Medicare mostrou que, entre 2000 e 2012, exposições agudas a MP fino e ozônio nas estações mais quentes do ano (primavera e verão) estavam associadas a um aumento do risco de morte por todas as causas entre os idosos. O mesmo efeito foi observado mesmo em dias com concentrações abaixo dos limites de qualidade do ar adotado pela Agência de Proteção Ambiental.

Suscetibilidade genética

A produção de radicais livres e a indução da resposta inflamatória pelos poluentes no sistema respiratório pode ser neutralizada por substâncias antioxidantes presentes na camada fluida de revestimento do epitélio respiratório — glutatona S-transferase (GST), superóxido dismutase, catalase, tocoferol, ácido ascórbico e ácido úrico — capazes de reduzir a ocorrência de estresse oxidativo e que representam

a primeira linha de defesa contra os efeitos adversos dos poluentes. Polimorfismos de genes responsáveis pelo controle do estresse oxidativo (*NQO1*, *GSTM1* e *GSTP1*) e de genes inflamatórios (*TNF*) modificam a presença e intensidade dos sintomas respiratórios e alteram a função pulmonar e o risco de desenvolvimento de asma em resposta aos poluentes.⁽⁷⁵⁾

Entre os elementos antioxidantes presentes no epitélio respiratório, a família da GST é considerada uma das mais importantes, sendo representada por três classes principais de enzimas: *GSTM1*, *GSTP1* e *GSTT1*.⁽⁷⁶⁾ Polimorfismos em genes que codificam as enzimas da família GST podem alterar a expressão ou a função das mesmas no tecido pulmonar, resultando em diferentes respostas à inflamação e ao estresse oxidativo e, consequentemente, em uma suscetibilidade maior aos efeitos adversos dos poluentes aéreos.⁽⁷⁶⁾ Um estudo realizado por Prado et al.⁽⁷⁷⁾ encontrou uma perda acentuada da função pulmonar em cortadores de cana expostos à poluição do ar que apresentavam deleção dos genes *GSTM1* e *GSTT1*.

Estudos também têm revelado o efeito epigenético da exposição ao MP, que pode se sobrepor à suscetibilidade genética. A desregulação epigenética, particularmente alterações na metilação do DNA induzida pelo MP, tanto em glóbulos brancos quanto em células de vários tecidos, parece contribuir para os efeitos na saúde associados à poluição do ar.⁽²³⁾

BRASIL: ESTUDOS RELEVANTES SOBRE OS EFEITOS DA POLUIÇÃO DO AR

Desde o final dos anos 1970 os efeitos dos poluentes do ar, tanto os de origem veicular e industrial quanto os decorrentes da queima de biomassa, passaram a ser estudados de maneira sistemática no Brasil.

Poluição do ar por queima de combustíveis fósseis

Nos últimos 30 anos foram identificados 170 artigos brasileiros publicados sobre o tema. A partir de 1975, o Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em São Paulo (SP), desenvolveu estudos experimentais e epidemiológicos para avaliar os efeitos adversos da exposição aos poluentes do ar. O primeiro estudo expôs ratos ao ar ambiente da cidade de São Paulo e ao da cidade de Atibaia, cidade no mesmo estado de São Paulo que cujo ar, na época, era considerado mais limpo. Após 6 meses de exposição, houve alteração das propriedades reológicas do muco, destruição de cílios e, consequentemente, maior colonização do epitélio respiratório por bactérias, que levaram à morte de 50% dos ratos expostos ao ar da cidade de São Paulo.⁽⁷⁸⁾ Paralelamente, utilizando modelos de estudos ecológicos de série de tempo, mostrou-se que o aumento diário na concentração de NO_x estava associado ao aumento da mortalidade de crianças com até 5 anos por doenças respiratórias na cidade

de São Paulo.⁽⁷⁹⁾ Outro estudo do grupo mostrou que, em autópsias de moradores de Guarulhos (SP), área altamente poluída na época do estudo, os pulmões apresentavam danos histopatológicos mais evidentes do que os de moradores das cidades de Ourinhos e Ribeirão Preto, também localizadas no estado de SP mas muito menos poluídas, mesmo após controle para tabagismo.⁽⁸⁰⁾

Em outro estudo, ratos foram expostos a inalações com diferentes concentrações de MP fino e, mesmo naqueles expostos a baixas concentrações, verificou-se a ocorrência de estresse oxidativo, inflamação e dano tecidual pulmonar.⁽⁸¹⁾

Estudos ecológicos de séries de tempo mostraram associações entre aumento nos atendimentos em serviços de emergências de crianças com doenças respiratórias e aumento da poluição do ar⁽⁸²⁾; entre aumento das internações hospitalares por doenças respiratórias em crianças e adolescentes e aumento nas concentrações de MP_{10} e SO_2 ⁽⁸³⁾; e de aumento de atendimentos de emergência por pneumonia e gripe⁽⁸⁴⁾ e por asma e DPOC^(85,86) em adultos com o aumento da poluição do ar.

Um estudo realizado em trabalhadores expostos ao ar ambiente na cidade de São Paulo (SP) revelou que, entre aqueles expostos aos maiores níveis de poluição, havia uma redução da CVF quando comparados aos menos expostos.⁽⁵⁰⁾ No Quadro 1 podem ser visualizados estudos brasileiros relevantes que avaliaram o impacto respiratório da poluição urbana.

Poluição do ar por queima de biomassa

Nos últimos 20 anos estudos brasileiros vêm avaliando os impactos dos incêndios florestais (principalmente na Amazônia brasileira) e da queima da cana-de-açúcar durante a pré-colheita (principalmente no estado de São Paulo) na saúde da população exposta (Quadro 2).

Estudos realizados em áreas urbanas localizadas em regiões produtoras de cana-de-açúcar no estado de São Paulo mostraram que, durante o período da queima da cana-de-açúcar, ocorreram aumentos no número de terapia por inalação⁽⁸⁷⁾ e de atendimentos por pneumonias⁽⁸⁸⁾ nos serviços de emergência, além de aumento de hospitalizações de idosos e crianças por todas as doenças respiratórias,⁽⁸⁹⁾ especificamente por asma.⁽⁹⁰⁾ Na cidade de Monte Aprazível (SP), houve maior prevalência de rinites e diminuição da função pulmonar em crianças no período de queima da cana-de-açúcar.⁽⁹¹⁾ Outro estudo revelou que, durante o trabalho de colheita manual da cana queimada, os trabalhadores apresentaram exacerbação de sintomas respiratórios, redução da função pulmonar, redução de atividade das enzimas antioxidantes e aumento dos marcadores de estresse oxidativo.⁽⁷⁷⁾ Em outro grupo de cortadores de cana-de-açúcar observou-se, durante os períodos de queima, comprometimento nas propriedades do muco e no *clearance* mucociliar nasal.⁽⁹²⁾

Quadro 1. Principais estudos brasileiros sobre poluição do ar, predominantemente de origem veicular e industrial, e doenças respiratórias.

Autores	População e local	Desfecho	Exposição	Resultados
Sobral ⁽¹⁰⁰⁾	Crianças na cidade de São Paulo (SP)	Doenças respiratórias	Poluição do ar	Aumento das doenças respiratórias em áreas mais poluídas
Saldiva et al. ⁽⁷⁸⁾	Ratos em São Paulo e Atibaia (SP)	Alterações de aparelho mucociliar	Ar ambiental nas duas cidades	Alterações de muco e dos cílios e maior mortalidade por doenças respiratórias na cidade de São Paulo
Saldiva et al. ⁽⁷⁹⁾	Crianças com até 5 anos na cidade de São Paulo	Mortes por doenças respiratórias	Poluentes primários medidos	NO _x associado a aumento da mortalidade
Saldiva et al. ⁽¹⁰¹⁾	Idosos > 65 anos na região metropolitana de São Paulo	Mortes por doenças respiratórias	MP ₁₀ , NO _x , SO ₂ e CO	Aumento de óbitos associados à elevação dos poluentes do ar
Souza et al. ⁽⁸⁰⁾	Necropsia em indivíduos mortos por morte violenta. Tabagistas em Ourinhos (média, 31 anos) e não tabagistas em Guarulhos (média, 26 anos)	Alterações histopatológicas pulmonares	Tabaco e poluição do ar	Danos pulmonares comparados entre não fumantes da cidade mais poluída (Guarulhos) e fumantes da menos poluída (Ourinhos)
Lin et al. ⁽⁸²⁾	Crianças e adolescentes na cidade de São Paulo	Atendimentos de emergência	Poluentes do ar medidos	Aumentos nos atendimentos associados a MP ₁₀ e O ₃
Braga et al. ⁽⁸³⁾	Crianças com até 12 anos na cidade de São Paulo	Internações hospitalares por doenças respiratórias	MP ₁₀ , SO ₂ , NO ₂ , CO e O ₃	Associação entre internações e poluentes do ar
Braga et al. ⁽¹⁰²⁾	Idade até 19 anos na cidade de São Paulo	Internações hospitalares por doenças respiratórias	MP ₁₀ , SO ₂ , NO ₂ , CO e O ₃	Maior risco em crianças ≤ 2 anos e adolescentes de 14 a 19 anos
Conceição et al. ⁽¹⁰³⁾	Crianças com até 5 anos na cidade de São Paulo	Mortes por doenças respiratórias	Poluentes primários e secundários	Aumento da mortalidade associado a aumentos de CO, SO ₂ e MP ₁₀
Martins et al. ⁽¹⁰⁴⁾	Idosos na cidade de São Paulo	Mortes por doenças respiratórias	Poluentes primários e secundários	MP ₁₀ associado a aumento das mortes, mais mortes naqueles com pior condição socioeconômica
Mauad et al. ⁽¹⁰⁵⁾	Ratos na cidade de São Paulo	Desenvolvimento pulmonar	Poluição do ar	Exposição a MP e redução de volumes inspiratórios e expiratórios pulmonares
Arbex et al. ⁽⁸⁶⁾	Adultos e idosos na cidade de São Paulo	Atendimentos de emergência	Poluentes do ar	Aumento de atendimentos de idosos e mulheres
Riva et al. ⁽⁸¹⁾	Ratos em estudo experimental	Alterações inflamatórias no pulmão	MP fino inalado	Baixas concentrações de MP _{2,5} induzem estresse oxidativo e inflamação no pulmão
Santos et al. ⁽⁵⁰⁾	Trabalhadores expostos ao ar ambiente	Função pulmonar	Exposição individual a MP _{2,5}	Redução da CVF e aumento do FEF _{25-75%}
Gouveia et al. ⁽¹⁰⁶⁾	Todas as idades e menores de 5 anos	Internação hospitalar por doenças respiratórias	MP ₁₀	Aumento das internações em todas as idades e em < de 5 anos
de Barros Mendes Lopes et al. ⁽¹⁰⁷⁾	Ratos: exposição na gestação e após nascimento (SP)	Formação e crescimento pulmonar	MP _{2,5}	Expostos com menor número de alvéolos e redução da função pulmonar quando adultos

MP₁₀: material particulado com diâmetro aerodinâmico inferior a 10 µm; MP_{2,5}: material particulado com diâmetro aerodinâmico inferior a 2,5 µm; e NO_x: óxidos de nitrogênio.

As emissões provenientes das queimadas na região amazônica podem ser transportadas a longas distâncias e, além de afetar globalmente o clima,⁽⁹³⁾ podem impactar a saúde de crianças e de idosos.^(94,95) Estudos

realizados no estado de Mato Grosso mostraram que o aumento da exposição ao MP contribuiu para o aumento de internações de crianças menores de 5 anos por doenças respiratórias⁽⁹⁶⁾ e redução aguda do PFE.⁽⁹⁷⁾

Quadro 2. Principais estudos brasileiros sobre poluição do ar, originada principalmente por queima de biomassa, e doenças respiratórias.

Autores	População e local	Desfecho	Exposição	Resultados
Arbex et al. ⁽⁸⁷⁾	População na cidade de Araraquara (SP)	Uso de medicação pela população (inaloterapia)	PTS	Aumento do número de inalações durante o período da queima de cana
Cançado et al. ⁽⁸⁹⁾	Crianças e idosos em Piracicaba (SP)	Hospitalização por doenças respiratórias	MP _{2,5} , MP ₁₀	Aumento das internações nos dias mais poluídos. Efeitos maiores no período da queima de cana-de-açúcar
Arbex et al. ⁽⁹⁰⁾	População na cidade de Araraquara (SP)	Hospitalização por asma	PTS	Internações aumentam nos dias mais poluídos e no período de queima da cana-de-açúcar. Internações 50% maiores no período da queima
do Carmo et al. ⁽⁹⁴⁾	Crianças e idosos em Alta Floresta (MT)	Atendimento ambulatorial por doenças respiratórias	PM _{2,5} de queima de floresta	Aumento de consultas de crianças, mas não de idosos
Ignotti et al. ⁽⁹⁵⁾	Crianças e idosos em microrregiões da Amazônia brasileira	Hospitalização por doenças respiratórias em todas as faixas etárias	MP _{2,5} acima de 80 µg/m ³	Aumento de internações em crianças e idosos
Rodrigues et al. ⁽¹⁰⁸⁾	Idosos na Amazônia brasileira	Internação por asma	Período seco vs. chuvoso	Internações no período seco três vezes maiores do que no período chuvoso
Riguera et al. ⁽⁹¹⁾	Escolares entre 10 e 14 anos em Monte Aprazível (SP)	Sintomas de asma e rinite, PFE em escolares entre 10 e 14 anos	MP _{2,5} e carbono negro	Aumento de sintomas de asma e rinite. Rinite mais prevalente no período de queima de cana-de-açúcar. Redução do PFE
Goto et al. ⁽⁹²⁾	Cortadores de cana-de-açúcar, Cerquilha (SP)	<i>Clearance</i> mucociliar	Queima da cana-de-açúcar	Comprometimento do <i>clearance</i> e alterações das propriedades do muco
Prado et al. ⁽⁷⁷⁾	Cortadores de cana-de-açúcar e moradores da região de Mendonça (SP)	Função pulmonar, sintomas respiratórios, marcadores de estresse oxidativo	Queima de cana-de-açúcar	Piora da função pulmonar, aumento de sintomas respiratórios e estresse oxidativo no período da safra
Silva et al. ⁽⁹⁶⁾	Crianças e idosos em Cuiabá (MT)	Internação hospitalar	MP _{2,5}	Aumento de internações em crianças, mas não em idosos
Arbex et al. ⁽⁸⁸⁾	População na cidade de Araraquara (SP)	Atendimento em emergência por pneumonia	PTS	Maior e mais robusto no período da queima de cana de açúcar
Jacobson et al. ⁽⁹⁷⁾	Escolares entre 6 e 15 anos em Tangará da Serra (MT)	Função pulmonar em crianças e adolescentes	MP ₁₀ e MP _{2,5}	Redução do PFE
Mazzoli-Rocha et al. ⁽⁹⁸⁾	Ratos, São Paulo e Araraquara (SP)	Resistência, elastância e inflamação pulmonar	Instilação repetida de MP	MP da queima da cana-de-açúcar é mais tóxico que o de origem veicular
de Oliveira Alves et al. ⁽¹⁰⁹⁾	Células pulmonares, Amazônia	Toxicidade celular	MP durante queima na floresta amazônica	Aumento de espécies reativas, citocinas inflamatórias, dano ao DNA, apoptose e necrose

PTS: partículas totais em suspensão; MP₁₀: material particulado com diâmetro aerodinâmico inferior a 10 µm; e MP_{2,5}: material particulado com diâmetro aerodinâmico inferior a 2,5 µm.

Em um estudo experimental em camundongos, instilou-se repetidamente na narina dos animais MP de diferentes origens, e demonstrou-se que as partículas de biomassa foram mais tóxicas do que às de origem do tráfego veicular.⁽⁹⁸⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A poluição do ar ambiental atinge bilhões de indivíduos diariamente em todo mundo, com grande impacto na morbidade e mortalidade, além de contribuir com o aquecimento global.

A presença de doenças crônicas sistêmicas aumenta a suscetibilidade dos indivíduos aos efeitos adversos dos poluentes, que podem se manifestar desde as formas mais leves até o óbito, no caso de pacientes mais vulneráveis. Estudos recentes mostram que a exposição aos poluentes aéreos pode causar asma, DPOC e câncer de pulmão. A exposição das gestantes aos poluentes acarreta efeitos adversos graves ao feto que, se não forem letais, poderão comprometer a saúde das crianças, dos adolescentes, dos adultos e dos idosos. A realização de exercícios físicos regularmente pode contribuir para minimizar os efeitos da poluição.

As medidas mais eficazes para a redução do impacto da poluição à saúde humana são a redução das emissões. A ampliação do transporte público, o uso de combustíveis mais limpos nos veículos, nas indústrias e nos domicílios, bem como a mudança dos padrões de construção das edificações, que exigem grande consumo

de energia, são medidas possíveis e necessárias para reduzir o aquecimento global e os efeitos diretos à saúde humana.⁽⁹⁹⁾ Estima-se que a redução dos níveis de emissões a padrões recomendados pela OMS e pelo Acordo de Paris possa causar uma diminuição de até 60% na mortalidade anual por poluentes.⁽¹¹⁾ Nesse contexto, os médicos devem estar aptos a informar e orientar a população a cultivar hábitos saudáveis em sua alimentação, a realizar exercícios físicos regulares e a controlar suas doenças crônicas. Devem também contribuir para reforçar as medidas necessárias para a redução das emissões em favor da recuperação ambiental. A recente pandemia pelo vírus SARS-CoV-2, que sucede as de SARS, em 2002, e de MERS, em 2012, mostra que não podemos ter um comportamento passivo em relação aos desequilíbrios ambientais provocados pelo modo de desenvolvimento e ocupação do planeta.

REFERÊNCIAS

1. Stanek LW, Brown JS, Stanek J, Gift J, Costa DL. Air pollution toxicology—a brief review of the role of the science in shaping the current understanding of air pollution health risks. *Toxicol Sci*. 2011;120 Suppl 1:S8-S27. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq367>
2. Bell ML, Davis DL. Reassessment of the lethal London fog of 1952: novel indicators of acute and chronic consequences of acute exposure to air pollution. *Environ Health Perspect*. 2001;109 Suppl 3(Suppl 3):389-394. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109s3389>
3. World Health Organization. Institutional Repository for Information Sharing [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c1958 [cited 2020 Jul 1]. Air pollution: fifth report of the Expert Committee on Environmental Sanitation [meeting held in Geneva from 18 to 23 November 1957]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40416>
4. World Health Organization. Evolution of WHO air quality guidelines: past, present and future. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2017.
5. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):132] [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44]. *Lancet*. 2018;392(10159):1923-1994.
6. Guarneri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014;383(9928):1581-1592. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60617-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60617-6)
7. World Health Organization. Institutional Repository for Information Sharing [homepage on the Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; c2006 [cited 2020 Jul 1]. Air quality guidelines global update 2005: particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/107823>
8. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, De Matteis S, Jung SH, Mortimer K, et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 1: The Damaging Effects of Air Pollution. *Chest*. 2019;155(2):409-416. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.10.042>
9. Zhang R, Lei W, Tie X, Hess P. Industrial emissions cause extreme urban ozone diurnal variability. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(17):6346-6350. <https://doi.org/10.1073/pnas.0401484101>
10. Monge ME, D'Anna B, Mazri L, Giroir-Fendler A, Ammann M, Donaldson DJ, et al. Light changes the atmospheric reactivity of soot. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(15):6605-6609. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908341107>
11. Lelieveld J, Klingmüller K, Pozzer A, Burnett RT, Haines A, Ramanathan V. Effects of fossil fuel and total anthropogenic emission removal on public health and climate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(15):7192-7197. <https://doi.org/10.1073/pnas.1819989116>
12. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015 [published correction appears in *Lancet*. 2017 Jun 17;389(10087):e15] [published correction appears in *Lancet*. 2018 Apr 21;391(10130):1576]. *Lancet*. 2017;389(10082):1907-1918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30505-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30505-6)
13. Lelieveld J, Pozzer A, Pöschl U, Fnais M, Haines A, Münzel T. Loss of life expectancy from air pollution compared to other risk factors: a worldwide perspective. *Cardiovasc Res*. 2020;116(11):1910-1917. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa025>
14. Rao X, Zhong J, Brook RD, Rajagopalan S. Effect of Particulate Matter Air Pollution on Cardiovascular Oxidative Stress Pathways. *Antioxid Redox Signal*. 2018;28(9):797-818. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7394>
15. Al-Kindi SG, Brook RD, Biswal S, Rajagopalan S. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(10):656-672. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0371-2>
16. Sly PD, Cormier SA, Lomnicki S, Harding JN, Grimwood K. Environmentally Persistent Free Radicals: Linking Air Pollution and Poor Respiratory Health?. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):1062-1063. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0675LE>
17. Zhao J, Li M, Wang Z, Chen J, Zhao J, Xu Y, et al. Role of PM2.5 in the development and progression of COPD and its mechanisms. *Respir Res*. 2019;20(1):120. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1081-3>
18. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet*. 2002;360(9341):1233-1242. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11274-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11274-8)
19. Zanobetti A, Schwartz J. The effect of fine and coarse particulate air pollution on mortality: a national analysis. *Environ Health Perspect*. 2009;117(6):898-903. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800108>
20. Atkinson RW, Kang S, Anderson HR, Mills IC, Walton HA. Epidemiological time series studies of PM2.5 and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2014;69(7):660-665. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204492>
21. Fajersztajn L, Saldiva P, Pereira LAA, Leite VF, Buehler AM. Short-term effects of fine particulate matter pollution on daily health events in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health*. 2017;62(7):729-738. <https://doi.org/10.1007/s00038-017-0960-y>
22. Chen Z, Salam MT, Eckel SP, Breton CV, Gilliland FD. Chronic effects of air pollution on respiratory health in Southern California children: findings from the Southern California Children's Health Study. *J Thorac Dis*. 2015;7(1):46-58.

23. Thurston GD, Kipen H, Annesi-Maesano I, Balmes J, Brook RD, Cromar K, et al. A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600419. <https://doi.org/10.1183/13993003.00419-2016>
24. Dockery DW, Pope CA 3rd, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med*. 1993;329(24):1753-1759. <https://doi.org/10.1056/NEJM199312093292401>
25. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 2002;287(9):1132-1141. <https://doi.org/10.1001/jama.287.9.1132>
26. Peters A, Hoffmann B, Brunekreef B, Künzli N, Joss MK, Probst-Hensch N, et al. The Health Impact of Air Pollution. An expert report of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE) and the European Respiratory Society (ERS). Lausanne: ERS; 2019.
27. Brandt EB, Myers JM, Ryan PH, Hershey GK. Air pollution and allergic diseases. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(6):724-735. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000286>
28. Huang SK, Zhang Q, Qiu Z, Chung KF. Mechanistic impact of outdoor air pollution on asthma and allergic diseases [published correction appears in *J Thorac Dis*. 2015 Oct;7(10):E521]. *J Thorac Dis*. 2015;7(1):23-33.
29. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174050. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174050>
30. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, London SJ, Vora H, Avol E, et al. Air pollution and bronchitic symptoms in Southern California children with asthma. *Environ Health Perspect*. 1999;107(9):757-760. <https://doi.org/10.1289/ehp.99107757>
31. Liu Y, Pan J, Zhang H, Shi C, Li G, Peng Z, et al. Short-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Asthma Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(1):24-32. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1823OC>
32. Anderson HR, Favarato G, Atkinson RW. Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of cohort studies. *Air Qual Atmos Health*. 2013;6:47-56. <https://doi.org/10.1007/s11869-011-0144-5>
33. McConnell R, Islam T, Shankardass K, Jerrett M, Lurmann F, Gilliland F, et al. Childhood incident asthma and traffic-related air pollution at home and school. *Environ Health Perspect*. 2010;118(7):1021-1026. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901232>
34. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy*. 2015;70(3):245-256. <https://doi.org/10.1111/all.12561>
35. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, Carsin AE, Schikowski T, Adam M, et al. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, et al. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect*. 2015;123(6):613-621. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408206>
36. Young MT, Sandler DP, DeRoo LA, Vedal S, Kaufman JD, London SJ. Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of U.S. women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(8):914-921. <https://doi.org/10.1164/rccm.201403-0525OC>
37. McDonnell WF, Abbey DE, Nishino N, Lebowitz MD. Long-term ambient ozone concentration and the incidence of asthma in nonsmoking adults: the AHSMOG Study. *Environ Res*. 1999;80(2 Pt 1):110-121. <https://doi.org/10.1006/enrs.1998.3894>
38. Achakulwisut P, Brauer M, Hystad P, Anenberg SC. Global, national, and urban burdens of paediatric asthma incidence attributable to ambient NO₂ pollution: estimates from global datasets. *Lancet Planet Health*. 2019;3(4):e166-e178. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(19\)30046-4](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(19)30046-4)
39. Bowatte G, Erbas B, Lodge CJ, Knibbs LD, Gurrin LC, Marks GB, et al. Traffic-related air pollution exposure over a 5-year period is associated with increased risk of asthma and poor lung function in middle age. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1602357. <https://doi.org/10.1183/13993003.02357-2016>
40. Li J, Sun S, Tang R, Qiu H, Huang Q, Mason TG, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3079-3091. <https://doi.org/10.2147/COPD.S122282>
41. Doiron D, de Hoogh K, Probst-Hensch N, Fortier I, Cai Y, De Matteis S, et al. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study. *Eur Respir J*. 2019;54(1):1802140. <https://doi.org/10.1183/13993003.02140-2018>
42. Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Loft S, Sørensen M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(4):455-461. <https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0937OC>
43. Wang M, Aaron CP, Madrigano J, Hoffman EA, Angelini E, Yang J, et al. Association Between Long-term Exposure to Ambient Air Pollution and Change in Quantitatively Assessed Emphysema and Lung Function. *JAMA*. 2019;322(6):546-556. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10255>
44. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44] [published correction appears in *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170]. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-1788.
45. Schwartz J. Lung function and chronic exposure to air pollution: a cross-sectional analysis of NHANES II. *Environ Res*. 1989;50(2):309-321. [https://doi.org/10.1016/S0013-9351\(89\)80012-X](https://doi.org/10.1016/S0013-9351(89)80012-X)
46. Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P, Schwartz J, Schindler C, Monn C, Bolognini G, et al. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):122-129. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.1.9001300>
47. Jedrychowski WA, Perera FP, Maugeri U, Mroz E, Klimaszewska-Rembiasz M, Flak E, et al. Effect of prenatal exposure to fine particulate matter on ventilatory lung function of preschool children of non-smoking mothers. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010;24(5):492-501. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01136.x>
48. He QQ, Wong TW, Du L, Jiang ZQ, Gao Y, Qiu H, et al. Effects of ambient air pollution on lung function growth in Chinese schoolchildren. *Respir Med*. 2010;104(10):1512-1520. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.04.016>
49. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age [published correction appears in *N Engl J Med*. 2005 Mar 24;352(12):1276]. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1057-1067. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040610>
50. Santos UP, Garcia ML, Braga AL, Pereira LA, Lin CA, de André PA, et al. Association between Traffic Air Pollution and Reduced Forced Vital Capacity: A Study Using Personal Monitors for Outdoor Workers. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163225. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163225>
51. Mehta S, Shin H, Burnett R, North T, Cohen AJ. Ambient particulate air pollution and acute lower respiratory infections: a systematic review and implications for estimating the global burden of disease. *Air Qual Atmos Health*. 2013;6(1):69-83. <https://doi.org/10.1007/s11869-011-0146-3>
52. Conticini E, Frediani B, Caro D. Can atmospheric pollution be considered a co-factor in extremely high level of SARS-CoV-2 lethality in Northern Italy? *Environ Pollut*. 2020;261:114465. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114465>
53. Setti L, Passarini F, Gennaro G, Di Gilio A, Palmisani J, Buono P, et al. Evaluation of the potential relationship between Particulate Matter (PM) pollution and COVID-19 infection spread in Italy. *Società Italiana di Medicina Ambientale* [Internet]; 2020. Available from: <https://www.guapo-air.org/sites/default/files/2020-03/Evaluation%20of%20the%20potential%20relationship%20between%20Particulate%20Matter%20%28PM%29%29%20pollution%20and%20COVID-19%20infection%20spread%20in%20Italy.pdf>
54. Wu X, Nethery RC, Sabath MB, Braun D, Dominici F. Air pollution and COVID-19 mortality in the United States: Strengths and limitations of an ecological regression analysis. *Sci Adv*. 2020;6(45):eabd4049. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd4049>
55. Pozzer A, Dominici F, Haines A, Witt C, Münzel T, Lelieveld J. Regional and global contributions of air pollution to risk of death from COVID-19. *Cardiovasc Res*. 2020;116(14):2247-2253. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa288>
56. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer [homepage on the Internet]. Lyon: IARC; 2015 [cited 2020 Jul 1]. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Outdoor Air Pollution. vol 109. Available from: <https://>

- publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Outdoor-Air-Pollution-2015
57. Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Environ Health Perspect.* 2014 Sep;122(9):A236]. *Environ Health Perspect.* 2014;122(9):906-911. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408092>
 58. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature.* 2008;454(7203):463-469. <https://doi.org/10.1038/nature07206>
 59. Sinharay R, Gong J, Barratt B, Ohman-Strickland P, Ernst S, Kelly FJ, et al. Sinharay R, Gong J, Barratt B, et al. Respiratory and cardiovascular responses to walking down a traffic-polluted road compared with walking in a traffic-free area in participants aged 60 years and older with chronic lung or heart disease and age-matched healthy controls: a randomised, crossover study [published correction appears in *Lancet.* 2018 Jan 27;391(10118):308]. *Lancet.* 2018;391(10118):339-349. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32643-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32643-0)
 60. Giles LV, Koehle MS. The health effects of exercising in air pollution. *Sports Med.* 2014;44(2):223-249. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0108-z>
 61. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, London SJ, Islam T, Gauderman WJ, et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study [published correction appears in *Lancet* 2002 Mar 9;359(9309):896]. *Lancet.* 2002;359(9304):386-391. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07597-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07597-9)
 62. Zuurbier M, Hoek G, Oldenwening M, Meliefste K, van den Hazel P, Brunekreef B. Respiratory effects of commuters' exposure to air pollution in traffic. *Epidemiology.* 2011;22(2):219-227. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182093693>
 63. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, Stewart-Evans J, Malliarou E, Jarup L, et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med.* 2007;357(23):2348-2358. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071535>
 64. Johan de Hartog J, Boogaard H, Nijland H, Hoek G. Do the health benefits of cycling outweigh the risks? *Environ Health Perspect.* 2010;118(8):1109-1116. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901747>
 65. Tainio M, de Nazelle AJ, Götschi T, Kahlmeier S, Rojas-Rueda D, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Can air pollution negate the health benefits of cycling and walking? *Prev Med.* 2016;87:233-236. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.02.002>
 66. Nawrot TS, Vos R, Jacobs L, Verleden SE, Wauters S, Mertens V, et al. The impact of traffic air pollution on bronchitis obliterans syndrome and mortality after lung transplantation. *Thorax.* 2011;66(9):748-754. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.155192>
 67. Rice MB, Li W, Schwartz J, Di Q, Kloog I, Koutrakis P, et al. Ambient air pollution exposure and risk and progression of interstitial lung abnormalities: the Framingham Heart Study. *Thorax.* 2019;74(11):1063-1069. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212877>
 68. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, De Matteis S, Jung SH, Mortimer K, et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 2: Air Pollution and Organ Systems. *Chest.* 2019;155(2):417-426. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.10.041>
 69. Choe SA, Jang J, Kim MJ, Jun YB, Kim SY. Association between ambient particulate matter concentration and fetal growth restriction stratified by maternal employment. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):246. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2401-9>
 70. World Health Organization. Air pollution and child health-Prescribing Clean Air. World Health Organization, Geneva: WHO; 2018.
 71. Lelieveld J, Haines A, Pozzer A. Age-dependent health risk from ambient air pollution: a modelling and data analysis of childhood mortality in middle-income and low-income countries. *Lancet Planet Health.* 2018;2(7):e292-e300. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(18\)30147-5](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(18)30147-5)
 72. Bharadwaj P, Zivin JG, Mullins JT, Neidell M. Early-Life Exposure to the Great Smog of 1952 and the Development of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(12):1475-1482. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0451OC>
 73. Wu J, Wu Y, Tian Y, Wu Y, Wang M, Wang X, et al. Association between ambient fine particulate matter and adult hospital admissions for pneumonia in Beijing, China. *Atmospheric Environ.* [published online ahead of print, 2020 Jun 15]. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2020.117497>
 74. Di Q, Dai L, Wang Y, Zanobetti A, Choirat C, Schwartz JD, et al. Association of Short-term Exposure to Air Pollution With Mortality in Older Adults. *JAMA.* 2017;318(24):2446-2456. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17923>
 75. Yang IA, Fong KM, Zimmerman PV, Holgate ST, Holloway JW. Genetic susceptibility to the respiratory effects of air pollution. *Thorax.* 2008;63(6):555-563. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.079426>
 76. Minelli C, Wei I, Sagoo G, Jarvis D, Shaheen S, Burney P. Interactive effects of antioxidant genes and air pollution on respiratory function and airway disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2011;173(6):603-620. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq403>
 77. Prado GF, Zanetta DM, Arbex MA, Braga AL, Pereira LA, de Marchi MR, et al. Burnt sugarcane harvesting: particulate matter exposure and the effects on lung function, oxidative stress, and urinary 1-hydroxypyrene. *Sci Total Environ.* 2012;437:200-208. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.07.069>
 78. Saldiva PH, King M, Delmonte VL, Macchione M, Parada MA, Daliberto ML, et al. Respiratory alterations due to urban air pollution: an experimental study in rats. *Environ Res.* 1992;57(1):19-33. [https://doi.org/10.1016/S0013-9351\(05\)80016-7](https://doi.org/10.1016/S0013-9351(05)80016-7)
 79. Saldiva PH, Lichtenfels AJ, Paiva PS, Barone IA, Martins MA, Massad E, et al. Association between air pollution and mortality due to respiratory diseases in children in São Paulo, Brazil: a preliminary report. *Environ Res.* 1994;65(2):218-225. <https://doi.org/10.1006/enrs.1994.1033>
 80. Souza MB, Saldiva PH, Pope CA 3rd, Capelozzi VL. Respiratory changes due to long-term exposure to urban levels of air pollution: a histopathologic study in humans. *Chest.* 1998;113(5):1312-1318. <https://doi.org/10.1378/chest.113.5.1312>
 81. Riva DR, Magalhães CB, Lopes AA, Lanças T, Mauad T, Malm O, et al. Low dose of fine particulate matter (PM_{2.5}) can induce acute oxidative stress, inflammation and pulmonary impairment in healthy mice. *Inhal Toxicol.* 2011;23(5):257-267. <https://doi.org/10.3109/08958378.2011.566290>
 82. Lin CA, Martins MA, Farhat SC, Pope CA 3rd, Conceição GM, Anastácio VM, et al. Air pollution and respiratory illness of children in São Paulo, Brazil. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1999;13(4):475-488. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3016.1999.00210.x>
 83. Braga AL, Conceição GM, Pereira LA, Kishi HS, Pereira JC, Andrade MF, et al. Air pollution and pediatric respiratory hospital admissions in São Paulo, Brazil. *J Environ Med.* 1999;1(2):95-102. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1301\(199904/06\)1:2<95::AID-JEM16>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1301(199904/06)1:2<95::AID-JEM16>3.0.CO;2-S)
 84. Martins LC, Latorre Mdo R, Cardoso MR, Gonçalves FL, Saldiva PH, Braga AL. Air pollution and emergency room visits due to pneumonia and influenza in São Paulo, Brazil [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica.* 2002;36(1):88-94. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102002000100014>
 85. Martins LC, Latorre Mdo R, Saldiva PH, Braga AL. Air pollution and emergency room visits due to chronic lower respiratory diseases in the elderly: an ecological time-series study in São Paulo, Brazil. *J Occup Environ Med.* 2002;44(7):622-627. <https://doi.org/10.1097/00043764-200207000-00006>
 86. Arbex MA, de Souza Conceição GM, Cendon SP, Arbex FF, Lopes AC, Moysés EP, et al. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease-related emergency department visits. *J Epidemiol Community Health.* 2009;63(10):777-783. <https://doi.org/10.1136/jech.2008.078360>
 87. Arbex MA, Böhm GM, Saldiva PH, Conceição GM, Pope AC 3rd, Braga AL. Assessment of the effects of sugar cane plantation burning on daily counts of inhalation therapy. *J Air Waste Manag Assoc.* 2000;50(10):1745-1749. <https://doi.org/10.1080/10473289.2000.10464211>
 88. Arbex MA, Pereira LA, Carvalho-Oliveira R, Saldiva PH, Braga AL. The effect of air pollution on pneumonia-related emergency department visits in a region of extensive sugar cane plantations: a 30-month time-series study. *J Epidemiol Community Health.* 2014;68(7):669-674. <https://doi.org/10.1136/jech-2013-203709>
 89. Cançado JE, Saldiva PH, Pereira LA, Lara LB, Artaxo P, Martinelli LA, et al. The impact of sugar cane-burning emissions on the respiratory system of children and the elderly. *Environ Health Perspect.* 2006;114(5):725-729. <https://doi.org/10.1289/ehp.8485>
 90. Arbex MA, Martins LC, de Oliveira RC, Pereira LA, Arbex FF, Cançado JE, et al. Air pollution from biomass burning and asthma hospital admissions in a sugar cane plantation area in Brazil. *J Epidemiol*

- Community Health. 2007;61(5):395-400. <https://doi.org/10.1136/jech.2005.044743>
91. Riguera D, André PA, Zanetta DM. Sugar cane burning pollution and respiratory symptoms in schoolchildren in Monte Aprazível, Southeastern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2011;45(5):878-886. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102011005000052>
92. Goto DM, Lança M, Obuti CA, Galvão Barbosa CM, Nascimento Saldiva PH, Trevisan Zanetta DM, et al. Effects of biomass burning on nasal mucociliary clearance and mucus properties after sugarcane harvesting. *Environ Res*. 2011;111(5):664-669. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.03.006>
93. Longo KM, Freitas SR, Andreae MO, Yokelson R, Artaxo P. Biomass burning in Amazonia: Emissions, long-range transport of smoke and its regional and remote impacts Amazonia and Global Change (2009) *Geophys Monogr Ser*. Vol. 186. Washington DC: AGU; 2009. p. 207-232. <https://doi.org/10.1029/2008GM000847>
94. do Carmo CN, Hacon S, Longo KM, Freitas S, Ignotti E, Ponce de Leon A, et al. Association between particulate matter from biomass burning and respiratory diseases in the southern region of the Brazilian Amazon [Article in Portuguese]. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;27(1):10-16.
95. Ignotti E, Valente JG, Longo KM, Freitas SR, Hacon Sde S, Netto PA. Impact on human health of particulate matter emitted from burnings in the Brazilian Amazon region. *Rev Saude Publica*. 2010;44(1):121-130. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000100013>
96. Silva AM, Mattos IE, Ignotti E, Hacon Sde S. Particulate matter originating from biomass burning and respiratory. *Rev Saude Publica*. 2013;47(2):345-352. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004410>
97. Jacobson Lda S, Hacon Sde S, de Castro HA, Ignotti E, Artaxo P, Saldiva PH, et al. Acute effects of particulate matter and black carbon from seasonal fires on peak expiratory flow of schoolchildren in the Brazilian Amazon. *PLoS One*. 2014;9(8):e104177. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104177>
98. Mazzoli-Rocha F, Carvalho GM, Lanzetti M, Valença SS, Silva LF, Saldiva PH, et al. Respiratory toxicity of repeated exposure to particles produced by traffic and sugar cane burning. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;191:106-113. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.11.004>
99. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, et al. The Lancet Commission on pollution and health [published correction appears in *Lancet*. 2018 Feb 3;391(10119):430]. *Lancet*. 2018;391(10119):462-512. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32345-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32345-0)
100. Sobral HR. Air pollution and respiratory diseases in children in São Paulo, Brazil. *Soc Sci Med*. 1989;29(8):959-964. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(89\)90051-8](https://doi.org/10.1016/0277-9536(89)90051-8)
101. Saldiva PH, Pope CA 3rd, Schwartz J, Dockery DW, Lichtenfels AJ, Salge JM, et al. Air pollution and mortality in elderly people: a time-series study in São Paulo, Brazil. *Arch Environ Health*. 1995;50(2):159-163. <https://doi.org/10.1080/00039896.1995.9940893>
102. Braga AL, Saldiva PH, Pereira LA, Menezes JJ, Conceição GM, Lin CA, et al. Health effects of air pollution exposure on children and adolescents in São Paulo, Brazil. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(2):106-113. [https://doi.org/10.1002/1099-0496\(200102\)31:2<106::AID-PPUL1017>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1099-0496(200102)31:2<106::AID-PPUL1017>3.0.CO;2-M)
103. Conceição GM, Miraglia SG, Kishi HS, Saldiva PH, Singer JM. Air pollution and child mortality: a time-series study in São Paulo, Brazil. *Environ Health Perspect*. 2001;109 Suppl 3(Suppl 3):347-350. <https://doi.org/10.1289/ehp.109-1240551>
104. Martins MC, Fatigati FL, Véspoli TC, Martins LC, Pereira LA, Martins MA, et al. Martins MC, Fatigati FL, Véspoli TC, et al. Influence of socioeconomic conditions on air pollution adverse health effects in elderly people: an analysis of six regions in São Paulo, Brazil. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(1):41-46. <https://doi.org/10.1136/jech.58.1.41>
105. Mauad T, Rivero DH, de Oliveira RC, Lichtenfels AJ, Guimarães ET, de Andre PA, et al. Chronic exposure to ambient levels of urban particles affects mouse lung development. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):721-728. <https://doi.org/10.1164/rccm.200803-436OC>
106. Gouveia N, Corrallo FP, Leon ACP, Junger W, Freitas CU. Air pollution and hospitalizations in the largest Brazilian metropolis. *Rev Saude Publica*. 2017;51:117. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051000223>
107. de Barros Mendes Lopes T, Groth EE, Veras M, Furuya TK, de Souza Xavier Costa N, Ribeiro Júnior G, et al. Pre- and postnatal exposure of mice to concentrated urban PM2.5 decreases the number of alveoli and leads to altered lung function at an early stage of life. *Environ Pollut*. 2018;241:511-520. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.05.055>
108. Rodrigues PCO, Ignotti E, Rosa AM, Hacon SS. Spatial distribution of asthma-related hospitalizations of the elderly in the Brazilian Amazon. *Rev Bras Epidemiol*. 2010;13(3):523-532. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2010000300015>
109. de Oliveira Alves N, Vessoni AT, Quinet A, Fortunato RS, Kajitani GS, Peixoto MS, et al. Biomass burning in the Amazon region causes DNA damage and cell death in human lung cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):10937. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11024-3>



Abordagem pneumológica na investigação de dispneia crônica inexplicada

Danilo Cortozi Berton^{1,2}, Nathalia Branco Schweitzer Mendes^{1,2},
Pedro Olivo-Neto^{1,2}, Igor Gorski Benedetto^{1,2,3}, Marcelo Basso Gazzana^{1,2,3}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 12 agosto 2020.

Aprovado: 8 outubro 2020.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas e no Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

A dispneia crônica inexplicada e a intolerância ao exercício representam sintomas comuns e angustiantes em pacientes ambulatoriais. O histórico clínico e o exame físico são as bases da avaliação diagnóstica. No entanto, a causa da dispneia pode permanecer inexplicada mesmo após uma avaliação diagnóstica abrangente — análises laboratoriais básicas, exames de imagem do tórax, testes de função pulmonar e testes cardíacos. Nesse momento (e frequentemente antes), os pacientes geralmente são encaminhados a um pneumologista, o qual se espera que seja o principal médico para a resolução desse enigma. Nesse contexto, o teste de exercício cardiopulmonar (TECP), para avaliação de respostas fisiológicas e sensoriais do repouso ao pico do exercício, proporciona uma oportunidade única de desvendar os mecanismos subjacentes à dispneia e as interações desses mecanismos com um amplo espectro de distúrbios. No entanto, o TECP é subutilizado na prática clínica, possivelmente por questões operacionais (custos dos equipamentos, disponibilidade limitada e baixa remuneração) e limitação da formação médica em relação ao método. Para enfrentar esta última deficiência, almejamos fornecer uma estratégia pragmática para a interpretação dos resultados do TECP. O agrupamento dos achados da resposta ao exercício permite a caracterização de padrões que possibilitam ao clínico restringir a lista de possíveis diagnósticos, em vez de apontar uma etiologia específica. Apresentamos uma proposta de avaliação diagnóstica e alguns casos ilustrativos avaliados por TECP. Como a hiper-responsividade das vias aéreas e os distúrbios vasculares pulmonares, que são da competência da pneumologia, são causas comuns de dispneia crônica inexplicada, também objetivamos descrever o papel dos testes de broncoprovocação e o raciocínio diagnóstico para a investigação da circulação pulmonar nesse contexto.

Descritores: Dispneia; Teste de esforço; Testes de provocação brônquica; Doenças vasculares.

INTRODUÇÃO

A dispneia é um sintoma comum e angustiante. Estudos de base populacional mostram que a prevalência de dispneia leve a moderada é de 9-37% entre adultos que vivem na comunidade.⁽¹⁾ Maiores escores de dispneia foram associados a decréscimos do estado de saúde e da atividade física em indivíduos com DPOC,⁽²⁾ e a magnitude da dispneia pode ser mais discriminante do que o estadiamento funcional da gravidade da doença (com base no VEF₁) quanto à sobrevida⁽³⁾ e à qualidade de vida relacionada à saúde.⁽⁴⁾ A dispneia mostra-se um melhor preditor de mortalidade do que a angina em pacientes encaminhados para teste de estresse cardíaco⁽⁵⁾ e foi associada a maior risco de mortalidade na comparação com indivíduos assintomáticos da população geral.⁽⁶⁾

Não há uma classificação definitiva da dispneia com base em sua duração. A dispneia é geralmente considerada aguda quando dura de horas a dias e é considerada crônica quando dura mais de 4 a 8 semanas.^(7,8) Múltiplas condições podem causar dispneia crônica. Embora o histórico clínico e o exame físico sejam frequentemente insuficientes

para a identificação inequívoca da(s) etiologia(s), eles continuam a ser as bases da avaliação diagnóstica, fornecendo orientação para restringir as possibilidades e selecionar os testes apropriados. Juntamente com os exames iniciais, a(s) potencial(ais) causa(s) subjacente(s) geralmente pode(m) ser identificada(s) em uma proporção significativa de casos. Em dois estudos anteriores de Pratter et al.^(8,9) investigando a dispneia crônica na prática clínica, aproximadamente metade dos participantes foi considerada como tendo o diagnóstico definido com base no histórico clínico, exame físico, radiografia de tórax e espirometria. Os distúrbios respiratórios e cardíacos constituíram as etiologias mais frequentes. A dispneia que permanece inexplicada após essa sequência inicial de testes representa um grande desafio diagnóstico. Na verdade, a causa da dispneia pode permanecer inexplicada mesmo após uma avaliação abrangente.^(10,11) Esses casos são frequentemente encaminhados a diversos especialistas diferentes que podem conduzir a investigação de dispneia com abordagens diferentes (e às vezes contrastantes), e muitas vezes não há comunicação e colaboração efetiva entre eles. Essa situação geralmente resulta em repetidas

Endereço para correspondência:

Danilo C Berton. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Unidade de Fisiologia Pulmonar, Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2050, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 3359-8241. E-mail: dberton@hcpa.edu.br

Apoio financeiro: Nenhum.

consultas médicas e testes diagnósticos, sendo os tratamentos atrasados enquanto a causa da dispneia está sendo investigada, e, no final, ela frequentemente permanece “inexplicada”.⁽¹²⁾

Não há uma definição consensual, mas a dispneia inexplicada ou de origem desconhecida pode ser classificada como dispneia persistente (por pelo menos 3 meses) que é clínica e significativamente grave (pontuação na escala modificada do *Medical Research Council* ≥ 2) e permanece inexplicada após avaliação clínica minuciosa, testes bioquímicos básicos, hemograma completo, testes de função tireoidiana, testes de função pulmonar e exames de imagem do tórax (Figura 1; avaliação inicial).⁽¹³⁾ Embora a definição seja questionável, surge o conceito de dispneia desproporcional ou fora de proporção, isto é, no caso de um paciente que apresenta anormalidades leves em relação aos testes de função cardíaca e pulmonar em repouso ou a achados de imagem que não explicam de forma convincente a gravidade da dispneia, pelo menos conforme o esperado com base na experiência clínica e na literatura disponível.⁽¹³⁾ Tendo em vista a importância epidemiológica das doenças cardiopulmonares nesse contexto^(8,14) e a popularização de testes de função pulmonar “avançados”, testes cardiovasculares e TC de tórax, temos a impressão, com base na prática clínica e na literatura disponível,⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ de que a dispneia crônica só é considerada inexplicada se os resultados desses testes forem inconclusivos (Figura 1; avaliação avançada). Nesse contexto, sugerimos que a TCAR de

tórax seja realizada utilizando manobras inspiratórias/ expiratórias (para detectar colapso expiratório dinâmico das vias aéreas e aprisionamento aéreo regional). Estudos específicos nesse cenário são escassos, provavelmente pela complexidade de reunir esses casos e fornecer um diagnóstico final inequívoco. Esses casos representam aproximadamente 15% de todos os casos de dispneia crônica e são geralmente relatados na literatura como sendo tratados em centros multidisciplinares especializados.^(7,15,16)

Nossa intenção não é descrever os critérios diagnósticos para a confirmação de todas as possíveis etiologias da dispneia crônica. Em vez disso, o objetivo geral da presente revisão é apresentar a utilidade clínica do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) na avaliação da dispneia crônica, descrevendo os padrões sindrômicos relacionados às respostas ao exercício e indicando um conjunto de diferentes possibilidades etiológicas. Além disso, tendo em vista a baixa especificidade e sensibilidade da avaliação clínica para detectar hiper-responsividade das vias aéreas (HRVA)^(17,18) e doenças vasculares pulmonares,⁽¹⁴⁾ sendo alta a frequência dessas condições como causadoras de dispneia crônica inexplicada (Tabela 1), bem como os frequentes resultados inconclusivos de espirometria, medidas de volume pulmonar, DLCO e TC de tórax nesse contexto, testes específicos para o diagnóstico dessas condições devem ser considerados (Figura 1; avaliação específica). Portanto, também objetivamos descrever o papel dos testes de broncoprovocação (TBP) e o

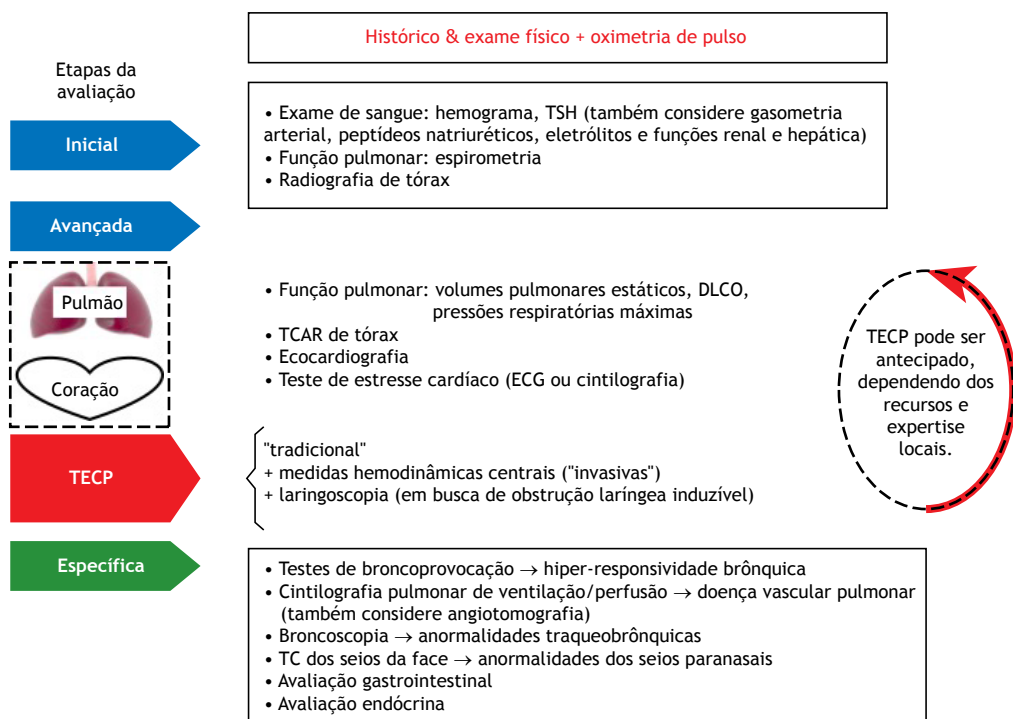


Figura 1. Avaliação sugerida para investigação de dispneia crônica. Os estágios são baseados na complexidade dos testes e na epidemiologia das doenças subjacentes mais comuns. Observe que a sequência pode ser modificada com base na impressão clínica e na disponibilidade local de recursos. ECG: eletrocardiograma; e TECP: teste de exercício cardiopulmonar.

Tabela 1. Principais etiologias identificadas em estudos sobre dispneia crônica inexplicada. As doenças cardiopulmonares compreendem dois terços das causas subjacentes.

Etiologia	Prevalência, %
Respiratória	
Doença “não específica” das vias aéreas	25-37
Asma	16-29
Hiper-responsividade das vias aéreas	25
Doença vascular pulmonar	5- 17
DPOC	9-14
Doença pulmonar intersticial	7-14
Outras	2-9
Cardiocirculatória	
Insuficiência cardíaca (sistólica ou diastólica) crônica	6-17
Doença cardíaca isquêmica	5
Outras	8
Doenças não cardiopulmonares (menos comum)	
Obesidade	16
Respiração disfuncional	5-32
Descondicionamento	3-28
Miopatias	1-24
Disautonomia	21
Miscelânea	2-7

Informações extraídas das referências. ^(6,7,8,10,12)

raciocínio para a investigação da circulação pulmonar na avaliação diagnóstica para revelar a(s) causa(s) da dispneia crônica inexplicada ou desproporcional.

TECP

Múltiplas causas, distúrbios induzidos por exercício não manifestados em repouso, dispneia exagerada proveniente de condições comuns (obesidade, eventos adversos de medicamentos), doença da musculatura esquelética, dispneia psicogênica (inexplicada por disfunção orgânica) e diversas condições raras devem ser consideradas diante da dispneia crônica inexplicada. ^(12,13) Em outras palavras, a dispneia crônica inexplicada pode ser causada por condições de maior complexidade, por apresentações incomuns de doenças comuns ou por distúrbios raros, ou ainda pode ter origem psicogênica. O TECP é um procedimento seguro que pode identificar anormalidades fisiológicas específicas dos sistemas cardiopulmonar, neuromuscular e sensorial integrados que contribuem para o desconforto respiratório persistente percebido. Também é de extrema importância a avaliação objetiva da capacidade aeróbica e da tolerância ao exercício, bem como das respostas fisiológicas e dinâmicas sensoriais ao exercício. Tendo em vista a possível dissociação entre a percepção de dispneia durante as atividades da vida diária e essa percepção medida objetivamente durante um teste de esforço, ⁽¹⁹⁾ bem como a complexa neurofisiologia da falta de ar e a influência de fatores psicológicos e culturais, ⁽²⁰⁾ o TECP frequentemente revela capacidade de exercício preservada e respostas normais ao exercício, assegurando ao paciente e à equipe médica que uma anormalidade orgânica relevante não está presente. Deve-se ter cautela em relação a condições

patológicas incipientes que levam ao decréscimo na capacidade de exercício sem reduzir as medidas de pico abaixo do limite inferior da normalidade ou que causam respostas submáximas anormais. Pode-se suspeitar disso se um indivíduo anteriormente com bom/excelente condicionamento físico se queixar de intolerância ao exercício sem nenhum motivo evidente (por exemplo, redução ou interrupção da atividade física), e isso pode ser detectado repetindo-se o TECP (uma ou mais vezes) durante o acompanhamento.

Com base nas causas mais frequentes de dispneia crônica inexplicada (Tabela 1), ^(6-8,10,12) consideramos que, quando a etiologia da dispneia permanece inexplicada após a avaliação inicial (Figura 1) e o histórico médico e o exame físico do paciente não apontam nenhuma direção específica, o TECP encontra-se em uma posição única para revelar o(s) principal(ais) sistema(s) fisiológico(s) que podem estar relacionados à percepção de dispneia e para medir objetivamente a tolerância ao exercício, bem como a percepção de dispneia para uma determinada carga de trabalho ou ventilação, ou, na melhor das hipóteses, para indicar a ausência de comprometimento fisiológico. Em diversas circunstâncias, o TECP não é diagnóstico por si só, mas pode revelar padrões de disfunção fisiológica, orientar investigações adicionais ou assegurar que nenhuma doença cardiopulmonar significativa ou outra doença subjacente está explícita naquele momento. Portanto, o TECP pode orientar a investigação e pode evitar testes e custos desnecessários. Em virtude da possibilidade de causas múltiplas e combinadas de dispneia e nenhuma evidência científica convincente para ditar a sequência de avaliação, parece uma boa prática clínica seguir a impressão baseada no histórico médico, no exame físico e na disponibilidade de recursos e expertise

locais (Figura 1). Após a(s) “suposta(s)” causa(s) da dispneia ser(em) identificada(s), é crucial monitorar a resposta ao(s) tratamento(s) empregado(s) — por exemplo, perda de peso, treinamento físico, uso de corticosteroides inalatórios, etc. — a qual, se subjetiva e objetivamente eficaz, reforça o(s) diagnóstico(s) considerado(s).

O TECP é geralmente realizado em cicloergômetro ou esteira, embora o cicloergômetro seja mais frequentemente utilizado no cenário de doenças respiratórias crônicas e investigação de dispneia. O protocolo mais comumente utilizado inclui um período de alguns minutos de repouso, seguido por 2-3 min de pedalada sem carga e, depois disso, uma “rampa” contínua rapidamente incremental ou aumentos graduais de 1-2 min na taxa de trabalho (WR, do inglês *work rate*) até a exaustão.⁽²¹⁾ Respostas respiração a respiração devem ser registradas e apresentadas nos formatos numérico (relatório tabular) e gráfico em intervalos médios de tempo de 10-20 s.⁽²²⁾ Os equipamentos modernos permitem medidas seriadas da capacidade

inspiratória (CI) de forma rotineira durante o exercício para monitorar os volumes pulmonares operantes.⁽²³⁾

Em razão da sobreposição de respostas durante o exercício entre as condições mórbidas, o TECP pode fornecer informações patognômicas em raras circunstâncias; no entanto, é mais realista reconhecer que o TECP encurta a lista de diagnósticos diferenciais. Com base no agrupamento dos achados, podemos derivar uma abordagem sindrômica indicativa de: a) respostas fisiológicas (“normais”); b) desequilíbrio entre oferta/utilização de O_2 ; c) comprometimento da mecânica ventilatória; d) comprometimento das trocas gasosas pulmonares/alteração do controle ventilatório; e) obesidade; e f) respiração disfuncional/distúrbio hiperventilatório (Tabela 2). Esses padrões de respostas ao exercício devem ser integrados à impressão clínica baseada no histórico médico e em investigações anteriores, permitindo um diagnóstico específico ou orientando as próximas etapas diagnósticas.⁽²²⁾ Às vezes, o TECP “convencional” pode indicar anormalidades relacionadas ao exercício, mas

Tabela 2. Principais achados do teste de exercício cardiopulmonar em relação a diferentes padrões de anormalidade e potenciais etiologias.

Padrões	Achados	Diagnósticos diferenciais
Desequilíbrio entre oferta/utilização de O_2	$\downarrow \dot{V}O_2$ pico $\downarrow$ limiar de lactato $\downarrow \Delta \dot{V}O_2 / \Delta WR$ $\uparrow \Delta FC / \Delta \dot{V}O_2$ $\downarrow \dot{V}O_2 / FC$ Trajetória plana ou decrescente de $\dot{V}O_2 / FC$	Insuficiência cardíaca (sistólica ou diastólica) crônica Doença vascular pulmonar Doença coronariana isquêmica Doença valvar Sedentarismo grave Disfunção muscular periférica Distúrbio endócrino/metabólico Anemia
Comprometimento da mecânica ventilatória	$\downarrow \dot{V}O_2$ pico $\uparrow \dot{V}_E$ pico/VVM $\uparrow V_T / CI$ pico $\uparrow VPIF / CPT$ pico Restrição à expansão do V_T $\uparrow f$ pico e f / V_T pico Decréscimo da CI à medida que $\dot{V}_E$ aumenta $\uparrow$ relações dispneia-WR e dispneia- $\dot{V}_E$	DPOC Doença pulmonar intersticial Outros distúrbios obstrutivos persistentes do fluxo aéreo: asma com remodelamento das vias aéreas, fibrose cística, bronquiectasia Doença da parede torácica Disfunção muscular respiratória
Comprometimento das trocas gasosas/alteração do controle ventilatório	$\downarrow \dot{V}O_2$ pico $\uparrow$ métrica de $\dot{V}_E / \dot{V}CO_2$ Decréscimo significativo da SpO_2 $\uparrow$ relação dispneia-WR, mas relação dispneia- $\dot{V}_E$ inalterada	Insuficiência cardíaca (sistólica ou diastólica) crônica Doença vascular pulmonar Distúrbios de desequilíbrio V/Q pulmonar: DPOC, doença pulmonar intersticial
Obesidade	Preservação do $\dot{V}O_2$ pico (% do previsto) $\downarrow WR$ pico $\uparrow \dot{V}O_2$ e $\dot{V}_E$ para uma determinada WR $\uparrow$ sintomas para uma determinada WR	
Respiração disfuncional	Padrão respiratório irregular: ondas de $\downarrow$ e $\uparrow$ do V_T em um cenário de f rápida Grandes flutuações em $\dot{V}_E / \dot{V}CO_2$ $\uparrow$ inclinação $\dot{V}_E / \dot{V}CO_2$ $\uparrow RER$ (geralmente em repouso)	

pico: no pico do exercício; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; WR: *work rate* (taxa de trabalho); $\dot{V}_E$: ventilação minuto; VVM: ventilação voluntária máxima; CI: capacidade inspiratória; VPIF: volume pulmonar inspiratório final; f : frequência respiratória; $\dot{V}CO_2$: produção de dióxido de carbono; V/Q: ventilação/perfusão; e RER: *respiratory exchange ratio* (razão de troca respiratória).

ainda pode ser insuficientemente discriminante para apontar um distúrbio específico. Se houver suspeita de miopatias metabólicas, hipertensão pulmonar (HP) induzida pelo exercício ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, o TECP invasivo (incluindo avaliação hemodinâmica com cateter de artéria pulmonar e gasometria arterial com cateter radial) pode ser indicado.⁽²⁴⁾ Outra causa menos frequente de dispneia crônica inexplicada que pode ser investigada com um TECP “adaptado” é a obstrução laríngea induzida pelo exercício.⁽²⁵⁾ Os protocolos de exercício variam, mas o que é crucial é a capacidade de promover esforços sustentados de alta intensidade pelo tempo necessário para induzir os sintomas. A laringoscopia contínua durante o exercício utiliza um laringoscópio flexível fixado a um aparato de cabeça, o que permite a visualização da laringe em tempo real ao longo do estudo.⁽²⁵⁾

Respostas fisiológicas ao exercício

A resposta normal é caracterizada por trajetórias ventilatórias, circulatórias e metabólicas ao longo e no pico do exercício dentro dos limiares derivados de populações saudáveis sedentárias ajustados para sexo e idade (Tabela 3).⁽¹⁸⁾ A Tabela 3 também deve ser utilizada para verificar anormalidades referentes a cada parâmetro, o que permitirá a caracterização dos padrões anormais de resposta ao exercício descritos a seguir.

Suspeita-se de teste submáximo quando nenhum domínio fisiológico principal atinge valores críticos ao final do exercício para restringir a continuidade do exercício⁽²⁶⁾: a) domínio metabólico: produção de dióxido de carbono/consumo de oxigênio ($\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$), isto é, razão de troca respiratória, $> 1,05$; e/ou b) domínio cardiovascular: FC $> 85\%$ do valor predito; e/ou c) domínio ventilatório: ventilação minuto ($\dot{V}_E$)/ventilação voluntária máxima (VVM) $> 0,80$ — VVM é geralmente calculada como $VEF_1 \times 35-40$ —; $V_T/CI > 0,70$ ⁽²⁷⁾; e/ou volume pulmonar inspiratório final/CPT (V_{PIF}/CPT) $> 0,9$.⁽²⁸⁾

O TECP é considerado “não fisiologicamente” limitado quando nenhum dos limiares acima é atingido. Nesse caso, os motivos para a interrupção do exercício devem ser investigados, e o TECP deve ser repetido se a limitação puder ser aliviada: por exemplo, melhor hidratação para garganta seca, analgésicos para dor ortopédica, melhora do conforto do assento, familiarização com o equipamento de ciclismo, etc.

Desequilíbrio entre oferta/ utilização de O_2

Esse padrão envolve um desequilíbrio entre a oferta de O_2 e as necessidades energéticas dos músculos em atividade. Embora esse padrão implique comprometimento do transporte vascular de O_2 (redução do débito cardíaco ou oferta periférica de O_2 no sistema arterial) na maioria das situações clínicas, baixo conteúdo arterial de O_2 e disfunção metabólica

Tabela 3. Parâmetros de referência para interpretação clínica do teste de exercício cardiopulmonar derivados de indivíduos saudáveis sedentários.

Parâmetros	Idade, anos							
	20		40		60		80	
	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher
Metabólicos								
$\dot{V}O_2$ pico (% do predito)	> 83	> 83	> 83	> 83	> 83	> 83	> 83	> 83
$\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ (mL/min/W)	$> 9,0$	$> 8,5$	$> 9,0$	$> 8,5$	$> 9,0$	$> 8,5$	$> 9,0$	$> 8,5$
$\dot{V}O_2$ no LL (% do $\dot{V}O_2$ pico predito)	> 35	> 40	> 40	> 40	> 45	> 50	> 55	> 60
Cardiovasculares								
FC pico (bpm)	> 175	> 170	> 160	> 155	> 150	> 145	> 130	> 125
Pulso de O_2 (mL/min/batimento)	> 12	> 10	> 10	> 8	> 9	> 7	> 7	> 6
$\Delta FC/\Delta\dot{V}O_2$ (batimento/L/min)	< 60	< 85	< 70	< 90	< 80	< 100	< 90	< 105
Ventilatórios/de trocas gasosas								
$\dot{V}_{E \text{ pico}}/VVM$	$< 0,80$	$< 0,75$	$< 0,80$	$< 0,75$	$< 0,80$	$< 0,75$	$< 0,80$	$< 0,75$
$\dot{V}_E/VVM$ no LL	$< 0,35$	$< 0,40$	$< 0,40$	$< 0,40$	$< 0,45$	$< 0,45$	$< 0,50$	$< 0,50$
$\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$	< 26	< 28	< 28	< 30	< 30	< 32	< 32	< 32
Nadir de $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$	< 30	< 32	< 32	< 34	< 32	< 34	< 34	< 34
f pico (ciclos/min)	< 50	< 50	< 50	< 50	< 45	< 50	< 45	< 45
f/V_T pico	< 28	< 30	< 28	< 30	< 28	< 35	< 30	< 40
V_T/CI pico	$< 0,70$	$< 0,75$	$< 0,70$	$< 0,75$	$< 0,70$	$< 0,75$	$< 0,70$	$< 0,75$
$P_{ET}CO_2$ no LL (mmHg)	> 43	> 41	> 41	> 40	> 39	> 39	> 37	> 37
SpO_2 pico (%)	> 93	> 93	> 93	> 93	> 93	> 93	> 93	> 93
SpO_2 repouso-pico (%)	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5

Reproduzido com permissão da *European Respiratory Society*.⁽²²⁾ Pico: no pico do exercício; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; WR: *work rate* (taxa de trabalho); LL: limiar de lactato; $\dot{V}_E$: ventilação minuto; VVM: ventilação voluntária máxima; $\dot{V}CO_2$: produção de dióxido de carbono; f : frequência respiratória; CI: capacidade inspiratória; e $P_{ET}CO_2$: pressão expirada final de dióxido de carbono.

dos músculos esqueléticos (sedentarismo grave ou miopatias) podem produzir um padrão semelhante de respostas, tornando impraticável a diferenciação dessas condições com base apenas no TECP. O grupo de achados indicativos desse padrão inclui:

- baixo $\dot{V}O_2$ no pico do exercício (Figura 2A) e no limiar de lactato (Figura 2B) — esta última figura demonstra a estimativa não invasiva do limiar de lactato pelo método *V-slope*⁽²⁹⁾: a inflexão na taxa de incremento da $\dot{V}CO_2$ em função do $\dot{V}O_2$ corresponde ao ponto onde há um acúmulo progressivo de lactato à medida que a carga de trabalho se intensifica;
- incremento mais lento do $\dot{V}O_2$ por incremento de WR ($\downarrow \Delta \dot{V}O_2 / \Delta WR$; Figura 2A);
- reserva baixa para aumentar o débito cardíaco à custa do volume sistólico, resultando em aumento exagerado da FC para incrementos do $\dot{V}O_2$ ($\uparrow \Delta FC / \Delta \dot{V}O_2$) e, conseqüentemente, $\dot{V}O_2$ baixo para uma determinada FC durante o exercício submáximo e o pico do exercício ($\downarrow \dot{V}O_2 / FC$ = pulso de O_2 ; Figura 2C) — uma trajetória de pulso de O_2 achatada ou decrescente durante o TECP incremental foi mais comumente encontrada em condições associadas a comprometimento do volume sistólico, isto é, disfunção cardiocirculatória.^(30,31)

Comprometimento da mecânica ventilatória

Conceitualmente, esse padrão ocorre quando anormalidades mecânicas da interface entre o pulmão e o tórax comprometem a ventilação adequada necessária para uma determinada demanda metabólica. A abordagem clássica é avaliar o quão próxima a ventilação está do teto, isto é, $\dot{V}_E$ no pico em relação à capacidade ventilatória máxima estimada. Um guia aproximado para esse máximo é fornecido pela VVM: $\dot{V}_E$ no pico/VVM acima de um determinado limiar (Tabela 3) tem sido utilizada para indicar "limitação ventilatória" (Figura 3A).⁽³²⁾ No entanto, essa relação apresenta fraca correlação com dispneia aos esforços em indivíduos com defeitos ventilatórios obstrutivos e restritivos.⁽³³⁾ Vários pacientes dispneicos com DPOC, principalmente aqueles com redução leve a moderada do $VEF_{1\%}$,⁽³⁴⁾ interrompem o exercício e apresentam relação $\dot{V}_E/VVM$ preservada, mas há evidências inequívocas de mecânica ventilatória restrita de acordo com parâmetros de volumes pulmonares operantes durante o exercício.⁽³⁵⁾ Por outro lado, $\dot{V}_E$ no pico próxima à VVM pode ocorrer em um indivíduo em boa forma física que consegue se exercitar até altas cargas de trabalho.⁽³⁶⁾ Portanto, uma relação $\dot{V}_E/VVM$ acima do limite superior de normalidade deve ser vista como indicativa de baixa reserva ventilatória no contexto de capacidade de exercício reduzida; no entanto, uma relação alta

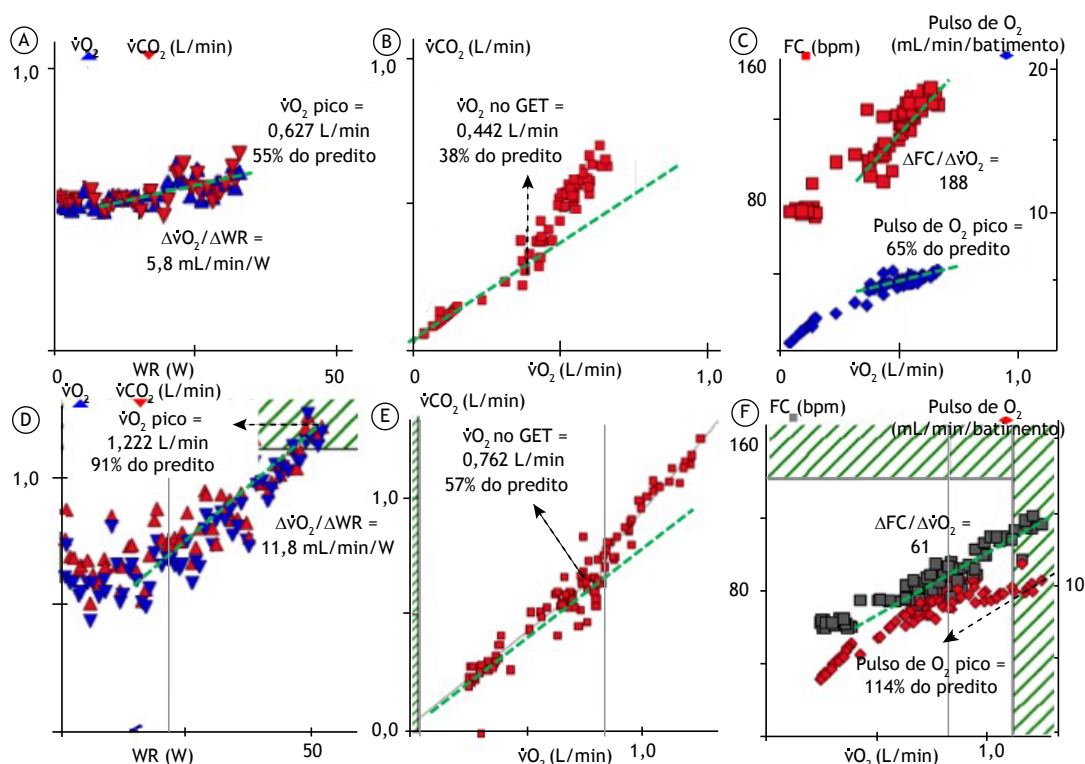


Figura 2. Painéis selecionados de teste de exercício cardiopulmonar incremental para avaliar respostas metabólicas e cardiocirculatórias. Em A-C, mulher de 52 anos, eutrófica, com insuficiência cardíaca crônica devida à redução da fração de ejeção apresenta padrão típico de desequilíbrio entre oferta/utilização de O_2 . Vide texto para mais detalhes. Em D-F, respostas fisiológicas em indivíduo saudável pareadas por sexo e idade. $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; $\dot{V}CO_2$: produção de dióxido de carbono; pico: no pico do exercício; WR: work rate (carga de trabalho); e GET: gas exchange threshold (limiar de trocas gasosas).

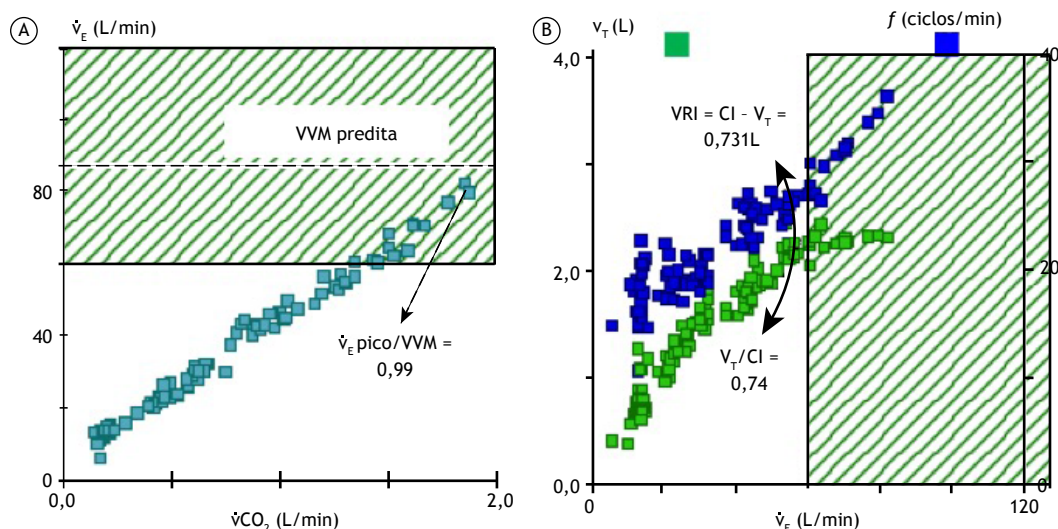


Figura 3. Painéis selecionados para avaliação de respostas ventilatórias ao exercício incremental. Em A, a abordagem tradicional para avaliação da limitação ventilatória em que a ventilação minuto ($\dot{V}_E$) no pico do exercício quase “toca” o teto teórico para ventilar — ventilação voluntária máxima (VVM) calculada como $VEF_1 \times 37,5$ — em um homem de meia idade com DPOC (53 anos de idade; $VEF_1 = 56\%$ do valor predito; $VEF_1/CVF = 0,5$). Em B, quando o volume corrente (V_T) atinge uma proporção crítica ($\approx 70\%$) da capacidade inspiratória (CI) durante o exercício em cicloergômetro próximo da CPT — volume de reserva inspiratório (VRI) $< 0,5$ - $1,0$ L — a expansão do V_T é restrita e qualquer incremento na $\dot{V}_E$ ocorre principalmente à custa de uma frequência respiratória (f) mais rápida. $\dot{V}CO_2$: produção de dióxido de carbono.

em indivíduos em boa forma física ou um valor baixo em indivíduos com comprometimento do $\dot{V}O_2$ no pico não deve ser considerado como prova da presença ou ausência de anormalidades na mecânica ventilatória, respectivamente. Há evidências convincentes de que a dispneia aumenta quando a produção mecânica dos músculos respiratórios se torna desacoplada dos aumentos do *drive* respiratório neural.^(33,37) Por conseguinte, índices de desacoplamento neuromuscular revelaram a contribuição do comprometimento ventilatório para dispneia aos esforços e tolerância ao exercício melhor do que a $\dot{V}_E$ no pico/VVM.^(27,28) Na prática, o acoplamento neuromecânico é pesquisado por meio de medições seriadas do V_T e da CI ao longo do TECP. A diferença entre o VPIF e a CPT dita a posição do V_T na relação sigmoide das curvas pressão-volume do sistema respiratório. Independentemente da redução da CI induzida pelo exercício,^(33,38) quando a razão V_T/CI atinge aproximadamente 0,7, a razão VPIF/CPT é $> 0,9$ ou o volume de reserva inspiratório (VRI), calculado como $VRI = CI - V_{Tr}$, é $< 0,5$ - $1,0$ L abaixo da CPT durante o exercício com cargas de trabalho relativamente baixas, restrições mecânicas críticas estão presentes e geralmente marcam o ponto em que a dispneia aumenta abruptamente para níveis intoleráveis em indivíduos com diferentes doenças respiratórias.^(33,38-41) Nesse ponto, geralmente há uma restrição na expansão do V_T e, à medida que o exercício continua, qualquer incremento da $\dot{V}_E$ ocorre à custa de um aumento exagerado da frequência respiratória (f ; Figura 3B).

Comprometimento das trocas gasosas/ alteração do controle ventilatório

Do ponto de vista prático, esses dois mecanismos fisiopatológicos estão intrinsecamente conectados,

resultando em respostas características ao exercício. Uma diminuição insuficiente da fração da respiração que é desperdiçada — espaço morto (V_D , do inglês *dead space*) — calculado como $V_D/V_T > 0,15$ - $0,20$ — em virtude da perfusão reduzida em relação à ventilação alveolar — desequilíbrio ventilação/perfusão (V/Q) — e/ou um baixo ponto de ajuste da $PaCO_2$ no controle central de ventilação resulta em aumento da razão $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$, que pode ser avaliada por diferentes métricas (Figura 4).⁽⁴²⁾ Portanto, a chamada “ineficiência ventilatória” ($\uparrow \dot{V}_E/\dot{V}CO_2$) mais comumente reflete baixa eficiência das trocas gasosas intrapulmonares.⁽⁴³⁾ Exemplos de $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ elevada incluem envelhecimento, aumento da resistência da artéria pulmonar, distúrbios vasculares pulmonares, insuficiência cardíaca congestiva, ventilação desperdiçada em doenças pulmonares — DPOC ou doença pulmonar intersticial (DPI) — e fontes alheias que ativam a ventilação (hiperatividade de ergorreceptores musculares, receptores de fibra C pulmonar ou mecanorreceptores), que podem existir no contexto de todas as condições acima mencionadas.⁽¹³⁾ Vale notar que a inclinação $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ (isto é, $\dot{V}_E$ plotada em função da $\dot{V}CO_2$) aumenta somente se a bomba ventilatória estiver livre de restrições mecânicas e pode até diminuir na presença de doença pulmonar obstrutiva avançada.⁽⁴⁴⁾ Por conseguinte, deve-se ter cuidado para não descartar o comprometimento das trocas gasosas em pacientes com DPOC avançada e inclinação $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ preservada. Nesse contexto, avaliar o intercepto da inclinação $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ pode representar uma alternativa para estimar a presença de ineficiência ventilatória.⁽⁴⁵⁾

Outros achados em pacientes com comprometimento significativo das trocas gasosas incluem hipoxemia induzida pelo exercício (alteração da $PaCO_2$ em

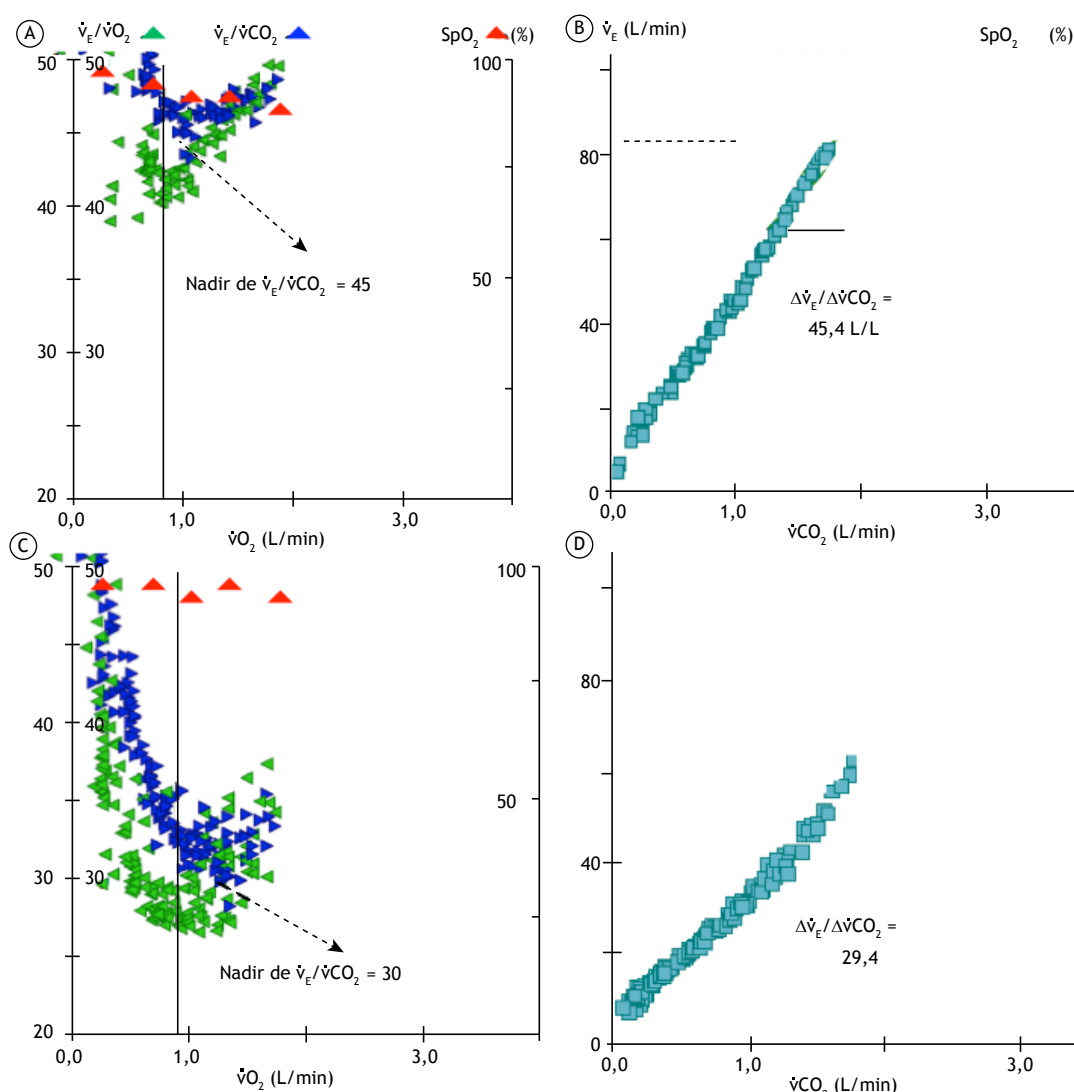


Figura 4. Em A, homem de 50 anos com hipertensão pulmonar apresenta comprometimento das trocas gasosas (dessaturação de O₂ significativa) e alteração do controle ventilatório (ventilação excessiva ao exercício). Equivalente respiratório para produção de dióxido de carbono ($\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$) e SpO₂ plotados contra consumo de O₂ durante o exercício incremental em cicloergômetro são utilizados para a avaliação das trocas gasosas e do controle ventilatório. Em B, uma maior ventilação frente à demanda metabólica também pode ser observada como $\dot{V}_E$ vs. incremento de $\dot{V}_{CO_2}$. Em C e D, respostas fisiológicas de um indivíduo saudável pareado por sexo e idade.

algumas circunstâncias) e aumento do gradiente de tensão alveolar-arterial de O₂ (> 20 mmHg). Embora decréscimos leves a moderados na PaO₂ possam passar despercebidos quando a saturação da oxihemoglobina é medida por oximetria de pulso (SpO₂), esse é o parâmetro geralmente disponível na prática (Figura 4A). A dessaturação de O₂ ao esforço não é uma característica usual em indivíduos saudáveis, a menos que sejam extremamente bem treinados ou estejam se exercitando em baixa tensão inspirada de O₂ (altitude elevada). Portanto, a SpO₂ permanece maior que 93% e não diminui durante o exercício mais do que 4% (Tabela 3). A SpO₂ baixa (< 88%) estimula os quimiorreceptores periféricos e aumenta o *drive* neural inspiratório e a dispnéia. A dessaturação de O₂ relacionada ao exercício geralmente implica distúrbios

com preponderância de alvéolos com razões V/Q baixas, que são comumente associados à baixa saturação venosa mista de O₂. Outras causas menos comuns são o *shunt* direita-esquerda e a hipoventilação alveolar.⁽¹³⁾

Surpreendentemente, a principal queixa que traz esses casos inexplicáveis à atenção médica (isto é, a dispnéia) é virtualmente negligenciada na maioria das diretrizes internacionais e laboratórios clínicos hoje em dia. Como o TECP mede uma infinidade de respostas fisiológicas que são importantes para a gênese da dispnéia, parece natural que seja dada atenção especial à medição e interpretação desse sintoma. Na ausência de restrições ventilatórias mecânicas, o aumento da quimioestimulação reflexa⁽⁴²⁾ se traduz em resposta ventilatória excessiva à demanda metabólica.⁽³⁵⁾ Portanto, quando o ato de ventilar pode satisfazer sem

restrições o aumento do *drive* respiratório, os pacientes tendem a relatar dispneia de maior intensidade para uma determinada carga de trabalho em virtude da maior necessidade de ventilar, mas reportam dispneia semelhante (ou ligeiramente mais intensa) para o nível de ventilação quando comparados a indivíduos normais.⁽⁴⁶⁾ Por outro lado, as restrições mecânicas dinâmicas levam a maior percepção de dispneia em função da WR e da ventilação (Figura 5).^(13,41) Assim, avaliar a intensidade da dispneia em função da WR e da demanda ventilatória e compará-la a um quadro de referência obtido de indivíduos saudáveis⁽⁴⁷⁾ pode ser útil para discriminar o aumento do *drive* respiratório e o comprometimento da mecânica ventilatória como a principal patogênese da dispneia.

Em suma, a presença de comprometimento das trocas gasosas e de alteração do controle ventilatório raramente ocorrerá isoladamente (exceto durante um distúrbio incipiente) de pelo menos um dos outros dois padrões anormais — desequilíbrio entre oferta/utilização de O_2 e/ou comprometimento da mecânica ventilatória. O clínico que recebe os resultados do TECP pode restringir a lista de possíveis doenças de acordo com a presença de um ou mais padrões anormais em conjunto com todo o histórico médico do paciente disponível até aquele momento^(13,22):

- desequilíbrio entre oferta/utilização de O_2 isoladamente: insuficiência cardíaca (sistólica ou diastólica) crônica, outras anormalidades cardiocirculatórias (doença coronariana isquêmica ou doença valvar), sedentarismo extremo, miopatia esquelética, distúrbios endócrinos/metabólicos e anemia;
- desequilíbrio entre oferta/utilização de O_2 mais comprometimento das trocas gasosas/alteração do controle ventilatório: insuficiência cardíaca (sistólica ou diastólica) crônica, outras anormalidades cardiocirculatórias e doença

vascular pulmonar (especialmente se associada à dessaturação de O_2);

- comprometimento da mecânica ventilatória com ou sem comprometimento das trocas gasosas/alteração do controle ventilatório: DPOC, outras doenças obstrutivas persistentes das vias aéreas (asma remodelada, fibrose cística, bronquiectasia ou bronquiolite), doença obstrutiva das vias aéreas induzida pelo exercício (asma), DPI (geralmente associada à dessaturação de O_2), doença da parede torácica e disfunção muscular respiratória isolada.

Deve-se reconhecer que nem todas as características típicas de um determinado padrão estarão necessariamente presentes em todo indivíduo e que o diagnóstico final de cada doença continua sendo baseado em critérios definidos fornecidos em diretrizes específicas para cada condição.

Obesidade

A obesidade representa um desafio único para o controle ventilatório durante o exercício em virtude do aumento da demanda metabólica para deslocar uma grande massa contra a gravidade, do aumento do trabalho respiratório devido à parede torácica espessa e da alteração da mecânica respiratória.⁽⁴⁸⁾ Embora esse desafio possa passar despercebido em vários indivíduos obesos adaptados, alguns podem relatar dispneia angustiante. Apesar de o diagnóstico de obesidade ser óbvio a partir de medidas de repouso (altura e peso), o TECP pode ser útil para medir objetivamente a capacidade de exercício e os sintomas e para demonstrar a resposta típica ao exercício de indivíduos obesos: capacidade aeróbica preservada ou mesmo aumentada (expressa em % do predito) apesar da baixa tolerância ao exercício (baixa WR no pico do exercício), sintomas exagerados e ausência dos padrões anormais de resposta ao exercício mencionados acima.

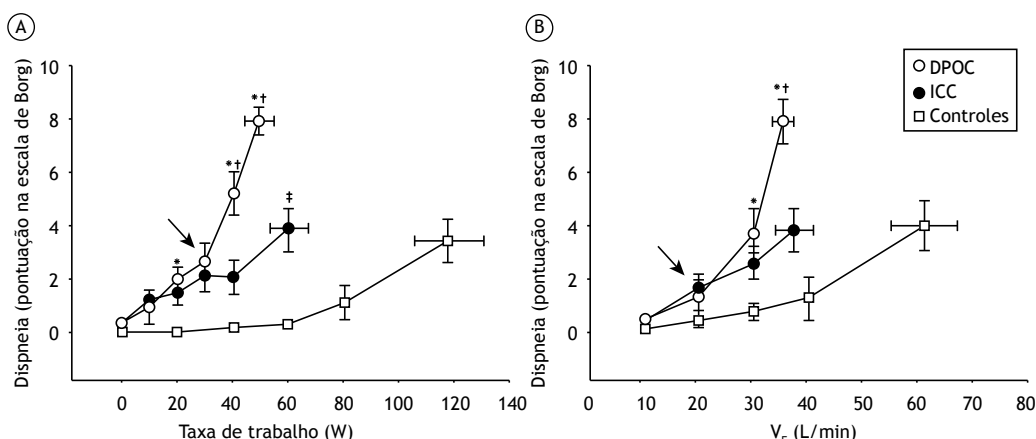


Figura 5. Percepção de dispneia (pontuação na escala de Borg) em função da taxa de trabalho (em A) e da ventilação minuto ($\dot{V}_E$; em B) durante o teste de exercício cardiopulmonar incremental em indivíduos com DPOC, indivíduos com insuficiência cardíaca crônica (ICC) e controles pareados por sexo e idade. As setas indicam inflexões para cima na pontuação de dispneia encontrada no grupo DPOC que podem ser caracteristicamente observadas vs. a taxa de trabalho e incremento da ventilação. Reproduzido com permissão da European Respiratory Society.⁽⁴¹⁾ *DPOC vs. controles ($p < 0,05$). †DPOC vs. ICC ($p < 0,05$). ‡ICC vs. controles em exercício submáximo padronizado ou no pico do exercício ($p < 0,05$).

A demanda metabólica aumentada ($\dot{V}O_2$ e $\dot{V}CO_2$) para uma dada WR é acompanhada por respostas cardiovasculares e ventilatórias proporcionalmente maiores. A taxa de aumento do $\dot{V}O_2$ em função da WR ($\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$), no entanto, permanece normal, indicando eficiência aeróbica preservada. Partindo de um alto $\dot{V}O_2$ de repouso, há um deslocamento para cima e paralelo do $\dot{V}O_2$ à medida que o trabalho aumenta, com o $\dot{V}O_2$ no pico atingindo valores normais ou próximos do normal apesar da baixa WR no pico. Em virtude do aumento da demanda metabólica, os indivíduos obesos também tendem a relatar maior desconforto nas pernas e dispneia frente ao nível de WR externo do que os indivíduos não obesos.⁽²²⁾ Por fim, o efeito negativo da redução da complacência torácica parece ser contrabalançado por um menor volume pulmonar expiratório final em virtude do aumento da pressão intra-abdominal, resultando em maior espaço disponível para expansão do volume corrente (isto é, CI). Consequentemente, há um deslocamento para baixo nos volumes pulmonares operantes e volumes de reserva inspiratória relativamente grandes no momento da cessação do exercício, ao contrário do que é observado no padrão de comprometimento mecânico-ventilatório.⁽⁴⁹⁾

Deve-se ter cautela em relação à síndrome de hipoventilação da obesidade⁽⁵⁰⁾ em obesos mórbidos ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$),⁽⁵¹⁾ que podem apresentar anormalidades exageradas no controle ventilatório e na resposta da mecânica ventilatória, respectivamente.

Respiração disfuncional e distúrbio hiperventilatório

Por último, mas não menos importante, até um terço dos indivíduos encaminhados para TECP para investigação de dispneia inexplicada podem apresentar padrão de respiração disfuncional e/ou sinais de hiperventilação.^(8,10) Embora não seja novo,⁽⁵²⁾ tendo em vista a falta de uma definição formal e de um método diagnóstico padrão ouro,⁽⁵³⁾ permanece pouco compreendida e é geralmente subdiagnosticado.⁽⁵⁴⁾ Respiração disfuncional é um termo amplo que descreve um grupo de distúrbios respiratórios em indivíduos com alterações crônicas do padrão respiratório, resultando em dispneia e outros sintomas não respiratórios na ausência de uma doença respiratória ou no excesso quando na presença de uma doença respiratória de base. Diversos outros termos têm sido utilizados indistintamente na literatura, incluindo distúrbio funcional respiratório, distúrbio do padrão respiratório e falta de ar comportamental ou psicogênica. Embora a síndrome de hiperventilação seja frequentemente utilizada como sinônimo de respiração disfuncional, aquela é apenas um tipo desta, e hiperventilação (isto é, redução da $PaCO_2$) não é necessariamente observada na respiração disfuncional.^(53,54) Antes de estabelecer um diagnóstico de respiração disfuncional, doenças orgânicas devem ser excluídas. Quando investigações comuns para dispneia crônica apresentam resultados normais ou inconclusivos, o TECP parece se encontrar

em uma posição única para determinar se a falta de ar pode ser explicada (ou não) pela presença de quaisquer dos padrões anormais de resposta ao exercício que são indicativos de doença orgânica mencionados acima. Em caso negativo, são necessárias mais investigações para confirmar a presença de respiração disfuncional — para uma descrição detalhada desses métodos, vide Boulding et al.⁽⁵³⁾ Não obstante, as respostas ao exercício durante o TECP podem indicar a presença de respiração disfuncional⁽²²⁾:

- a) respiração caótica, consistindo em ondas de V_T baixo e alto em um cenário de f rápida;
- b) dissociação clara entre ventilação e demanda metabólica representada por grandes variações em $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ associadas a flutuações não cíclicas na pressão expirada final de O_2 e de CO_2 ;
- c) razão de troca respiratória elevada em repouso (frequentemente, mas não sempre) e acentuada inclinação da relação $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$;
- d) alta percepção de dispneia para uma determinada WR (um quadro de referência para avaliação da magnitude da dispneia aos esforços durante teste cicloergométrico incremental foi publicado recentemente),⁽⁴⁷⁾ possivelmente associada a sintomas clássicos de hiperventilação (formigamento, dormência perioral e tontura).

A respiração disfuncional pode ocorrer no contexto de uma doença respiratória coexistente. Há uma ligação evidente com a asma, mas isso é menos evidente em relação à DPOC e à DPI. Portanto, é importante identificar evidências objetivas dessas condições e otimizar o tratamento o mais rápido possível antes de atribuir os sintomas principalmente (ou exclusivamente) à respiração disfuncional.⁽⁵³⁾ Além disso, recomenda-se um acompanhamento cuidadoso para investigar o desenvolvimento de condições comumente associadas — especialmente asma⁽⁵⁵⁾ ou outras causas de HRVA — ou algumas anormalidades alternativas raras e de difícil diagnóstico — por exemplo, doença neuromuscular, fraqueza muscular respiratória^(56,57) e obstrução laríngea induzível.⁽²⁵⁾

TBP (OU TESTES DE PROVOCAÇÃO BRÔNQUICA)

A HRVA é um diagnóstico comum no contexto da dispneia inexplicada^(9,10,14) e é definida como aumento da sensibilidade e resposta exagerada a estímulos não alérgicos que causam estreitamento das vias aéreas. Embora mais comumente associada à asma, a HRVA também é observada em outras doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas, é comum em atletas e às vezes ocorre em pacientes com insuficiência cardíaca.^(17,58) A magnitude da HRVA pode aumentar durante exacerbações de doenças subjacentes, diminuir com o uso de medicação anti-inflamatória ou estar ausente durante períodos assintomáticos.⁽¹⁷⁾ Os TBP são mais frequentemente indicados para excluir ou confirmar o diagnóstico de asma, o que pode ser facilmente realizado com base no histórico clínico, presença de sibilância e resposta apropriada à terapia. Nesse contexto, a obstrução reversível do

fluxo aéreo na espirometria é confirmatória. No entanto, a espirometria nem sempre é realizada quando os sintomas estão presentes e pode ser inconclusiva, especialmente em pacientes com função pulmonar normal ou quase normal. Portanto, os TBP surgem como ferramentas importantes para revelar a HRVA como potencial causa da dispneia crônica inexplicada.

Na prática clínica, os TBP mais comuns envolvem o estímulo direto dos receptores muscarínicos no músculo liso das vias aéreas utilizando metacolina ou o estímulo hiperosmolar indireto induzido pela perda de água causada pelo ressecamento e resfriamento das vias aéreas por meio do exercício.⁽¹⁷⁾ No cenário de sintomas clínicos contínuos, um resultado negativo de TBP com metacolina, que tem maior sensibilidade do que o método indireto, pode ser muito útil para tornar improvável a presença de HRVA. Os TBP com exercício são mais indicados quando o histórico do paciente sugere que esse tipo de estímulo desencadeia queixas clínicas. Diferentemente do TBP com metacolina, o TBP com exercício estimula mediadores inflamatórios e mecanismos envolvidos na asma clínica. Portanto, o TBP com exercício apresenta maior especificidade, mas é menos sensível para o diagnóstico de asma e é preferível quando a intenção é confirmar a asma em vez de excluí-la. Embora o protocolo de exercício recomendado para detectar HRVA seja um teste de carga constante de alta intensidade (90% da FC máxima predita ou 60% da VVM nos últimos 4 min de um teste de exercício com duração total de 6-8 min),⁽⁵⁹⁾ medições espirométricas obtidas em 5, 10, 15 e 20 min após um protocolo de WR incremental rápido (duração: 8-12 min) mostraram-se úteis no diagnóstico de HRVA em indivíduos suscetíveis ($\approx 90\%$ dos valores preditivos positivos e negativos).⁽⁶⁰⁾

AVALIAÇÃO DA CIRCULAÇÃO PULMONAR

Em estudos anteriores, doenças vasculares pulmonares são causas de dispneia inexplicada em 5-17% dos pacientes, sendo principalmente secundárias a HP ou doença tromboembólica (Tabela 1).^(14,61) Esses pacientes frequentemente têm exame físico normal. Anormalidades na radiografia de tórax e no eletrocardiograma geralmente ocorrem apenas na doença avançada. É importante destacar que uma redução isolada da DLCO (e espirometria normal) pode ser uma pista para doença vascular pulmonar precoce, na ausência de outros sinais.⁽⁶²⁾

Os sintomas de HP são inespecíficos e principalmente relacionados à disfunção ventricular direita progressiva. Os sintomas iniciais são tipicamente induzidos pelo exercício e incluem falta de ar, fadiga, fraqueza, angina e síncope, as quais podem ser modificadas por outras doenças que causam ou são associadas à HP bem como por outras doenças concomitantes.⁽⁶³⁾ Na apresentação, quase todos os pacientes com HP relatam dispneia, que muito frequentemente é grave e duradoura. No Registro Nacional Francês, a maioria dos pacientes com HP apresentava sintomas graves na avaliação

inicial, 75% dos quais se encontravam em classe funcional III ou IV da *New York Heart Association*, e a demora entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 27 meses.⁽⁶⁴⁾ A ecocardiografia, que permite a determinação da velocidade de regurgitação tricúspide e a investigação de outros sinais de disfunção ventricular direita, é o primeiro exame na avaliação diagnóstica de HP.⁽⁶⁵⁾ Se a probabilidade ecocardiográfica de HP for baixa, mas a suspeita clínica for alta, o TECP é indicado. No contexto de alta probabilidade pré-teste, o desequilíbrio entre oferta/utilização de O_2 mais o comprometimento das trocas gasosas é altamente sugestivo de HP. No contexto clínico apropriado, se a probabilidade ecocardiográfica de HP for intermediária ou alta, os pacientes devem ser submetidos a cateterismo cardíaco direito. Eventualmente, alguns pacientes podem apresentar resultados normais de cateterismo cardíaco direito em repouso, e a HP é detectada apenas durante o TECP invasivo, sendo definida pela pressão arterial pulmonar média ≥ 30 mmHg, débito cardíaco < 10 L/min e resistência pulmonar total ≥ 3 unidades Wood no pico do exercício.⁽⁶⁶⁾

Em estudos prospectivos, foi relatado que a incidência de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) após embolia pulmonar aguda sintomática varia de 0,4% a 6,2%.⁽⁶⁷⁾ Um pré-requisito importante para confirmar esse diagnóstico é a anticoagulação adequada por pelo menos 3 meses. Aproximadamente 75% dos pacientes com HPTEC apresentam evento(s) tromboembólico(s) venoso(s) anteriormente confirmado(s). A cintilografia pulmonar V/Q continua sendo o exame de triagem para HPTEC, pois sua acurácia é maior do que a da angiotomografia. No futuro, a angiotomografia com os modernos tomógrafos de dupla energia pode se tornar o principal exame, pois permite a avaliação de aspectos anatômicos e de perfusão funcional simultaneamente. Diferente da embolia pulmonar aguda com baixa suspeita clínica quando o nível de dímero D baixo tem alto valor preditivo negativo, o dímero D por si só não pode ser utilizado para descartar HPTEC em pacientes com HP.⁽⁶⁸⁾

A doença tromboembólica crônica (DTEC) é caracterizada por apresentar sintomas e defeitos de perfusão semelhantes aos da HPTEC, mas sem HP em repouso. A intolerância ao exercício em pacientes com DTEC tem sido atribuída à HP induzida pelo exercício, mostrando aumento da inclinação da relação pressão arterial-fluxo pulmonar ou à ventilação do espaço morto (aumento de $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$).⁽⁶⁹⁾ Dispneia nova ou com piora e defeitos persistentes de perfusão são frequentemente encontrados após embolia pulmonar aguda em 30% e 30-50% dos pacientes, respectivamente, dificultando o diagnóstico de DTEC.⁽⁷⁰⁾ O TECP e a ecocardiografia são recomendados para reconhecer pacientes nos quais os sintomas são secundários a doença pulmonar (não vascular), doença cardíaca esquerda, obesidade ou descondicionamento físico. Pacientes sintomáticos selecionados com DTEC podem se beneficiar da endarterectomia pulmonar.⁽⁷¹⁾

As malformações arteriovenosas pulmonares são vasos estruturalmente anormais que proporcionam uma comunicação direta, livre de capilares, entre as circulações pulmonar e sistêmica (portanto, *shunt* anatômico direita-esquerda). Essas malformações podem estar relacionadas à telangiectasia hemorrágica hereditária. Os pacientes se queixam de dispneia em 14-51% dos casos.⁽⁷²⁾ A ecocardiografia com contraste salino é o exame inicial de triagem recomendado quando há suspeita de malformações arteriovenosas pulmonares. O trânsito circulatório das microbolhas geradas pela injeção intravenosa de contraste salino agitado é detectado pela imagem das bolhas que chegam às câmaras cardíacas esquerdas ou à circulação sistêmica. A triagem positiva pode ser confirmada por TC de tórax com multidetectores em cortes finos (1-2 mm) sem contraste e angiotomografia pulmonar, sendo considerada padrão ouro para confirmar o diagnóstico. A síndrome hepatopulmonar é outro tipo de *shunt* intrapulmonar que causa dispneia, bem como eventuais achados de platipneia-ortodeoxia.

A dispneia crônica é uma apresentação incomum de vasculite pulmonar. O quadro clínico é mais agudo e apresenta outros sinais clínicos e laboratoriais de manifestações extrapulmonares. O diagnóstico é feito por meio de achados de autoanticorpos e análise

histopatológica.⁽⁷³⁾ As neoplasias da vasculatura pulmonar são extremamente raras, e pode-se suspeitar do diagnóstico durante a investigação de HPTEC ou de massas pulmonares.⁽⁷⁴⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mostramos que o TECP pode identificar anormalidades fisiológicas envolvendo os sistemas cardiopulmonar, neuromuscular e sensorial que podem ser agrupadas em padrões de resposta ao exercício que são úteis para uma interpretação pragmática durante a investigação de dispneia crônica inexplicada ou fora de proporção. Esses grupos de achados devem ser analisados em conjunto com o histórico médico do paciente e os resultados de outros exames complementares (isto é, a probabilidade pré-teste de uma doença) a fim de restringir a lista de possíveis diagnósticos, indicar o(s) próximo(s) passo(s) ou, com sorte, chegar ao diagnóstico final. Além disso, questões práticas dos TBP e da avaliação da circulação pulmonar, bem como o espectro de doenças vasculares pulmonares suspeitas, devem ser bem conhecidos pelos pneumologistas que lidam com casos não resolvidos de dispneia crônica. Em casos selecionados, os pacientes devem ser avaliados em centros especializados que utilizam métodos avançados/específicos de investigação.

REFERÊNCIAS

- Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(4):435-452. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST>
- Gruenberger JB, Vietri J, Keininger DL, Mahler DA. Greater dyspnea is associated with lower health-related quality of life among European patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:937-944. <https://doi.org/10.2147/COPD.S123744>
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121(5):1434-1440. <https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1434>
- Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Oga T, Izumi T. A comparison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health-related quality of life of patients with COPD. *Chest*. 1999;116(6):1632-1637. <https://doi.org/10.1378/chest.116.6.1632>
- Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Enein F, Cohen I, et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med*. 2005;353(18):1889-1898. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042741>
- Frostad A, Søyseth V, Andersen A, Gulsvik A. Respiratory symptoms as predictors of all-cause mortality in an urban community: a 30-year follow-up. *J Intern Med*. 2006;259(5):520-529. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01631.x>
- Karnani NG, Reisfield GM, Wilson GR. Evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Physician*. 2005;71(8):1529-1537.
- Pratter MR, Curley FJ, Dubois J, Irwin RS. Cause and evaluation of chronic dyspnea in a pulmonary disease clinic. *Arch Intern Med*. 1989;149(10):2277-2282. <https://doi.org/10.1001/archinte.1989.00390100089021>
- Pratter MR, Abouzghib W, Akers S, Kass J, Bartter T. An algorithmic approach to chronic dyspnea. *Respir Med*. 2011;105(7):1014-1021. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.12.009>
- Martinez FJ, Stanopoulos I, Acero R, Becker FS, Pickering R, Beamis JF. Graded comprehensive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of dyspnea unexplained by routine evaluation. *Chest*. 1994;105(1):168-174. <https://doi.org/10.1378/chest.105.1.168>
- Gillespie DJ, Staats BA. Unexplained dyspnea. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(7):657-663. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)61344-5](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)61344-5)
- Huang W, Resch S, Oliveira RK, Cockrill BA, Systrom DM, Waxman AB. Invasive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of unexplained dyspnea: Insights from a multidisciplinary dyspnea center. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(11):1190-1199. <https://doi.org/10.1177/2047487317709605>
- O'Donnell DE, Milne KM, Vincent SG, Neder JA. Unraveling the Causes of Unexplained Dyspnea: The Value of Exercise Testing. *Clin Chest Med*. 2019;40(2):471-499. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.014>
- DePaso WJ, Winterbauer RH, Lusk JA, Dreis DF, Springmeyer SC. Chronic dyspnea unexplained by history, physical examination, chest roentgenogram, and spirometry. Analysis of a seven-year experience. *Chest*. 1991;100(5):1293-1299. <https://doi.org/10.1378/chest.100.5.1293>
- Han JN, Zhu YJ, Li SW. Diagnosis and treatment of medically unexplained dyspnea [Article in Chinese]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2004;26(1):76-78.
- Han JN, Zhu YJ, Li SW, Luo DM, Hu Z, Van Diest I, et al. Medically unexplained dyspnea: psychophysiological characteristics and role of breathing therapy. *Chin Med J (Engl)*. 2004;117(1):6-13.
- Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH; Bronchoprovocation Testing Task Force; Kai-Håkon Carlsen, Diamant Z, et al ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1601526. <https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2016>
- Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy*. 1977;7(3):235-243. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1977.tb01448.x>
- Sandberg J, Ekström M. Differences between experienced and recalled breathlessness: a review. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2019;13(3):161-166. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000448>
- Laviolette L, Laveneziana P; ERS Research Seminar Faculty. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1750-1762. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092613>

21. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, Louvaris Z, Berton D, Urquhart DS, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2019;28(154):180101. <https://doi.org/10.1183/16000617.0101-2018>
22. Neder JA, Berton DC, Rocha A, Arbex FF, Alencar MC, Degani-Costa LH, et al. Abnormal patterns of response to incremental CPET. In: Palange P, Laveneziana P, Neder JA, Ward SA, editors. *Clinical Exercise Testing (ERS Monograph)*. Lausanne: European Respiratory Society; 2018.
23. Guenette JA, Chin RC, Cory JM, Webb KA, O'Donnell DE. Inspiratory Capacity during Exercise: Measurement, Analysis, and Interpretation. *Pulm Med*. 2013;2013:956081. <https://doi.org/10.1155/2013/956081>
24. Maron BA, Cockrill BA, Waxman AB, Systrom DM. The invasive cardiopulmonary exercise test. *Circulation*. 2013;127(10):1157-1164. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104463>
25. Halvorsen T, Walsted ES, Bucca C, Bush A, Cantarella G, Friedrich G, et al. Inducible laryngeal obstruction: an official joint European Respiratory Society and European Laryngological Society statement. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1602221. <https://doi.org/10.1183/13993003.02221-2016>
26. Neder JA, Nery LE. Fisiologia clínica do exercício: teoria e prática. São Paulo: Artes Médicas; 2002.
27. Neder JA, Berton DC, Marillier M, Bernard AC, O'Donnell DE; Canadian Respiratory Research Network. The role of evaluating inspiratory constraints and ventilatory inefficiency in the investigation of dyspnea of unclear etiology. *Respir Med*. 2019;158:6-13. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.09.007>
28. Neder JA, Berton DC, Marillier M, Bernard AC, O'Donnell DE; Canadian Respiratory Research Network. Inspiratory Constraints and Ventilatory Inefficiency Are Superior to Breathing Reserve in the Assessment of Exertional Dyspnea in COPD [published correction appears in COPD. 2019 Dec;16(5-6):429]. *COPD*. 2019;16(2):174-181. <https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1631776>
29. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* (1985). 1986;60(6):2020-2027. <https://doi.org/10.1152/jappl.1986.60.6.2020>
30. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, et al. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J*. 2003;24(14):1304-1313. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00210-0](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00210-0)
31. Degani-Costa LH, Nery LE, Rodrigues MT, Gimenes AC, Ferreira EV, Ota-Arakaki JS, et al. Does oxygen pulse trajectory during incremental exercise discriminate impaired oxygen delivery from poor muscle oxygen utilisation?. *ERJ Open Res*. 2019;5(2):00108-2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00108-2018>
32. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis*. 1975;112(2):219-249.
33. Faisal A, Alghamdi BJ, Ciavaglia CE, Elbehairy AF, Webb KA, Ora J, et al. Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):299-309. <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0841OC>
34. O'Donnell DE, Neder JA, Elbehairy AF. Physiological impairment in mild COPD. *Respirology*. 2016;21(2):211-223. <https://doi.org/10.1111/resp.12619>
35. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Berton DC, Domnik NJ, Neder JA. Advances in the Evaluation of Respiratory Pathophysiology during Exercise in Chronic Lung Diseases. *Front Physiol*. 2017;8:82. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00082>
36. Dempsey JA, McKenzie DC, Haverkamp HC, Eldridge MW. Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults. *Chest*. 2008;134(3):613-622. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2730>
37. Jolley CJ, Luo YM, Steier J, Rafferty GF, Polkey MI, Moxham J. Neural respiratory drive and breathlessness in COPD. *Eur Respir J*. 2015;45(2):355-364. <https://doi.org/10.1183/09031936.00063014>
38. Casaburi R, Rennard SI. Exercise limitation in chronic obstructive pulmonary disease. The O'Donnell threshold. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(8):873-875. <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0084ED>
39. Plachi F, Balzan FM, Gass R, Dorneles RG, Zambiasi R, da Silva DP, et al. Low exertional inspiratory capacity is not related to dynamic inspiratory muscle weakness in heart failure. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018;254:32-35. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2018.04.005>
40. Dorneles R, Plachi F, Gass R, Toniazzo VT, Thome P, Sanches PR, et al. Sensory consequences of critical inspiratory constraints during exercise in pulmonary arterial hypertension. *Respir Physiol Neurobiol*. 2019;261:40-47. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2019.01.002>
41. Plachi F, Balzan FM, Fröhlich LF, Gass R, Mendes NB, Schroeder E, et al. Exertional dyspnoea-ventilation relationship to discriminate respiratory from cardiac impairment. *Eur Respir J*. 2020;55(3):1901518. <https://doi.org/10.1183/13993003.01518-2019>
42. Dempsey JA, Smith CA. Update on Chemoreception: Influence on Cardiorespiratory Regulation and Pathophysiology. *Clin Chest Med*. 2019;40(2):269-283. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.001>
43. Neder JA, Berton DC, Arbex FF, Alencar MC, Rocha A, Sperandio PA, et al. Physiological and clinical relevance of exercise ventilatory efficiency in COPD. *Eur Respir J*. 2017;49(3):1602036. <https://doi.org/10.1183/13993003.02036-2016>
44. Neder JA, Arbex FF, Alencar MC, O'Donnell CD, Cory J, Webb KA, et al. Exercise ventilatory inefficiency in mild to end-stage COPD. *Eur Respir J*. 2015;45(2):377-387. <https://doi.org/10.1183/09031936.00135514>
45. Neder JA, Di Paolo M, O'Donnell DE, Palange P. On the complexities of measuring exercise "ventilatory efficiency" in obstructive lung diseases. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(2):280-282. <https://doi.org/10.1002/ppul.24556>
46. Killian KJ, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Dyspnea and leg effort during incremental cycle ergometry. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(6):1339-1345. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.6.1339>
47. Neder JA, Berton DC, Nery LE, Tan WC, Bourbeau J, O'Donnell DE, et al. A frame of reference for assessing the intensity of exertional dyspnoea during incremental cycle ergometry. *Eur Respir J*. 2020;56(4):2000191. <https://doi.org/10.1183/13993003.00191-2020>
48. Babb TG. Obesity: challenges to ventilatory control during exercise—a brief review. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189(2):364-370. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.05.019>
49. Jensen D, Ofir D, O'Donnell DE. Effects of pregnancy, obesity and aging on the intensity of perceived breathlessness during exercise in healthy humans. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;167(1):87-100. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2009.01.011>
50. KAUFMAN BJ, FERGUSON MH, CHERNIACK RM. Hypoventilation in obesity. *J Clin Invest*. 1959;38(3):500-507. <https://doi.org/10.1172/JCI103827>
51. Chlif M, Temfemo A, Keochkerian D, Choquet D, Chaouachi A, Ahmaidi S. Advanced Mechanical Ventilatory Constraints During Incremental Exercise in Class III Obese Male Subjects. *Respir Care*. 2015;60(4):549-560. <https://doi.org/10.1187/respcare.03206>
52. Kerr WJ, Glielbe PA, Dalton JW. Physical Phenomena Associated with Anxiety States: The Hyperventilation Syndrome. *Cal West Med*. 1938;48(1):12-16.
53. Boulding R, Stacey R, Niven R, Fowler SJ. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur Respir Rev*. 2016;25(141):287-294. <https://doi.org/10.1183/16000617.10088-2015>
54. Vidotto LS, Carvalho CRF, Harvey A, Jones M. Dysfunctional breathing: what do we know?. *J Bras Pneumol*. 2019;45(1):e20170347. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20170347>
55. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C, Prodder P, Price D. Breathing retraining for dysfunctional breathing in asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2003;58(2):110-115. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.2.110>
56. Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *J Bras Pneumol*. 2015;41(2):110-123. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004474>
57. Berton DC, Gass R, Feldmann B, Plachi F, Hutten D, Mendes NBS, et al. Responses to progressive exercise in subjects with chronic dyspnea and inspiratory muscle weakness. *Clin Resp J*. Epub 2020 Aug 16. <https://doi.org/10.1111/crj.13265>
58. Borges Mde C, Ferraz E, Vianna EO. Bronchial provocation tests in clinical practice. *Sao Paulo Med J*. 2011;129(4):243-249. <https://doi.org/10.1590/S1516-31802011000400008>
59. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlén B, et al. Indirect airway challenges [published correction appears in *Eur Respir J*. 2003 Oct;22(4):718]. *Eur Respir J*. 2003;21(6):1050-1068. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00008403>
60. De Fuccio MB, Nery LE, Malaguti C, Taguchi S, Dal Corso S, Neder JA. Clinical role of rapid-incremental tests in the evaluation of exercise-induced bronchoconstriction. *Chest*. 2005;128(4):2435-2442. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2435>

61. Neder JA, Berton DC, Marillier M, Bernard AC, O'Donnell DE; Canadian Respiratory Research Network. The role of evaluating inspiratory constraints and ventilatory inefficiency in the investigation of dyspnea of unclear etiology. *Respir Med.* 2019;158:6-13. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.09.007>
62. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
63. 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) [published correction appears in *Eur Respir J.* 2015 Dec;46(6):1855-6]. *Eur Respir J.* 2015;46(4):903-975. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
64. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(9):1023-1030. <https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1668OC>
65. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, Greiner S, Grünig E, Hager A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:11-19. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.083>
66. Naeije R, Saggar R, Badesch D, Rajagopalan S, Gargani L, Rischard F, et al. Exercise-Induced Pulmonary Hypertension: Translating Pathophysiological Concepts Into Clinical Practice. *Chest.* 2018;154(1):10-15. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.022>
67. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801915. <https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018>
68. Arunthari V, Burger CD. Utility of d-dimer in the diagnosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Open Respir Med J.* 2009;3:85-89. <https://doi.org/10.2174/1874306400903010085>
69. van Kan C, van der Plas MN, Reesink HJ, van Steenwijk RP, Kloek JJ, Tepaske R, et al. van Kan C, van der Plas MN, Reesink HJ, et al. Hemodynamic and ventilatory responses during exercise in chronic thromboembolic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(3):763-771. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.05.058>
70. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism. *Respir Med.* 2010;104(11):1744-1749. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.06.006>
71. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Berman M, Treacy CM, Cannon JE, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1635-1645. <https://doi.org/10.1183/09031936.00050114>
72. Shovlin CL. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(11):1217-1228. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1254CI>
73. Nasser M, Cottin V. The Respiratory System in Autoimmune Vascular Diseases. *Respiration.* 2018;96(1):12-28. <https://doi.org/10.1159/000486899>
74. Restrepo CS, Betancourt SL, Martinez-Jimenez S, Gutierrez FR. Tumors of the pulmonary artery and veins. *Semin Ultrasound CT MR.* 2012;33(6):580-590. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2012.04.002>



Concordância entre quatro oxímetros de pulso portáteis sem fio e avaliação da saturação periférica de oxigênio em consultório

Saulo Maia d'Ávila Melo^{1,2}, Marília Ferraz de Oliveira Macedo³,
Juliana Silva Santana Pereira²

AO EDITOR,

O diagnóstico precoce é fundamental na prática médica. A SpO₂ realizada com oximetria de pulso atualmente é considerada como o "quinto sinal vital" ao demonstrar não somente valores da função respiratória como também a presença, amplitude e frequência do pulso arterial.^(1,2)

Na pandemia de coronavírus, a mensuração da SpO₂ utilizando-se oxímetros de pulso portáteis sem fio ganhou grande destaque como um importante sinal vital ao detectar precocemente hipoxemia e, consequentemente, auxiliando a tomada de decisões clínicas.^(3,4)

A utilização da oximetria de pulso portátil está estabelecida e consagrada no ambiente hospitalar. Nos consultórios médicos, o uso de oxímetros de pulso portáteis sem fio está em amplo crescimento e não raramente alguns pacientes podem apresentar dessaturação de oxigênio, mesmo sentindo-se relativamente bem.^(1,2,5,6) Muitos modelos de oxímetro de pulso portáteis sem fio são comercializados no Brasil, de diferentes marcas e com diferentes preços.

Na prática médica ambulatorial surgem alguns questionamentos quanto à mensuração da SpO₂. Qual o tempo mínimo necessário para uma leitura adequada da SpO₂? Em quanto tempo a SpO₂ fica estabilizada? Há concordância entre os diversos oxímetros utilizados em nosso meio? A resposta objetiva a essas perguntas não está claramente estabelecida. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o tempo mínimo necessário para a mensuração adequada da SpO₂, determinar o tempo de leitura necessário para que SpO₂ fique estabilizada e avaliar a concordância entre os resultados de quatro diferentes oxímetros de pulso portáteis sem fio utilizados no Brasil.

Este é um estudo transversal, realizado em consultório e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (CAAE no. 52677816.3.0000.5371). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e não houve conflitos de interesse.

O tamanho da amostra para determinar uma boa concordância (acima de 0,81) entre os quatro oxímetros e para medir a SpO₂ foi estimado com um erro abaixo de 0,20, nível de significância de 5%, amplitude do intervalo de confiança de 0,1 e acréscimo de 10% para eventuais perdas e recusas.^(7,8) Dessa forma, determinou-se uma

amostra mínima de 45 pacientes para se avaliar a concordância entre os oxímetros.

Foram incluídos por amostra de conveniência todos os voluntários maiores de 18 anos, de ambos os sexos, de acordo com a demanda. Foram excluídos portadores de hipotensão arterial, hipotermia, hipocratismo digital, fenômeno de Raynaud, anemia importante, febre, unhas postíças ou pintadas, artefatos de movimentos das mãos ou déficit cognitivo que impedisse a coleta de dados do questionário na ausência de informações por familiares.

Os dados foram coletados após repouso por no mínimo cinco minutos dos voluntários, que ficavam confortavelmente sentados em uma cadeira, com uma das mãos estendidas sobre uma mesa. Foram utilizados quatro oxímetros de pulso portáteis e sem fio: GO₂ Achieve (Nonin Medical, Inc., Plymouth, MN, EUA), ChoiceMMed (ChoiceMMed America Corp., Bristol, PA, EUA), Rossmax SB100 (Rossmax, Taipei, Taiwan); e Finger Type & Oximeter (Beijing Choice Electronic Technology Co., Pequim, China). Os oxímetros foram colocados simultaneamente e distribuídos aleatoriamente na ponta dos dedos da mesma mão. A mensuração da SpO₂ foi realizada em três diferentes momentos (30, 60 e 120 s), controlada com cronômetro e fotografia dos oxímetros.

Para avaliar a concordância entre os oxímetros elegeu-se a maior SpO₂ obtida de cada aparelho dentre os três diferentes momentos medidos, sendo utilizado o coeficiente de correlação intraclasse (CCI).^(7,8) Os resultados foram interpretados utilizando o critério do estudo de Landis e Koch,⁽⁹⁾ que consideram um CCI > 0,91 como muito bom, um CCI entre 0,71 e 0,90 como bom, um CCI de 0,51-0,70 como moderado, um CCI de 0,31-0,50 como razoável e um CCI < 0,31 como ruim. O nível de significância estatística foi de $p \leq 0,05$. Os dados coletados foram processados pelo pacote estatístico IBM SPSS Statistics, versão 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

Foram avaliados 133 pacientes, dos quais 60 (45,1%) eram homens e 73 (54,9%) eram mulheres. A média de idade na amostra total foi de $55,34 \pm 18,90$ anos (IC95%: 52,09-58,88; variação: 18-95 anos).

A avaliação da SpO₂ entre os momentos avaliados (30, 60 e 120 s) não demonstrou diferenças significativas no mesmo aparelho em todos os quatro oxímetros avaliados, e a SpO₂ permaneceu estabilizada por 120 s (Tabela 1).

1. Departamento de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju (SE) Brasil.

2. Residência em Clínica Médica, Hospital de Urgência de Sergipe, Aracaju (SE) Brasil.

3. Residência em Pneumologia, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju (SE) Brasil.

Tabela 1. Medição da SpO₂ em três diferentes momentos por oxímetro avaliado.^a

Oxímetros	Momentos			p*
	30 s	60 s	120 s	
ChoiceMMed	96,38 ± 1,84 (96,06-96,69)	96,38 ± 1,79 (96,07-96,68)	96,39 ± 1,88 (96,07-96,71)	0,988
GO ₂ Achieve	95,75 ± 2,46 (95,33-96,17)	95,78 ± 2,11 (95,42-96,14)	95,89 ± 2,22 (95,50-96,27)	0,455
Rossmax SB100	96,06 ± 2,20 (95,68-96,44)	96,07 ± 2,32 (95,67-96,46)	96,29 ± 2,22 (95,91-96,67)	0,063
Finger Type & Oximeter	94,97 ± 2,62 (94,52-95,42)	95,14 ± 2,65 (94,69-95,60)	95,22 ± 2,47 (94,79-95,64)	0,122

^aValores expressos em média ± dp (IC95%). *ANOVA e teste de Bonferroni.

A maior SpO₂ nos quatro oxímetros foi encontrada no momento de 120 s, sendo esse o valor da SpO₂ de cada aparelho utilizado para avaliar a concordância entre os aparelhos.⁽⁹⁾ A concordância entre os quatro oxímetros foi considerada muito boa (CCI = 0,902; IC95%: 0,857-0,933).

Estudos prévios não definiram claramente o tempo de início de uma leitura adequada em oxímetro de pulso portátil sem fio nem qual a janela de tempo necessária para a estabilização da leitura.^(5,6,10) Pelo que sabemos, não há estudos sobre a avaliação de concordância entre oxímetros sem fio em consultórios.

No presente estudo foi demonstrado que, em pacientes estáveis hemodinamicamente, a leitura da SpO₂ pode ser realizada em 30 s e permanece estável até 120 s, sem diferenças significativas da SpO₂ entre os três momentos avaliados (Tabela 1). Com a atual qualificação técnica dos novos oxímetros de pulso portáteis, futuros estudos poderão avaliar a mensuração da SpO₂ em um tempo menor que 30 s.

Na ausência de trabalhos prévios sobre os objetivos em discussão, nossos resultados contribuem para que profissionais de saúde (médicos, enfermeiros e fisioterapeutas) avaliem objetivamente e com segurança a SpO₂ a partir de 30 s, otimizando seu tempo no

atendimento ambulatorial e permitindo uma escolha flexível na aquisição desses diferentes aparelhos para sua utilização na prática diária, com boa relação custo-benefício.

Como limitação ao estudo, por ser um estudo transversal, não foi avaliada a durabilidade dos aparelhos de oximetria de pulso sem fio. Para avaliar a acurácia dos oxímetros utilizados há a necessidade de comparação com o padrão ouro (gasometria arterial) com a determinação da SaO₂ em futuros estudos.

Concluimos que, em consultórios, a leitura da SpO₂ pode ser realizada adequadamente a partir de 30 s nos quatro oxímetros avaliados, que o resultado permanece estabilizado por 120 s, e que a concordância entre os oxímetros foi muito boa.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

SMDM: idealização, concepção e planejamento do estudo; interpretação das evidências; redação e revisão das versões preliminares e definitiva; e aprovação da versão final. MFOM: concepção e planejamento do estudo; interpretação das evidências; e redação e revisão das versões preliminares e definitiva. JSSP: interpretação das evidências; e revisão das versões preliminares e definitiva.

REFERÊNCIAS

1. Pretto JJ, Roebuck T, Beckert L, Hamilton G. Clinical use of pulse oximetry: official guidelines from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology*. 2014;19(1):38-46. <https://doi.org/10.1111/resp.12204>
2. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V; British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group; BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*. 2017;72(Suppl 1):ii1-ii90. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209729>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus (2019-nCoV) [monograph on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 cited 2020 Apr 5]. Available from: <https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf>
4. World Health Organization. Institutional Repository for Information Sharing [homepage on the Internet]. Geneva. World Health Organization; c2020 [updated 2020 Mar 13; cited 2020 Apr 12]. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>
5. Mechem CC. Pulse oximetry. Parsons PE, Finlay G, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [cited 2018 Nov 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pulse-oximetry>
6. American Thoracic Society [homepage on the Internet]. New York: American Thoracic Society [cited 2020 Feb 17]. Pulse Oximetry. [Adobe Acrobat document, 2p.]. Available from: <https://www.thoracic.org/patients/patient-resources/resources/pulse-oximetry.pdf>
7. Zou GY. Sample size formulas for estimating intraclass correlation coefficients with precision and assurance. *Stat Med*. 2012;31(29):3972-3981. <https://doi.org/10.1002/sim.5466>
8. Miot HA. Agreement analysis in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras*. 2016; 15(2):89-92. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.004216>
9. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174. <https://doi.org/10.2307/2529310>
10. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S1-S238.



O impacto da oxigenação extracorpórea por membrana no transplante pulmonar

Diego Corsetti Mondadori¹, William Lorenzi¹, Marlova Luzzi Caramori¹,
Cristiano Feijó Andrade¹, Maurício Guidi Saueressig¹

AO EDITOR,

O transplante pulmonar é um procedimento complexo que traz a necessidade de suporte mecânico cardiorrespiratório extracorpóreo em várias situações. Pode ser realizado no pré-operatório, intraoperatório ou pós-operatório dependendo da gravidade e das condições clínicas dos pacientes. Isso ocorre em cerca de 30-40% dos transplantes pulmonares. As situações que mais frequentemente exigem a utilização dessa terapia no período intraoperatório são hipertensão arterial pulmonar (HAP), disfunção ventricular direita e casos de intolerância à ventilação monopulmonar.⁽¹⁾ A melhor estratégia ainda é tema de discussão⁽²⁾; todavia, o uso de *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO, oxigenação extracorpórea por membrana) vem demonstrando inúmeros benefícios se comparado ao de circulação extracorpórea. Isso porque o suporte realizado com ECMO mostrou menores taxas de *primary graft dysfunction* (PGD, disfunção primária do enxerto), sangramento e insuficiência renal com necessidade de hemodiálise, assim como menor taxa de realização de traqueostomia, menor transfusão sanguínea intraoperatória, menor tempo de ventilação mecânica e menor tempo de internação hospitalar.⁽³⁾

No período entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018 foram realizados 24 transplantes pulmonares no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, localizado na cidade de Porto Alegre (RS). Os dados clínicos e laboratoriais foram submetidos à análise estatística por meio dos testes do qui-quadrado e U de Mann-Whitney e estão representados na Tabela 1. Dos 24 pacientes incluídos, 12 utilizaram ECMO como assistência cardiorrespiratória, sendo 11 (92%) casos de transplantes pulmonares bilaterais, enquanto 12 não necessitaram de ECMO, sendo 7 (58%) casos de transplantes unilaterais. Doenças supurativas corresponderam a 50% dos casos dos pacientes transplantados com auxílio da ECMO. Nos pacientes que não necessitaram ECMO, o diagnóstico de DPOC foi mais prevalente. A primeira utilização de ECMO em nosso serviço foi como ponte para o transplante. Três dos pacientes do grupo ECMO, devido à impossibilidade de ventilação monopulmonar, utilizaram ECMO venovenosa (ECMO VV) apenas para suporte respiratório. Os demais pacientes fizeram uso de ECMO venoarterial (ECMO VA) para assistência respiratória e hemodinâmica. Os pacientes com HAP elevada eram submetidos à canulação periférica sob anestesia local e sedação antes da indução anestésica. Aqueles que não apresentassem HAP ou que possuísem valores pouco elevados de pressão pulmonar foram submetidos à canulação arterial central na aorta torácica e canulação venosa periférica na veia femoral direita. Ao término do procedimento, a ECMO VA era

mantida em casos de HAP ou convertida para ECMO VV caso o paciente apresentasse estabilidade hemodinâmica e ausência de HAP. Para tanto, um cateter de lúmen único previamente posicionado na veia jugular interna direita permitia a introdução do fio guia e canulação local. Dessa forma, a cânula da artéria aorta era desconectada e retirada após reconexão com a cânula da veia jugular. A decanulação da ECMO VV era feita no CTI após extubação e certificação de ausência de PGD. Não houve diferença nos tempos de internação hospitalar e em CTI, apesar de os pacientes submetidos à ECMO terem apresentado maior gravidade, demonstrada pela necessidade de uso de maior volume de cristaloides, maior necessidade de transfusão, maior tempo cirúrgico e maior porcentagem de transplantes bilaterais. Pacientes submetidos à ECMO apresentaram estimativa de sobrevida de 66,7% em até 36 meses de seguimento, enquanto, nos que não fizeram esse uso, a taxa foi de 91,7%. Apesar de a mortalidade ter sido maior, não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,143$).

Os primeiros relatos do uso de ECMO remetem à década de 1970; todavia, resumiam-se a estratégias experimentais com desfechos desfavoráveis.⁽⁴⁾ A utilização na população pediátrica e em casos de SDRA⁽⁵⁾ trouxe progresso técnico e aumento da experiência. Em 2001, foi descrita sua primeira aplicação durante transplante pulmonar, mas apenas recentemente foi introduzida no Brasil.⁽⁶⁾ A ECMO VV fornece suporte respiratório drenando sangue desoxigenado do sistema venoso para oxigená-lo e devolvê-lo ao mesmo sistema. A ECMO VA, por sua vez, permite um by-pass cardiopulmonar ao devolver o sangue oxigenado no sistema arterial.⁽⁷⁾ A ECMO intraoperatória, além de garantir maior segurança durante a manipulação cardíaca, diminui a possibilidade de lesão de reperfusão por permitir um melhor controle do fluxo sanguíneo após a abertura do clampeamento da artéria pulmonar, impedindo que o primeiro enxerto implantado receba a totalidade do débito cardíaco durante o implante do segundo pulmão. Além disso, ela evita a necessidade de ventilação agressiva para a manutenção dos parâmetros gasométricos e possibilita a continuação do suporte no período pós-operatório.⁽²⁾ Em pacientes com HAP ou grande instabilidade hemodinâmica é indispensável à manutenção do suporte VA no pós-operatório, pois há a necessidade de redução do débito cardíaco para dar condições ao remodelamento do ventrículo direito, que se encontra cronicamente hipertrófico.⁽⁸⁾ Nos demais pacientes não há consenso quanto ao tipo ou necessidade de suporte pós-operatório. No nosso grupo, em situações que permitem a descontinuidade do suporte VA ao término da cirurgia, preferimos evitar a decanulação e converter

1. Serviço de Cirurgia Torácica, Grupo de Transplante Pulmonar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS) Brasil.

Tabela 1. Dados dos pacientes submetidos a transplante pulmonar no período entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.^a

Dados	Grupos		p
	ECMO (n = 12)	Sem ECMO (n = 12)	
Sexo (M/F)	7 (58%)/5 (42%)	6 (50%)/6 (50%)	0,68
Idade, anos	48 (17-60)	55 (22-65)	0,14
Tipo de transplante			0,027
- Unilateral	1 (8%)	7 (58%)	
- Bilateral	11 (92%)	5 (42%)	
Diagnóstico	2 (17%)	2 (17%)	0,12
- Fibrose pulmonar	3 (25%)	0 (0%)	
- Fibrose cística	3 (25%)	7 (58%)	
- DPOC/enfisema	3 (25%)	2 (17%)	
- Bronquiectasias	1 (8%)	0 (0%)	
- HAP	0 (0%)	1 (8%)	
- Deficiência de alfa-1 antitripsina			
PSAP ≥ 35 mmHg	7 (58%)	2 (17%)	0,09
PMAP, mmHg	28 (17-79)	22 (13-32)	0,16
VEF ₁ , % previsto	21% (16-70%)	23% (17-42%)	0,63
CVF, % previsto	37% (13-78%)	40% (33-56%)	0,16
Tempo de cirurgia, h	11 (8-17)	6 (3-11)	< 0,001
Isquemia fria do 1º implante, min	432 (270-540)	400 (205-558)	0,45
Isquemia fria do 2º implante, min	632 (520-720)	635 (480-705)	0,82
Cristaloide, mL	6.500 (3.000-32.600)	2.800 (1.400-7.000)	< 0,001
Necessidade de transfusão sanguínea	9 (75%)	1 (8%)	0,001
Tempo de CTI, dias	12 (5-103)	7 (2-16)	0,17
Tempo de internação, dias	27 (20-117)	29 (17-76)	0,84
Mortalidade em 90 dias	3 (25%)	1 (8%)	0,27
Estimativa de sobrevida média em 36 meses, meses	27	35	0,143*

^aValores expressos em n, n (%) ou mediana (mínimo-máximo). ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation* (oxigenação extracorpórea por membrana) M/F: masculino/feminino; HAP: hipertensão arterial pulmonar; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; e PMAP: pressão média da artéria pulmonar. *Teste de *log-rank* comparando a curva de Kaplan-Meier entre os grupos.

o suporte VA para VV, mantendo-o no pós-operatório. Dessa forma, a ventilação mecânica é sempre ofertada com parâmetros protetores até a extubação precoce e início da ventilação espontânea. O uso de ECMO VV para o tratamento da PGD grave é terapia consolidada, aumentando a sobrevida e minimizando os efeitos deletérios da ventilação mecânica. Também há evidências de que a instalação de ECMO até 2 horas a partir da identificação do diagnóstico de PGD grau 3 resulta em aumento da sobrevida, enquanto sua instalação tardia está associada a mortalidade muito alta.⁽⁹⁾ Outros estudos mostram que o fato de haver necessidade de ECMO para o tratamento de PGD reduz significativamente as taxas de sobrevida do enxerto em longo prazo, em comparação a casos que não precisaram desse manejo.⁽¹⁰⁾ Dessa forma,

a instalação de ECMO VA no período intraoperatório auxilia a estabilidade hemodinâmica e fornece proteção ao enxerto, enquanto a manutenção do suporte VV no pós-operatório reduz a necessidade de ventilação mecânica e fornece tratamento preemptivo para eventuais danos pela reperfusão.

Na nossa experiência, verificamos que a utilização de ECMO como suporte cardiopulmonar em pacientes com doenças pulmonares supurativas, associadas ou não à HAP, mostrou boa sobrevida, apesar da maior gravidade desses pacientes em comparação com aqueles que não utilizaram ECMO; entretanto, os tempos de internação hospitalar e em CTI foram semelhantes nos dois grupos de pacientes, fazendo dessa estratégia uma parte importante do arsenal terapêutico no cenário do transplante pulmonar.

REFERÊNCIAS

- Bermudez CA, Shiose A, Esper SA, Shigemura N, D'Cunha J, Bhama JK, et al. Outcomes of intraoperative venoarterial extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass during lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(6):1936-1943. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.06.072>
- Hoetzenecker K, Schwarz S, Muckenhuber M, Benazzo A, Frommlet F, Schweiger T, et al. Intraoperative extracorporeal membrane oxygenation and the possibility of postoperative prolongation improve survival in bilateral lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(5):2193-2206.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.10.144>
- Magoulitis DE, Tasiopoulou VS, Svokos AA, Svokos KA, Zacharoulis

- D. Extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass during lung transplantation: a meta-analysis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66(1):38-47. <https://doi.org/10.1007/s11748-017-0836-3>
4. Benazzo A, Schwarz S, Frommlet F, Schweiger T, Jaksch P, Schellongowski P, et al. Twenty-year experience with extracorporeal life support as bridge to lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(6):2515-2525.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.02.048>
 5. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet.* 2009 Oct 17;374(9698):1330]. *Lancet.* 2009;374(9698):1351-1363. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61069-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61069-2)
 6. Schettini-Soares M, Leite PHC, Hajjar LA, Costa AN, Pêgo-Fernandes PM, Samano MN. Lung transplantation with extracorporeal membrane oxygenation as intraoperative support. *J Bras Pneumol.* 2018;44(5):442-444. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000309>
 7. Jayaraman AL, Cormican D, Shah P, Ramakrishna H. Cannulation strategies in adult veno-arterial and veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: Techniques, limitations, and special considerations. *Ann Card Anaesth.* 2017;20(Supplement):S11-S18. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.197791>
 8. Moser B, Jaksch P, Taghavi S, Muraközy G, Lang G, Hager H, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension on intraoperative and postoperatively prolonged extracorporeal membrane oxygenation provides optimally controlled reperfusion and excellent outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(1):178-185. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx212>
 9. Fessler J, Thes J, Pirracchio R, Godement M, Sage E, Roux A, et al. Prognostic value of the PaO₂ /FiO₂ ratio determined at the end-surgery stage of a double-lung transplantation. *Clin Transplant.* 2019;33(5):e13484. <https://doi.org/10.1111/ctr.13484>
 10. Abrams D, Brodie D, Arcasoy SM. Extracorporeal Life Support in Lung Transplantation. *Clin Chest Med.* 2017;38(4):655-666. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2017.07.006>



Efeito da atividade física muito vigorosa sobre a modulação autonômica cardíaca em fumantes e não fumantes: estudo epidemiológico

Diego G D Christofaro¹, William R Tebar¹, Bruna T C Saraiva¹,
Gabriela C R Silva¹, Luiz Carlos M Vanderlei¹

AO EDITOR,

A modulação autonômica cardíaca (MAC) é um importante componente da saúde cardiovascular,⁽¹⁾ e sua redução foi associada a aumento do risco de morte.⁽²⁾ O tabagismo foi associado a menor MAC, pois a nicotina tem um efeito negativo sobre o controle vagal cardíaco e, consequentemente, sobre a modulação parassimpática.⁽³⁾ Já a prática de atividade física (AF) é um importante hábito de estilo de vida que foi positivamente associado a MAC elevada, pois a AF aumenta a atividade vagal.⁽⁴⁾ No entanto, não está claro na literatura se diferentes intensidades de AF poderiam eliminar ou, pelo menos, amenizar a relação entre tabagismo e redução da MAC. Nossa hipótese foi a de que a AF muito vigorosa poderia amenizar os efeitos do tabagismo sobre a MAC.

Este estudo transversal foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista, localizada na cidade de Presidente Prudente (CAAE n. 72191717.9.0000.5402). O tamanho amostral foi calculado com o objetivo de se atingir um coeficiente de correlação r de 0,24 entre AF vigorosa e variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em uma população adulta,⁽⁵⁾ um poder de 80% e um erro alfa de 5%. A fim de minimizar múltiplos vieses de comparação e incluir ajuste para sexo e idade na análise, foram incluídos 20 participantes a mais para cada covariável, resultando em um tamanho amostral mínimo de 207 sujeitos. A amostra foi composta por moradores da cidade de Santo Anastácio, localizada na Região Sudeste do Brasil. Como o processo de amostragem aleatória foi baseado em domicílios e considerou-se a proporcionalidade dos moradores dos 23 setores censitários urbanos de Santo Anastácio, foram avaliados todos os moradores elegíveis em cada domicílio selecionado. O protocolo detalhado do estudo está disponível na literatura.⁽⁶⁾ Se mais de uma pessoa em uma residência selecionada aleatoriamente fosse elegível para participar do estudo, ele/ela também era incluído/a no estudo; portanto, a amostra final foi de 258 adultos (idade ≥ 18 anos), dos quais 150 eram mulheres. Os indivíduos que faziam uso de algum tipo de medicamento para controle da FC ou relataram alguma condição fisiopatológica ou crônica foram excluídos do estudo.

Os participantes foram instruídos a não consumir estimulantes ou bebidas alcoólicas e evitar exercícios físicos nas 12 h anteriores à avaliação da VFC.⁽⁷⁾ Os índices de VFC foram utilizados para avaliar a MAC. Para

isso, foi realizado o registro batimento a batimento da FC em repouso por meio de um monitor de FC (Polar V800; Polar Electro OY, Kempele, Finlândia) durante 30 min, com os participantes descansando em decúbito dorsal e respirando espontaneamente. Para a análise da MAC, foram selecionados 1.000 intervalos RR (tempo entre duas ondas R), e foram obtidos os índices de VFC dos domínios do tempo — *root mean square of successive differences* (RMSSD, raiz quadrada média de diferenças sucessivas) e *standard deviation of all normal-to-normal RR intervals* (SDNN, desvio-padrão de todos os intervalos RR normal para normal) — e da frequência — baixa frequência: $-0,04$ Hz a $0,15$ Hz; e alta frequência: $-0,15$ Hz a $0,4$ Hz em unidades normalizadas. Além disso, também foi realizada uma análise quantitativa do gráfico de Poincaré, calculando-se o desvio-padrão perpendicular à linha de identidade (SD1) e o desvio-padrão ao longo da linha de identidade (SD2). A coleta, processamento e análise dos dados seguiram os padrões descritos na literatura,⁽⁷⁾ e os índices foram analisados com o programa de análise de VFC Kubios, versão 2.0 (Grupo de Análise de Sinais Biomédicos e Imagens Médicas, Departamento de Física Aplicada, Universidade de Kuopio, Finlândia).

O hábito de fumar foi avaliado por meio das seguintes perguntas: "Você fuma atualmente?"; "Quantos dias por semana?"; e "Quantos cigarros por dia?". A intensidade da AF foi medida com um acelerômetro GT3X (ActiGraph LLC, Pensacola, FL, EUA) posicionado no lado direito da cintura do participante. Os participantes utilizaram o equipamento durante sete dias (mínimo de cinco dias durante pelo menos 10 h diárias para serem incluídos na análise). O ponto de corte recomendado por Sasaki et al.⁽⁸⁾ foi utilizado para determinar a intensidade da AF — intensidade leve: < 2.690 contagens/min (*metabolic equivalent of task* [MET, equivalente metabólico da tarefa] $< 3,00$); intensidade moderada: 2.690 - 6.166 contagens/min (MET = $3,00$ - $5,99$); intensidade vigorosa: 6.167 - 9.642 contagens/min (MET = $6,00$ - $8,99$); e intensidade muito vigorosa: > 9.642 contagens/min (MET $> 8,99$).

A relação entre MAC e tabagismo foi analisada por meio de regressão linear múltipla, sendo que as diferentes intensidades de AF foram inseridas uma a uma no modelo (Tabela 1). O nível de significância adotado foi de 5%.

As características da amostra segundo o status tabágico revelaram que a média de SDNN foi menor nos fumantes ($n = 23$) que nos não fumantes, ($40,0 \pm 21,6$ ms vs. $50,8 \pm 23,1$ ms; $p = 0,014$), assim como a

1. Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista – Unesp – Presidente Prudente (SP) Brasil.

média de SD1 ($17,5 \pm 15,9$ ms vs. $26,7 \pm 22,1$ ms; $p = 0,041$) e de SD2 ($50,1 \pm 28,6$ ms vs. $66,5 \pm 27,6$ ms; $p = 0,007$), ao passo que a média do índice de baixa frequência foi maior nos fumantes ($68,2 \pm 15,4$

vs. $61,3 \pm 17,6$; $p = 0,039$) assim como a média do número de minutos por dia realizando AF leve ($3.998,7 \pm 905,2$ vs. $3.645,0 \pm 850,1$; $p = 0,047$). Não foram encontradas diferenças significativas entre fumantes

Tabela 1. Relação entre modulação autonômica cardíaca e tabagismo ajustada para diferentes intensidades de atividade física (N = 258).

Variáveis	Grupo		p
	Fumantes (n = 23) Média $\pm$ dp	Não fumantes (n = 235) Média $\pm$ dp	
Idade, anos	46,65 $\pm$ 14,99	41,96 $\pm$ 17,21	0,183
Peso, kg	76,14 $\pm$ 13,69	77,20 $\pm$ 16,10	0,747
Altura, cm	165,57 $\pm$ 8,04	165,59 $\pm$ 9,96	0,928
IMC, kg/m ²	27,12 $\pm$ 4,11	28,25 $\pm$ 5,35	0,348
Total de contagens por dia	34.862,60 $\pm$ 13.274,11	41.352,77 $\pm$ 3.617,27	0,583
	B	IC95%	p
RMSSD			
Modelo 1	-8,83	-20,33; 2,65	0,131
Modelo 2	-8,12	-19,69; 3,44	0,168
Modelo 3	-8,22	-19,81; 3,36	0,164
Modelo 4	-8,26	-19,88; 3,34	0,162
Modelo 5	-7,33	-18,77; 4,11	0,208
SDNN			
Modelo 1	-10,19	-18,96; -1,95	0,025
Modelo 2	-9,91	-18,83; -0,98	0,030
Modelo 3	-9,94	-18,89; -0,99	0,030
Modelo 4	-9,93	-18,89; -0,96	0,030
Modelo 5	-9,18	-18,00; -0,36	0,041
Baixa frequência			
Modelo 1	5,59	-1,26; 12,45	0,109
Modelo 2	4,93	1,95; 11,81	0,149
Modelo 3	5,04	-1,84; 11,92	0,151
Modelo 4	5,14	-1,71; 12,00	0,141
Modelo 5	5,06	-1,81; 11,94	0,149
Alta frequência			
Modelo 1	-4,53	-11,50; 2,43	0,201
Modelo 2	-3,84	-10,84; 3,11	0,280
Modelo 3	-3,97	-10,97; 3,01	0,264
Modelo 4	-4,07	-11,04; 2,88	0,250
Modelo 5	-3,98	-10,97; 3,00	0,263
SD1			
Modelo 1	-7,46	-16,17; 0,87	0,074
Modelo 2	-6,90	-15,46; 1,50	0,113
Modelo 3	-6,95	-15,53; 1,62	0,112
Modelo 4	-6,97	-15,57; 1,62	0,111
Modelo 5	-6,30	-14,78; 2,17	0,145
SD2			
Modelo 1	-13,49	-24,08; -2,90	0,013
Modelo 2	-13,72	-24,40; -3,05	0,012
Modelo 3	-13,73	-24,44; -3,02	0,012
Modelo 4	-13,70	-24,43; -2,97	0,012
Modelo 5	-12,86	-23,44; -2,27	0,017

RMSSD: *root mean square of successive differences* (raiz quadrada média de diferenças sucessivas); SDNN: *standard deviation of all normal-to-normal RR intervals* (desvio-padrão de todos os intervalos RR normal para normal); SD1: *Poincaré plot standard deviation perpendicular to the line of identity* (desvio-padrão perpendicular à linha de identidade do gráfico de Poincaré); e SD2: *Poincaré plot standard deviation along the line of identity* (desvio-padrão ao longo da linha de identidade do gráfico de Poincaré). Modelo 1: ajustado para sexo e idade; Modelo 2: Modelo 1 + ajuste para atividade física leve; Modelo 3: Modelo 2 + ajuste para atividade física moderada; Modelo 4: Modelo 3 + ajuste para atividade física vigorosa; e Modelo 5: Modelo 4 + ajuste para atividade física muito vigorosa.

e não fumantes quanto à média de idade, RMSSD, índice de alta frequência, AF moderada, AF vigorosa e AF muito vigorosa. Os fumantes relataram consumir em média $13,4 \pm 9,4$ cigarros/dia, a média do número de anos-maço foi de 0,66.

A Tabela 1 mostra que SDNN e SD2 apresentaram uma relação inversa com o tabagismo. No entanto, essa relação foi amenizada após a inserção da AF muito vigorosa no modelo estatístico (confirmando nossa hipótese inicial).

O principal achado do presente estudo foi que o tabagismo se correlacionou inversamente com a MAC, especialmente em relação aos índices que refletem a variabilidade global (SDNN e SD2). Após a inserção das diferentes intensidades de AF no modelo (relação entre tabagismo e MAC), constatamos que a AF muito vigorosa amenizou o efeito do tabagismo sobre a MAC.

Diferentes hipóteses podem explicar os achados do presente estudo. Um dos possíveis mecanismos é que AF vigorosa e AF muito vigorosa poderiam contribuir para o aumento do estresse de cisalhamento, promovendo a liberação de óxido nítrico e, consequentemente, o aumento da atividade parassimpática.⁽⁹⁾ Dada a forte relação entre angiotensina e a modulação simpática, que pode ser estimulada pela nicotina contida nos

cigarros.⁽¹⁰⁾ AF vigorosa também poderia diminuir os níveis de angiotensina II, melhorando a MAC.

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiro, não foram utilizados outros métodos de avaliação do status tabágico ao tabaco, tal como a quantidade de monóxido de carbono exalado. Além disso, o desenho transversal do estudo impediu a avaliação de relações causais. No entanto, o processo de amostragem aleatória e a medição objetiva da intensidade da AF com acelerômetro foram pontos fortes do presente estudo. No que diz respeito a aplicações práticas, nossos achados sugerem que fumantes que pratiquem AF mais vigorosa rotineiramente podem apresentar melhora da MAC.

Com base em nossos achados, a AF muito vigorosa ameniza mas não elimina a redução da MAC induzida pelo tabagismo em fumantes adultos. Enfatiza-se a importância de encorajar fumantes a realizar AF vigorosa para que se evitem diminuições da MAC.

APOIO FINANCEIRO

Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; Processo n. 2017/07231-9).

REFERÊNCIAS

1. Vanzella LM, Bernardo AFB, Carvalho TD, Vanderlei FM, Silva AKFD, Vanderlei LCM. Complexity of autonomic nervous system function in individuals with COPD. *J Bras Pneumol*. 2018;44(1):24-30. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000086>
2. Koopman JJ, van Bodegom D, Maan AC, Li Z, Ziem JB, Westendorp RG, et al. Heart rate variability, but not heart rate, is associated with handgrip strength and mortality in older Africans at very low cardiovascular risk: A population-based study. *Int J Cardiol*. 2015;187:559-561. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.383>
3. Karakaya O, Barutcu I, Kaya D, Esen AM, Saglam M, Melek M, et al. Acute effect of cigarette smoking on heart rate variability. *Angiology*. 2007;58(5):620-624. <https://doi.org/10.1177/0003319706294555>
4. Tebar WR, Ritti-Dias RM, Mota J, Farah BQ, Saraiva BTC, Damato TMM, et al. Relationship between domains of physical activity and cardiac autonomic modulation in adults: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2020;10(1):15510. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72663-7>
5. May R, McBerty V, Zaky A, Gianotti M. Vigorous physical activity predicts higher heart rate variability among younger adults. *J Physiol Anthropol*. 2017;36(1):24. <https://doi.org/10.1186/s40101-017-0140-z>
6. Tebar WR, Ritti-Dias RM, Saraiva BTC, Gil FCS, Delfino LD, Damato TMM, et al. The relationship between physical activity intensity and domains with cardiac autonomic modulation in adults: An observational protocol study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(41):e17400. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017400>
7. Catai AM, Pastre CM, Godoy MF, Silva ED, Takahashi ACM, Vanderlei LCM. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Braz J Phys Ther*. 2020;24(2):91-102. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2019.02.006>
8. Sasaki JE, John D, Freedson PS. Validation and comparison of ActiGraph activity monitors. *J Sci Med Sport*. 2011;14(5):411-416. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2011.04.003>
9. Zanesco A, Antunes E. Effects of exercise training on the cardiovascular system: pharmacological approaches. *Pharmacol Ther*. 2007;114(3):307-317. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.03.010>
10. Lo WC, Dubey NK, Tsai FC, Lu JH, Peng BY, Chiang PC, et al. Amelioration of Nicotine-Induced Osteoarthritis by Platelet-Derived Biomaterials Through Modulating IGF-1/AKT/IRS-1 Signaling Axis. *Cell Transplant*. 2020;29:963689720947348. <https://doi.org/10.1177/0963689720947348>



Equações lineares para valores de referência para volumes pulmonares por pletismografia em uma amostra brasileira de adultos de etnia branca

Thamine Lessa¹, Carlos Alberto de Castro Pereira², Maria Raquel Soares²

AO EDITOR,

Os valores de referência para a função pulmonar mostram diferenças entre os diversos autores, geralmente influenciadas por variações da técnica utilizada no exame, na seleção e no tamanho da amostra, além do modelo estatístico. Em 2019, publicamos equações de referência para volumes pulmonares por pletismografia em uma amostra multicêntrica brasileira de 244 voluntários adultos brancos, nunca fumantes.⁽¹⁾ Na metodologia, para a derivação dos valores previstos e limites foram utilizadas regressões quantílicas, à semelhança do que foi feito em outro estudo na Alemanha, que também derivou valores previstos para volumes pulmonares e resistência das vias aéreas.⁽²⁾ Para garantir a facilidade de cálculos e limites, apresentamos aqui as equações derivadas por regressões lineares.

Os critérios de inclusão utilizados no estudo foram: idade acima de 20 anos para o sexo feminino e de 25 anos para o sexo masculino; IMC entre 18 e 30 kg/m²; ausência de sintomas respiratórios significativos, doenças respiratórias atuais ou pregressas, doenças cardíacas, cirurgia torácica prévia e exposição ocupacional relevante; nunca fumantes; e cor de pele autodeclarada como branca pelo indivíduo e confirmada pelos observadores. Os exames foram realizados por técnicos ou médicos certificados em função pulmonar pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia utilizando um mesmo tipo de equipamento (Vmax Encore 22; SensorMedics, Yorba Linda, CA, EUA).

Regressões quantílicas foram empregadas para a derivação dos valores de referência no estudo original,⁽¹⁾ e regressões lineares foram usadas na presente reavaliação. A mesma amostra de adultos brancos foi avaliada (122 homens e 122 mulheres).

As análises estatísticas foram realizadas com a utilização dos pacotes estatísticos Stata, versão 12 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA) e IBM SPSS Statistics, versão 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Os valores das medianas obtidos pelas regressões quantílicas e as médias obtidas pelas regressões lineares foram comparadas entre si na presente amostra. As médias obtidas pelas regressões lineares no estudo atual foram comparadas com os valores médios derivados por Neder et al.⁽³⁾ e Crapo et al.⁽⁴⁾ Testes t pareados foram utilizados nas comparações. Valores de $p < 0,005$ foram considerados significantes.

As equações lineares e os limites obtidos são mostrados na Tabela 1. Quando a mediana da CPT foi comparada pela regressão quantílica e pelo valor médio esperado pela regressão linear, os valores encontrados foram de 6,71 L e 6,61 L no sexo masculino, respectivamente, e de 4,78 L e 4,88 L no sexo feminino. Quando a mediana para o VR foi comparada pela regressão quantílica e pelo valor médio calculado pela regressão linear, os valores encontrados foram de 4,78 L e 4,88 L, respectivamente, no sexo masculino e de 1,59 L para ambas as equações no sexo feminino.

As diferenças com as equações publicadas incluídas no estudo anterior⁽¹⁾ se mantiveram inalteradas. No sexo masculino, para CV e CPT, as diferenças das médias dos valores previstos de acordo com Neder et al.⁽³⁾ (linear) com as atuais foram de 0,51 L e 0,58 L, respectivamente ($p < 0,001$ para ambas). Para o sexo feminino, essas diferenças foram de 0,35 L para CV e de 0,20 L para a CPT ($p < 0,001$ para ambas).

As diferenças com os valores previstos de Crapo et al.⁽⁴⁾ foram irrelevantes. Entretanto, os limites de referência para a CPT são mais sensíveis pela equação atual, já que o erro-padrão de estimativa (EPE) é menor pela equação atual. No sexo masculino, o EPE para a CPT na equação de Crapo et al.⁽⁴⁾ foi de 0,79 L e de 0,61 L na equação atual. Dessa forma, uma CPT reduzida ou elevada será detectada com maior sensibilidade pela equação atual. No sexo feminino, o EPE para a CPT foi de 0,54 L na equação de Crapo et al.⁽⁴⁾ e de 0,50 L pela equação atual.

As regressões quantílicas são muito empregadas para a análise de dados em populações não homogêneas e tornaram-se uma ferramenta útil para complementar a análise pela clássica regressão linear.⁽⁵⁾ O uso da mediana em vez da média é bem mais robusto em relação a valores discrepantes. Outra vantagem é que qualquer percentil pode ser estimado. Contudo, quando um investigador deseja usar regressões quantílicas para múltiplos percentis, as curvas podem se cruzar, resultando em distribuições inválidas; como exemplo, o percentil 95 pode ser menor que o percentil 90, o que é impossível. Existem métodos para estas correções, mas são muito complexos. Quando as condições para a aplicação de regressão linear são preenchidas, ela é preferível. Tal é o caso de nossa amostra, o que torna mais fácil a inserção dessas equações nos softwares utilizados nos equipamentos de função pulmonar, permitindo a sua utilização de forma mais ampla. Por este motivo, anexamos agora os valores

1. Laboratório de Função Pulmonar, Clínica AMO – Assistência Multidisciplinar em Oncologia, Salvador (BA) Brasil.

2. Laboratório de Função Pulmonar, Centro Diagnóstico Brasil, São Paulo (SP) Brasil.

Tabela 1. Valores de referência por equações lineares e limites para os volumes pulmonares em homens e mulheres de etnia branca na população brasileira. Sugere-se usar valores previstos para VR e capacidade residual funcional sem o peso. Os limites são calculados multiplicando-se o erro-padrão da estimativa ou erro residual por 1,645 para variáveis de interesse unicaudais e por 1,96 para as variáveis de interesse bicaudais.

Equação linear	Coeficiente estatura		Coeficiente idade		Coeficiente peso		Constante		R ²		Erro-padrão de estimativa	
	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M
CPT (L)	0,057	0,081	–	–	–	–	–4,205	–7,404	0,38	0,48	0,50	0,61
CV (L)	0,038	0,064	–0,016	–0,02	–	–	–1,967	–5,422	0,61	0,69	0,38	0,45
VR (L)	0,021	0,014	0,017	0,018	–	–	–2,60	–1,273	0,32	0,32	0,38	0,41
VR/CPT, %	–	–	0,345	0,305	–	–	15,58	14,723	0,50	0,53	6,1	4,7
CRF com peso	0,048	0,066	0,012	0,011	–0,018	–0,025	–4,695	–6,623	0,24	0,29	0,43	0,54
CRF sem peso	0,034	0,041	0,009	0,009	–	–	–3,381	–4,123	0,17	0,18	0,45	0,58
VR com peso	0,020	0,049	–0,006	–0,007	–0,010	–0,026	–1,462	–4,775	0,30	0,32	0,31	0,50
VR sem peso	0,012	0,023	–0,007	–0,01	–	–	–0,693	–2,16	0,26	0,18	0,32	0,55
CI (L)	0,014	0,018	–0,009	–0,011	0,013	0,020	–0,223	0,986	0,44	0,48	0,32	0,42
CI/CPT, %	–0,314	–0,360	–0,220	–0,161	0,510	0,354	89,94	91,58	0,27	0,30	6,0	5,8

F: feminino; M: masculino; CRF: capacidade residual funcional; e CI: capacidade inspiratória. ^aSexo feminino: idade: 21-92 anos; estatura: 140-174 cm; IMC = 18,4-30,4 kg/m²; etnia branca (n = 122). ^bSexo masculino: idade: 25-88 anos; estatura: 156-189 cm; IMC = 19,7-30,1 kg/m²; etnia branca (n = 122).

por regressões lineares e seus limites, pelo cálculo das médias previstas e pelo EPE.

Quando os valores médios foram comparados aos obtidos pelas regressões quantílicas, as diferenças foram pequenas em relação às equações lineares. A comparação com os valores sugeridos por Neder et al.⁽³⁾ mostrou que os valores atuais continuam significativamente menores. Já os valores obtidos por Crapo et al.⁽⁴⁾ foram semelhantes; entretanto, a

dispersão dos valores pela equação de Crapo et al.⁽⁴⁾ é maior para a CPT, reduzindo a sensibilidade para a detecção de distúrbio restritivo e hiperinsuflação leve.

Em conclusão, os valores de referência para os volumes pulmonares foram recalculados por regressões lineares em uma amostra da população brasileira. Embora sejam similares aos valores obtidos por regressões quantílicas, sua maior simplicidade poderá permitir maior amplitude de uso.

REFERÊNCIAS

1. 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>
2. Koch B, Friedrich N, Völzke H, Jörres RA, Felix SB, Ewert R, et al. Static lung volumes and airway resistance reference values in healthy adults. *Respirology.* 2013;18(1):170-178. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02268.x>
3. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):703-717. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600006>
4. Crapo RO, Morris AH, Clayton PD, Nixon CR. Lung volumes in healthy nonsmoking adults. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1982;18(3):419-425.
5. Koenker R. *Quantile Regression.* Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 146-147.



Padrão migratório de infiltrado pulmonar em paciente com COVID-19 e linfoma

Alfredo N C Santana^{1,2}, Felipe X Melo^{2,3}, Flavia D Xavier^{3,4},
Veronica M Amado³

AO EDITOR,

A COVID-19 tornou-se uma pandemia e um grande desafio aos profissionais de saúde, ao sistema de saúde e à própria população. A maioria dos pacientes apresenta a forma leve da doença, com sintomas gripais autolimitados. No entanto, aproximadamente 20% dos pacientes apresentarão formas moderadas ou graves da doença, caracterizadas por pneumonia. Além disso, 5% dos casos podem evoluir para insuficiência respiratória grave, habitualmente na segunda semana de sintomas.⁽¹⁾ Os achados tomográficos caracterizam-se pela presença de padrão em vidro fosco periférico/bilateral ou padrão em vidro fosco multifocal/arredondado, podendo ou não estar associado com consolidação ou pavimentação em mosaico.⁽²⁾ Entretanto, outros achados tomográficos podem estar presentes na COVID-19, como o sinal do halo invertido, o sinal do alvo e, finalmente, achados de embolia pulmonar.⁽³⁻⁶⁾ Pelo que sabemos, este é o segundo relato na literatura internacional de um caso de paciente com COVID-19 com padrão de infiltrado pulmonar migratório, compatível com pneumonia em organização (PO), que apresentou boa e rápida resposta ao tratamento com corticoide.⁽⁷⁾

Paciente do sexo feminino, 47 anos de idade e com diagnóstico de linfoma folicular foi reavaliada no 33º dia de sintomas relacionados à COVID-19. Apresentava RT-PCR positivo para COVID-19 e relatava uma piora lenta e progressiva da dispneia. Necessitava de oxigênio suplementar a 2 L/min para reverter a hipoxemia. Exames laboratoriais apresentavam contagem de linfócitos de 1.040 células/mm³, nível de dímero D de 6.106 ng/mL, galactomanana sérica negativa, PCR em tempo real (sérico) para citomegalovírus negativa, procalcitonina normal, nível de proteína C reativa de 15 mg/dL (normal até 0,5 mg/dL) e lactato normal. A revisão das TC de tórax evidenciou padrão migratório de infiltrado pulmonar sem sinais de tromboembolismo pulmonar (Figura 1). Considerando-se o tempo prolongado de evolução clínica e as características das imagens tomográficas, a hipótese de PO foi feita, sendo iniciado o uso de metilprednisolona, 80 mg/dia. Após 7 dias, a paciente apresentava importante melhora, com nível de proteína C reativa de 1,3 mg/dL e SpO₂ de 95% em ar ambiente, recebendo alta hospitalar. Após 92 dias do início de sintomas da COVID-19, uma nova TC de tórax demonstrou resolução do infiltrado pulmonar, e a paciente apresentava SpO₂ de 97% em ar ambiente e nível de proteína C reativa de 1,0 mg/dL. Utilizou prednisona em doses decrescentes, que foi suspensa depois de três meses de corticoterapia. Finalmente, após cinco meses do início do quadro de COVID-19, a paciente continuava

assintomática, com SpO₂ de 97% em ar ambiente e nível de proteína C reativa de 0,1 mg/dL.

O presente caso acrescenta importantes dados à literatura internacional sobre COVID-19. Assim, sugerimos que a COVID-19 faça parte do diagnóstico diferencial de infiltrado pulmonar migratório, além dos já conhecidos, como PO criptogênica, PO secundária a drogas (como amiodarona, bleomicina, ciclofosfamida, mesalazina, anticonvulsivantes e cocaína), PO secundária a doenças reumatológicas, leucemia, linfoma, radioterapia, entre outros, ou pneumonia eosinofílica.⁽⁸⁾

Vale lembrar que na época em que a paciente foi avaliada o uso de corticoides não era terapia-padrão em pacientes com COVID-19 e hipoxemia.^(9,10) Além disso, havia o receio de que o uso de corticoides pudesse piorar o prognóstico da COVID-19 ao se considerar a literatura prévia relacionada a infecções por *Middle Eastern respiratory syndrome*, SARS e até influenza.⁽¹⁰⁾ Isso enfatiza o desafio na decisão do uso de corticoides no presente caso. A evolução prolongada dos sintomas, com piora clínica mais tardia e associada ao padrão de infiltrado pulmonar migratório, contribuiu para a hipótese de PO secundária a um gatilho infeccioso (COVID-19), sendo tal hipótese corroborada pela exuberante resposta ao tratamento com corticoides. Além disso, a paciente em discussão apresentava outra possível causa de padrão tomográfico de infiltrado pulmonar migratório (similar a PO): o próprio linfoma. Entretanto, a paciente havia tratado um linfoma folicular grau 3A (com seis ciclos de rituximabe + ciclofosfamida + vincristina + prednisona), seguido de tratamento de manutenção com rituximabe aplicado a cada dois meses, encontrando-se em remissão completa segundo os achados em PET-TC após a 11ª dose de manutenção. Assim, a causa neoplásica parece ser menos provável ao se considerar a relação temporal entre a positividade do RT-PCR para SARS-CoV-2 e o quadro clínico e laboratorial de COVID-19, além da não recorrência do quadro após a suspensão do corticoide. Vale mencionar que, no caso previamente publicado de COVID-19 com infiltrado pulmonar migratório (compatível com PO), o paciente também tinha neoplasia hematológica (leucemia) e apresentou importante resposta com o uso de corticoide.⁽⁷⁾ Assim, os autores atribuíram a manifestação clínica e tomográfica de PO à COVID-19.⁽⁷⁾ Adicionalmente, nossa paciente apresentou leucemia mieloide crônica após o linfoma, com resposta ao tratamento.

Em conclusão, sugerimos que a COVID-19 seja investigada em casos de infiltrado pulmonar migratório, entrando assim no diagnóstico diferencial de PO e pneumonia eosinofílica.

1. Hospital Regional da Asa Norte, Escola Superior de Ciências da Saúde, Brasília (DF) Brasil.

2. Núcleo Avançado de Tórax, Hospital Sírio-Libanês, Brasília (DF) Brasil.

3. Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, Brasília (DF) Brasil.

4. Serviço de Hematologia, Hospital Sírio-Libanês, Brasília (DF) Brasil.

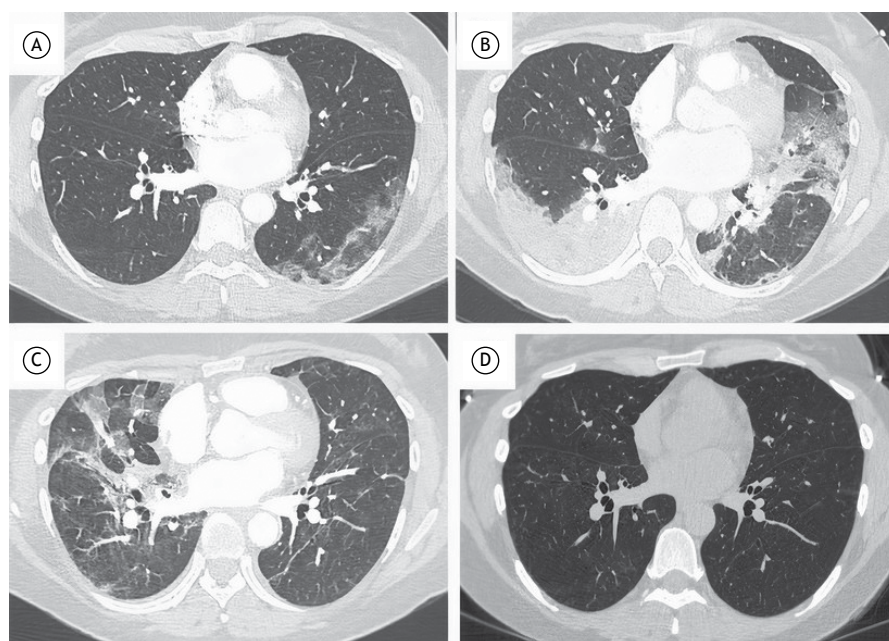


Figura 1. TCAR nos dias 14 (em A), 24 (em B) e 33 (em C) após o início de sintomas de COVID-19, apresentando progressivos infiltrados pulmonares migratórios, compatíveis com pneumonia em organização. Em D, TCAR demonstrando resolução do infiltrado pulmonar depois de 92 dias do início dos sintomas de COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
2. Simpson S, Kay FU, Abbata S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging*. 2020;35(4):219-227. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000524>
3. Martins RR, Santana VG, Souza DL, Reiaux JCF. New CT finding (the target sign) in three patients with COVID-19 pneumonia. *J Bras Pneumol*. 2020;46(6):e20200413. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200413>
4. Müller CIS, Müller NL. Chest CT target sign in a couple with COVID-19 pneumonia. *Radiol Bras*. 2020;53(4):252-254. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.0089>
5. Jasinowodolinski D, Filisbino MM, Baldi BG. COVID-19 pneumonia: a risk factor for pulmonary thromboembolism?. *J Bras Pneumol*. 2020;46(4):e20200168. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200168>
6. Farias LPG, Strabelli DG, Sawamura MVY. COVID-19 pneumonia and the reversed halo sign. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20200131. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200131>
7. John TM, Malek AE, Mulanovich VE, Adachi JA, Raad II, Hamilton AR, et al. Migratory Pulmonary Infiltrates in a Patient With COVID-19 Infection and the Role of Corticosteroids. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(9):2038-2040. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.023>
8. Cordier JF. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2000;21(2):135-146. <https://doi.org/10.1055/s-2000-9840>
9. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2021436. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
10. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2020 [cited 2020 Oct 1]. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>



Metástases calcificadas de teratoma

Luciana Volpon Soares Souza¹, Arthur Soares Souza Jr^{1,2}, Edson Marchiori³

Paciente de 37 anos de idade, sexo masculino, foi internado para acompanhamento oncológico. Havia sido submetido a orquiectomia via bolsa escrotal dois anos antes para ressecção de uma massa tumoral; o diagnóstico histopatológico foi uma combinação de tumor de células germinativas, componentes de teratoma e áreas de degeneração maligna. Na época, apresentava invasão vascular venosa com metástases nos linfonodos abdominais e nos pulmões (Figuras 1A e 1B). As metástases pulmonares não eram calcificadas. Foi submetido a tratamento paliativo com quimioterapia, que resultou em estabilização do tumor. Uma TC recente mostrou massas e nódulos em ambos os pulmões, predominantemente na base direita, contendo focos de calcificação (Figuras 1C e 1D). A biópsia do nódulo pulmonar foi compatível com teratoma metastático pós-puberal com transformação adenocarcinomatosa. Na

apresentação, o paciente encontrava-se estável e em uso de um novo esquema quimioterápico.

A transformação maligna de teratomas é rara, ocorrendo em apenas 3-6% dos tumores de células germinativas testiculares. Os tipos mais comuns de transformação maligna incluem sarcoma, carcinoma e tumor neuroectodérmico primitivo. Os teratomas com transformação maligna são geralmente metastáticos na apresentação, têm alta taxa de recorrência e são mais agressivos do que os teratomas sem transformação maligna. Os locais mais comuns de metástase são os linfonodos, o fígado e os pulmões. O tratamento dos teratomas com transformação maligna continua sendo um desafio. O tratamento padrão é a orquiectomia radical, com ou sem quimioterapia e/ou radioterapia.^(1,2)

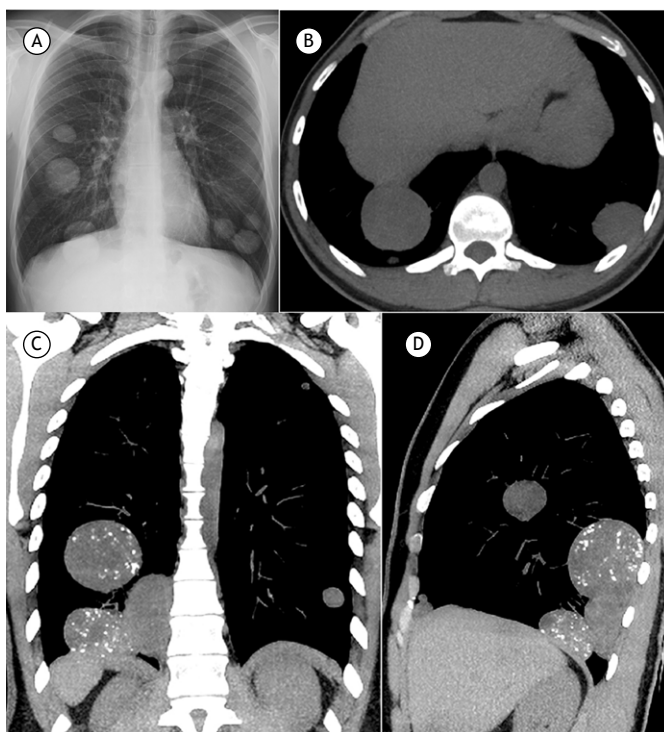


Figura 1. Radiografia de tórax (em A) e TC de tórax (em B) obtidas em outubro de 2017 mostrando múltiplos nódulos e massas não calcificadas em ambos os pulmões, predominantemente nas regiões inferiores. A TC de tórax realizada dois anos depois nos planos coronal (em C) e sagital (em D) demonstrou crescimento dos nódulos e massas, que continham focos de calcificação.

REFERÊNCIAS

1. Ibrahim DY, Sun H. Somatic Malignant Transformation of a Testicular Teratoma: A Case Report and an Unusual Presentation. *Case Rep Pathol.* 2019;2019:5273607. <https://doi.org/10.1155/2019/5273607>
2. Cabral FC, Krajewski KM, Rosenthal MH, Hirsch MS, Howard SA. Teratoma with malignant transformation: report of three cases and review of the literature. *Clin Imaging.* 2014;38(5):589-593. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2014.04.011>

1. Ultra X, São José do Rio Preto (SP) Brasil.

2. Faculdade de Medicina de Rio Preto, SP, Brazil. São José do Rio Preto (SP) Brasil.

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



No artigo "Transplante pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar familiar", com número de DOI <http://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20200032>, publicado no periódico Jornal Brasileiro de Pneumologia, 46(6):e20200032, 2020, no cabeçalho das páginas ímpares:

Onde se lia:

Vita E

Leia-se:

De Vita E

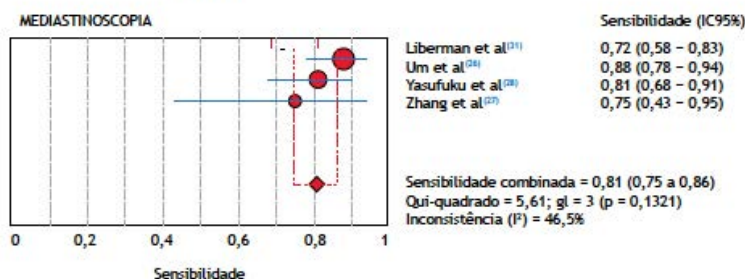
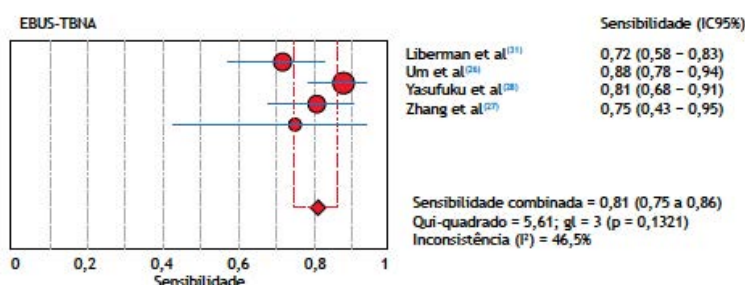


Artigo: EBUS-TBNA versus mediastinoscopia cirúrgica no estadiamento linfonodal mediastinal do câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente operável: revisão sistemática e meta-análise

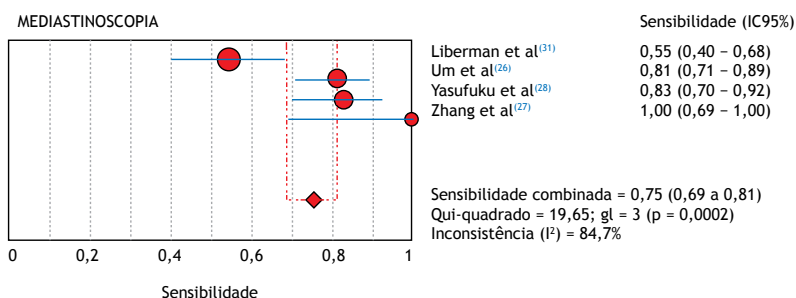
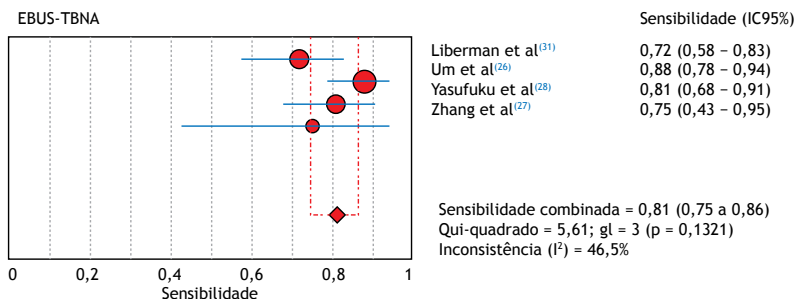
Publicação: J Bras Pneumol. 2020;46(6):e20190221

DOI: <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20190221>

Na página 6 da publicação original, na Figura 2, onde se lia:



Leia-se:





O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713, 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)

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, CEP: 57057-250- 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 CEP: 69020030- Manaus – AM
(92) 2101-2586, (92) 98120-4400
Email: aapctmanaus@gmail.com ms-fonseca@uol.com.br

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA - ACAPT

Presidente: Fábio José Fabrício de Barros Souza
Secretário: Roger Pirath Rodrigues
Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 - Saco Grande CEP: 88.032 - 005 - Florianópolis – SC
(48) 32310314
Email: 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 CEP: 59.020-300 - Natal – RN
(84) 99169.9973
Email: 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 CEP: 65.065-340 - São Luís – MA
(98) 32486379/21091295 - (98)999736600
Email: rrcosta2904@gmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: José Tadeu Colares Monteiro
Secretária: Lillian França dos Santos Monteiro Pereira
Endereço: Passagem Bolonha, 134, Bairro Nazaré CEP: 66053-060 - Belém – PA
(91)989346998
Email: spapnt@gmail.com | tadeucolares@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO PARANAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (APPT)

Presidente: Irinei Melek
Secretária: Roseni Teresinha Florêncio
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10º andar Batel CEP: 80240-000 - Curitiba – PR
(41) 3342-8889
Email: 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 CEP: 51030-360 - Recife – PE
(81)988817435 -
Email: pneumopernambuco@gmail.com adrianaavellozo@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Bráulio Dyego Martins Vieira
Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903, Nucleo de Cirurgia Torácica CEP: 64001-300- Teresina – PI
(86)32215068 - (86)999306664
Email: 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 CEP: 70.200-003 - Brasília – DF
(61) 3245-8001
Email: 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 CEP: 60160-230 - Fortaleza – CE
(85) 3092-0401/3264-9466
Email: assessoria@scpt.org.br ; amc@amc.med.br
Site: www.scpt.org.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Rosana Nunes de Abreu Franco
Secretária: Larissa Voss Sadigursky
Endereço: ABM - Rua Baependi, 162, Sala 03 - Terreo- Ondina CEP: 40170-070 - Salvador – BA
(71) 33326844
Email: 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 CEP: 29.055-280 - Vitória – ES
(27) 3345-0564 - (27)999826598
Email: rafaelcastromartins@gmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO - SPMT

Presidente: Clovis Botelho
Secretária: Wandoricy Silva Costa
Endereço: Av. Miguel Sutil, n 8000, Edf. Santa Rosa Tower, sala 602 – Vila Mariana CEP: 78040-790- Cuiabá – MT
(65) 996581548
Email: 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 CEP: 79020-300- Campo Grande - MS
(67)981628382 – (67)33274110
Email: 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 CEP: 22221-020 - Rio de Janeiro – RJ
(21) 3852-3677
Email: sopterj@sopterj.com.br
Site: www.sopterj.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 CEP: 90.610-001 - Porto Alegre – RS
(51) 3384-2889
Email: sptrs.secretaria@gmail.com
Site: www.sptrs.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 CEP: 74.120-130 - Goiânia – GO
(62)3251-1202 / (62) 3214-1010
Email: 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 CEP: 30.130-180 - Belo Horizonte – MG
(31) 3213-3197
Email: 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 CEP: 58042-040 – João Pessoa – PB
(83)38863700
Email: enedinapneumo@enedinapneumo.com

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Frederico Leon Arrabal Fernandes
Secretário: Rodrigo Abensur Athanazio
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83 - Vila Clementino CEP: 04.044-000 São Paulo – SP
(0800) 17 1618
Email: 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 CEP: 49050-370- Aracaju – SE
(79) 999814482
Email: edac@uol.com.br



INTERSTÍCIO2021

Curso Nacional de Doenças Intersticiais Pulmonares
Jornada Paulista de Doenças Intersticiais Pulmonares
ON-LINE

12e13 de março de 2021

Conferências | Aulas interativas | Foco na discussão de casos clínicos | COVID-19 e Doença Pulmonar Intersticial | Fibrose e COVID-19 | Pneumonite de Hipersensibilidade | Artrite Reumatoide DPI e neoplasia e muito mais.

Programa completo e inscrições: www.sbpt.org.br/intersticio2021



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Jornal Brasileiro de Pneumologia

Novo Fator de Impacto



www.jornaldepneumologia.com.br

