



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 47, Número 2
março | abril
2021

Volume 47, Número 2
março | abril
2021

DESTAQUE

**Série tuberculose
e outras
micobacterioses**

**Telemedicina em UTI
durante a COVID-19**

**Mortalidade
associada à fibrose
cística no Brasil**

omnaris® ciclesonida

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

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



Indicado para
crianças acima de
6 anos e adultos

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

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

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

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



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 47, n. 2, março/abril 2021

EDITOR CHEFE

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

VICE-EDITORIA

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

EDITORES ASSOCIADOS

Alfredo Nicodemos da Cruz Santana - HRAN da Faculdade de Medicina da ESCS - Brasília - DF | **Área:** Doenças pulmonares intersticiaisBruno do Valle Pinheiro - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora - MG | **Área:** Terapia intensiva/Ventilação mecânicaDanilo Cortozi Berton - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Fisiologia respiratóriaDenise Rossato Silva - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Tuberculose/Outras infecções 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 respiratóriaGiovanni Battista Migliori - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate - Italy | **Área:** TuberculoseKlaus Irion - School of Biological Sciences, The University of Manchester - United Kingdom | **Área:** ImagemRicardo Basso Gazzana - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Circulação pulmonarMárcia Margaret Menezes Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC | **Área:** AsmaOtávio Tavares Ranzani - Barcelona Global Health Institute - ISGlobal, Barcelona - Espanha | **Área:** Epidemiologia/Tuberculose /Outras infecções respiratóriasPedro Rodrigues Genta - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** SonoRicardo Mingarini Terra - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Cirurgia torácica e broncoscopiaSimone Dal Corso - Universidade Nove de Julho, São Paulo - SP | **Área:** Fisioterapia respiratória/ExercícioUbiratan de Paula Santos - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Tabagismo/Doenças respiratórias ambientais e ocupacionaisZafeiris Louvaris - University Hospitals Leuven, Leuven - Belgium | **Área:** Fisiologia respiratória

CONSELHO EDITORIAL

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

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

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

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

Antonio Segorbe Luis - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal

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

Brent Winston - University of Calgary, Calgary - Canada

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ilma Aparecida Paschoal - Universidade de Campinas, Campinas - SP

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

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

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

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

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

José Dirceu Ribeiro - Universidade de Campinas, Campinas - SP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Paul Noble - Duke University, Durham, NC - USA

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

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

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

Renato Sotto Mayor - Hospital Santa Maria, Lisboa - Portugal

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

Rik Gosselink - University Hospitals Leuven - Bélgica

Robert Skomro - University of Saskatoon, Saskatoon - Canadá

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

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

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

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

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

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

Associação Brasileira
de Editores Científicos

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

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

ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS



INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL





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

Diretoria da SBPT (Biênio 2021-2022):

Presidente: 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. 2, março/abril 2021

EDITORIAL

Série Tuberculose 2021

Denise Rossato Silva, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Giovanni Battista Migliori

De volta ao rumo em direção para a eliminação da tuberculose: lições retiradas da pandemia de COVID-19

Isabel Furtado, Ana Aguiar, Raquel Duarte

Conquistas em relação à sobrevida de pacientes com fibrose cística no Brasil

Fernanda Maria Vendrusculo, Márcio Vinícius Fagundes Donadio, Leonardo Araújo Pinto

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Consolidação com dilatações brônquicas

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Análise ROC: uma aliada na pandemia

Jezreel Pantaleón García, Juliana Carvalho Ferreira, Cecilia Maria Patino

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISILOGIA RESPIRATÓRIA

É asma, DPOC ou ambas?

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

ARTIGO ORIGINAL

BRONQUIECTASIAS E FIBROSE CÍSTICA

Dessaturação induzida pelo exercício em pacientes com bronquiectasia não fibrocística: testes laboratoriais versus testes clínicos de campo

Cristiane Helga Yamane de Oliveira, Anderson José, Anderson Alves de Camargo, Maria Ignez Zanetti Feltrim, Rodrigo Abensur Athanazio, Samia Zahi Rached, Rafael Stelmalch, Simone Dal Corso

Tendências de mortalidade relacionada à fibrose cística no Brasil no período de 1999 a 2017: um estudo de causas múltiplas de morte

Augusto Hasiak Santo, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva-Filho

COVID-19

Implantação de telemedicina de terapia intensiva durante a pandemia de COVID-19

Bruno Rocha de Macedo, Marcos Vinícius Fernandes Garcia, Michelle Louvaes Garcia, Marcia Volpe, Mayson Laércio de Araújo Sousa, Talita Freitas Amaral, Marco Antônio Gutierrez, Antonio Pires Barbosa, Paula Gobi Scudeller, Pedro Caruso, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

IMAGEM

Diferenciação entre linfoma e sarcoidose em linfonodos mediastinais por RMN

Francisco de Souza Santos, Nupur Verma, Edson Marchiori, Guilherme Watter, Tássia M Medeiros, Tan-Lucien H Mohammed, Bruno Hochhegger

TUBERCULOSE E OUTRAS MICOBACTERIOSES

Tuberculose no Brasil: um país, múltiplas realidades

Andreza Oliveira Cortez, Angelita Cristine de Melo, Leonardo de Oliveira Neves, Karina Aparecida Resende, Paulo Camargos

Desempenho da quantificação de adenosina desaminase e determinação da relação lactato desidrogenase/adenosina desaminase para o diagnóstico de tuberculose pleural em crianças e adolescentes

Julia Lima Vieira, Luiza Foschiera, Isabel Cristina Schutz Ferreira, Valentina Coutinho Baldoto Gava Chakr



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 47, n. 2, março/abril 2021

Efeito da coexistência de câncer sólido extrapulmonar avançado na progressão da doença pulmonar por complexo *Mycobacterium avium*

Rei Inoue, Keisuke Watanabe, Yusuke Saigusa, Nobuyuki Hirama, Yu Hara, Nobuaki Kobayashi, Makoto Kudo, Takeshi Kaneko

Desempenho diagnóstico do teste Xpert MTB/RIF em amostras de LBA de pacientes com suspeita clínica de tuberculose pulmonar: experiência na atenção terciária em uma área com alta carga de tuberculose

Guilherme Machado Xavier de Brito, Thiago Thomaz Mafort, Marcelo Ribeiro-Alves, Larissa Vieira Tavares dos Reis, Janaína Leung, Robson Souza Leão, Rogério Rufino, Luciana Silva Rodrigues

COMUNICAÇÃO BREVE

Análise e comparação dos desfechos do tratamento de tuberculose na população em situação de rua e na população geral do Brasil

Andresa Cristine Estrella dos Santos, Camila Brunfentrinker, Larissa da Silva Pena, Suélen dos Santos Saraiva, Antonio Fernando Boing

ARTIGO ESPECIAL

Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Denise Rossato Silva, Marcelo Fouad Rabahi, Clemax Couto Sant'Anna, José Laerte Rodrigues da Silva-Junior, Domenico Capone, Sidney Bombarda, Silvana Spíndola de Miranda, Jorge Luiz da Rocha, Margareth Maria Pretti Dalcolmo, Mônica Flores Rick, Ana Paula Santos, Paulo de Tarso Roth Dalcin, Tatiana Senna Galvão, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello

ARTIGO DE REVISÃO

Tuberculose e COVID-19, o novo dueto maldito: quais as diferenças entre Brasil e Europa?

Denise Rossato Silva, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Lia D'Ambrosio, Rosella Centis, Margareth Pretti Dalcolmo, Giovanni Battista Migliori

CARTAS AO EDITOR

Associação do valor do limiar do ciclo do teste Xpert MTB/RIF com a baciloscopia de escarro em pacientes com tuberculose pulmonar

Gabriela Carpin Pagano, Giovana Rodrigues Pereira, Karen Gomes D'Ávila, Luciana Rott Monaiar, Denise Rossato Silva

Combate à tuberculose: de 1993 a 2035 durante a era da COVID-19

Ethel Leonor Maciel, Pedro Eduardo Almeida da Silva

Doença pulmonar e o sistema nervoso autônomo: um novo mecanismo fisiopatológico para a síndrome de Lady Windermere

Sandra Jungblut Schuh, Claudia Fontoura Dias, Gabriela Jungblut Schuh, Gisela Unis

Aneurisma de Rasmussen gigante

Mauro Terra Branco, Denise Fabri Engracia Mello, Ibrahim Nabil Abdel Fattah Ibrahim, Edson Marchiori, Marcus Vinicius Nascimento Valentin

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA

Atenuação em mosaico em paciente com pneumonia por COVID-19

Bruno Hochhegger, Juliane Mattos, Edson Marchiori

Bolas de polimetilmetacrilato: um achado inesperado e surpreendente durante uma autópsia

Eduardo Manuel Barata Coutinho, Rosa Henriques de Gouveia, João Emanuel Santos Pinheiro



Série Tuberculose 2021

Denise Rossato Silva¹, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello²,
Giovanni Battista Migliori^{3,4}

Este número do Jornal Brasileiro de Pneumologia (JBP) é dedicado ao Dia Mundial da Tuberculose, que é comemorado todos os anos no dia 24 de março. Em 2015, a tuberculose ultrapassou a infecção pelo HIV e se tornou a principal causa de morte por doenças infecciosas no mundo. Em 2019, foram notificados 73.864 novos casos de tuberculose no Brasil (incidência de 35,0 casos/100.000 habitantes). Em 2018, foram notificados 4.490 óbitos por tuberculose (2,2 óbitos/100.000 habitantes).⁽¹⁾ O artigo principal deste número do JBP é o novo consenso da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia sobre o diagnóstico da tuberculose, com base nas últimas recomendações sobre o assunto.⁽²⁾

Desde o início da pandemia de COVID-19, vários casos de coinfeção tuberculose/COVID-19 têm sido relatados, aumentando o já elevado potencial de morbidade e mortalidade de cada doença.⁽³⁻⁵⁾ Neste número do JBP, um artigo de revisão⁽⁶⁾ fornece uma visão geral dessa coinfeção, enfocando as diferenças entre o Brasil e a Europa.

No que se refere à epidemiologia da tuberculose no Brasil, este número contém um estudo ecológico⁽⁷⁾ no qual foram avaliados dados de prevalência e incidência da doença, bem como de mortalidade associada, nas diversas regiões do país. Os autores do estudo demonstraram que, embora todos esses indicadores tenham diminuído ligeiramente de 2006 a 2015, o Brasil não atingiu a meta dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio das Nações Unidas de reduzir a mortalidade por tuberculose em 50%. Os autores sugeriram que diferenças regionais foram responsáveis por essa falha e que isso deve ser levado em consideração no desenvolvimento de medidas de controle da tuberculose no país.

Neste mesmo número, encontram-se três artigos sobre o diagnóstico da tuberculose: um sobre a quantificação de adenosina desaminase para o diagnóstico de derrame pleural tuberculoso em crianças⁽⁸⁾ e dois relacionados ao teste Xpert MTB/RIF.^(9,10) Pagano et al.⁽⁹⁾ descreveram a associação entre os valores do *cycle threshold* (C_T , limiar de ciclo) do Xpert MTB/RIF e os achados de baciloscopia de escarro em pacientes com tuberculose pulmonar; o valor

de corte do C_T de 22,7 apresentou bom valor preditivo para positividade da baciloscopia, sendo esse o primeiro estudo no Brasil a avaliar a acurácia dos valores de C_T como medida da carga bacilar. Brito et al.⁽¹⁰⁾ demonstraram que, em amostras de LBA de pacientes com suspeita clínica de tuberculose pulmonar com resultado negativo para BAAR em amostras de escarro ou com baixa produção de escarro, o desempenho diagnóstico do Xpert MTB/RIF é superior ao da baciloscopia.

Este número contém também uma comunicação breve sobre o tratamento da tuberculose, na qual Santos et al.⁽¹¹⁾ analisam e comparam os desfechos do tratamento da tuberculose entre a população de rua e a população em geral no Brasil. Embora houvesse diferenças entre as regiões brasileiras, todos os indicadores foram piores na população de rua. As taxas de perda de seguimento e de mortalidade foram, respectivamente, 2,9 e 2,5 vezes maiores na população em situação de rua do que na população em geral. Além disso, a taxa de sucesso do tratamento foi aproximadamente 50% menor naquela população específica.

Em outro artigo, Inoue et al.⁽¹²⁾ descrevem os efeitos que o câncer sólido extrapulmonar avançado têm na progressão da doença pulmonar causada pelo complexo *Mycobacterium avium*. Os autores avaliaram retrospectivamente 286 pacientes e demonstraram que a mediana de tempo de progressão da doença pulmonar por complexo *M. avium* foi menor em pacientes com câncer sólido avançado coexistente. Além disso, embora indiretamente relacionadas a *Mycobacterium tuberculosis* e micobactérias não tuberculosas, uma carta ao editor relata um caso de aneurisma de Rasmussen gigante,⁽¹³⁾ e outra sugere uma nova teoria fisiopatológica para a síndrome de Lady Windermere.⁽¹⁴⁾

Em resumo, esta série de tuberculose apresenta vários artigos enfocando diversos aspectos da doença, destacando os desafios enfrentados no controle da tuberculose, especialmente durante a pandemia por COVID-19, e fornecendo uma visão abrangente de algumas das pesquisas mais recentes na área.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: the Ministry; [cited 2021 Feb 1]. Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2020. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas-1-.pdf>
2. Diagnosis of tuberculosis: a consensus document from the Brazilian Thoracic Association. J Bras Pneumol 2021;47(2):20210054.
3. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, Blanc FX, Borisov S, Alffenaar JW, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 coinfection: first cohort of 49 cases. Eur Respir J. 2020;56(1):2001398.

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Instituto de Doenças do Tórax – IDT – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

3. Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.

4. Blizard Institute, Queen Mary University of London, London, United Kingdom.

- <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>
4. Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, García-García JM, Goletti D, Gualano G, et al. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology*. 2020;26(4):233-240. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.002>
 5. Visca D, Ong CWM, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Chen B, et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*. 2021;27(2):151-165. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012>
 6. Silva DR, Mello FCQ, D'Ambrosio L, Centis R, Dalcolmo MP, Migliori GB. Tuberculosis and COVID-19, the new cursed duet: what differs between Brazil and Europe? *J Bras Pneumol*. 2021;47(2):20210044.
 7. Cortez AO, Melo AC, Neves LO, Resende KA, Camargos P. Tuberculosis in Brazil: one country, multiple realities. *J Bras Pneumol*. 2021;47(2):e20200119.
 8. Vieira JL, Foschiera L, Ferreira ICS, Chakr VCBG. Performance of the quantification of adenosine deaminase, versus other tests performed in pleural fluid samples, for the diagnosis of tuberculous pleural effusion in children and adolescents. *J Bras Pneumol*. 2021;47(2):20200558.
 9. Pagano GC, Pereira GR, D'Ávila KG, Monaiar LR, Silva DR. Association between Xpert MTB/RIF cycle threshold values and sputum smear microscopy in patients with pulmonary tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2021;47(2):e20200549.
 10. Brito GMX, Mafort TT, Ribeiro-Alves M, Reis LVT, Leung J, Leão RS, et al. Diagnostic performance of GeneXpert MTB/RIF in BAL fluid samples of patients with clinical suspicion of pulmonary tuberculosis and negative AFB or scarce sputum: a tertiary care experience in a high-tuberculosis-burden area. *J Bras Pneumol*. 2021;47(2):20200581.
 11. Santos ACE, Brunfentrinker C, Pena LS, Saraiva SS, Boing AF. Analysis and comparison of tuberculosis treatment outcomes in the homeless population and in the general population of Brazil. *J Bras Pneumol*. 2021;47(2):e20200178.
 12. Inoue R, Watanabe K, Saigusa Y, Hiram N, Hara Y, Kobayashi N, et al. Effect of coexisting advanced extrapulmonary solid cancer on progression of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *J Bras Pneumol* 2021;47(2):20200520.
 13. Branco MT, Mello DFE, Ibrahim INAF, Marchiori E, Valentin MVN. Giant Rasmussen's aneurysm. *J Bras Pneumol*. 2021;47(2):20200648.
 14. Schuh SJ, Dias CF, Schuh GJ, Unis G. Pulmonary disease and the autonomic nervous system: a new pathophysiological mechanism for Lady Windermere syndrome. *J Bras Pneumol*. 2021;47(2):20200529.



De volta ao rumo em direção para a eliminação da tuberculose: lições retiradas da pandemia de COVID-19

Isabel Furtado¹, Ana Aguiar², Raquel Duarte^{2,3,4,5}

Desde o início de 2020, a atenção do mundo focou-se na pandemia de COVID-19, e a comunidade médica e científica uniu-se para combatê-la. No entanto, embora tenha sido necessário, esse desvio de atenção teve impacto em todas as áreas da saúde. Estima-se que o efeito da COVID-19 nos serviços de tuberculose seja global e dramático. Testemunhámos a nível mundial a realocação de profissionais da saúde para combater a pandemia de COVID-19; o encerramento de muitos ambulatorios e laboratórios de tuberculose; a escassez de reagentes laboratoriais para o diagnóstico de tuberculose e até mesmo a escassez de medicamentos antituberculosos.⁽¹⁾ Esta escassez de recursos, provavelmente causada pelo impacto económico da pandemia e por orçamentos nacionais reduzidos, veio também afetar os programas de saúde pública de rotina.⁽²⁾ Na China, todas estas mudanças levaram a uma redução significativa da notificação de casos de tuberculose em comparação com os três anos anteriores.⁽¹⁾ Num estudo que incluía 37 centros de tuberculose do mundo inteiro, a *Global Tuberculosis Network* (Rede Global de Tuberculose) comparou o primeiro trimestre de 2019 com o de 2020 e concluiu que houve redução do número de novos casos de tuberculose ativa e latente, assim como do número de consultas ambulatoriais de doentes com tuberculose ativa ou latente.⁽³⁾ O significado exato desta diminuição ainda está por determinar. Houve efetivamente uma diminuição dos casos de tuberculose? Ou trata-se do resultado da interrupção e da falta de acesso aos serviços de tuberculose?⁽¹⁾

Surgiram algumas questões a respeito da coinfeção tuberculose/COVID-19⁽⁴⁻⁶⁾: 1) A COVID-19 pode aumentar o risco de tuberculose ativa em pacientes previamente expostos ao *Mycobacterium tuberculosis*?; 2) A COVID-19 aumenta o risco de morte por tuberculose?; 3) Os imunossuppressores usados no tratamento da COVID-19 aumentam o risco de reativação da tuberculose?; 4) Doentes com sequelas de tuberculose apresentam maior risco de contrair COVID-19?; 5) A fibrose pulmonar decorrente da COVID-19 dificulta o tratamento da tuberculose? Como a COVID-19 é uma doença recente, a evidência científica ainda é escassa, e é provável que tenhamos de esperar anos até que estas perguntas sejam respondidas.

Silva et al.⁽⁷⁾ apresentam-nos uma excelente revisão sobre o assunto, abordando a maioria das questões

não respondidas a respeito da combinação tuberculose/COVID-19. Além disso, e talvez mais importante, os autores refletem sobre como podemos adaptar e integrar os programas existentes para reduzir o impacto da COVID-19 e retomar o combate à tuberculose.⁽⁷⁾ Sugerem que algumas das ferramentas usadas há anos no combate à tuberculose, tais como máscaras, distanciamento físico e diagnóstico molecular, são agora úteis no combate à COVID-19. No entanto, novas estratégias criadas para combater a COVID-19 também podem ser adaptadas e direcionadas para o combate à tuberculose: o reaproveitamento dos sistemas geoespaciais de rastreio recém-criados para localizar contactos de tuberculose, o uso de sistemas virtuais para garantir a adesão ao tratamento e o redirecionamento do apoio financeiro a doentes com COVID-19 para pacientes com tuberculose, dando prioridade àqueles que vivem na pobreza.⁽⁷⁾

É possível tentar modificar a nossa prática habitual para minimizar o impacto da pandemia de COVID-19 na tuberculose. A nível mundial, há um número significativo de bons exemplos sobre como manter o padrão de tratamento no combate à tuberculose.^(2,8-11) Em primeiro lugar, é importante manter a educação sobre tuberculose, tanto para a população como para os profissionais de saúde. Conferências virtuais, seminários, *workshops* e consciencialização da comunidade devem ser incentivadas.^(2,8) No que respeita à disponibilidade de serviços, por exemplo, a África do Sul estabeleceu um modelo de rastreio a nível comunitário e com foco na vizinhança, garantindo não apenas a educação sobre tuberculose, mas também a recolha de expectoração e o rastreio da doença.⁽¹²⁾ Quanto ao tratamento e ao apoio aos doentes, várias mudanças simples podem ser feitas: redução do número de visitas às clínicas,^(8,9) substituição de esquemas injetáveis por orais para tuberculose resistente,⁽⁹⁾ fornecimento de uma quantidade adequada de medicamentos antituberculosos aos doentes para armazenamento seguro em casa⁽²⁾ e uso de tecnologias de assistência virtual e digital à saúde para apoio à adesão, início precoce do tratamento, monitorização remota de doentes com tuberculose, aconselhamento e acompanhamento.^(2,8) Por fim, a respeito do controlo de infeção, deve-se incentivar o uso de máscaras cirúrgicas tanto para doentes e visitantes como para profissionais de saúde,^(8,10,11) a higienização das mãos^(8,10,11) e também ambientes com sistemas germicidas ultravioleta.⁽¹⁰⁾

1. Serviço de Infeciologia, Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal.

2. EPIUnit, Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

3. Unidade de Investigação Clínica da Administração Regional de Saúde Norte, Porto, Portugal.

4. Departamento de Ciências de Saúde Pública, Ciências Forenses e Educação Médica, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

5. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal.

Não há dúvida de que a pandemia de COVID-19 nos trouxe um enorme desafio em todos os níveis e tem pesado muito sobre a mortalidade global. No entanto, o impacto da COVID-19 não se limita à doença em si, e não nos devemos esquecer de que as interrupções causadas pela COVID-19 podem matar milhões de outras pessoas.

A tuberculose continua a ser uma doença de alta prevalência em todo o mundo e, até abril de 2020, era responsável pelo maior número de mortes por dia em todo o mundo. Portanto, agora é importante identificar os malefícios, redefinir as estratégias e retomar o caminho em direção à eliminação da tuberculose.

REFERÊNCIAS

1. Fei H, Yinyin X, Hui C, Ni W, Xin D, Wei C, et al. The impact of the COVID-19 epidemic on tuberculosis control in China. *Lancet Reg Health Western Pacific*. 2020;3:100032. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2020.100032>
2. Alene KA, Wangdi K, Clements ACA. Impact of the COVID-19 Pandemic on Tuberculosis Control: An Overview. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(3):123. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5030123>
3. Migliori GB, Thong PM, Akkerman O, Alffenaar JW, Álvarez-Navascués F, Assao-Neino MM, et al. Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services, January-April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(11):2709-2712. <https://doi.org/10.3201/eid2611.203163>
4. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO c2021 [updated 2021 Mar 01; cited 2021 Mar 01]. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard 2021. Available from: https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCQiAvvKBBhCXARIsACTePW8rolBbEJ0_37ljR0rY1OeWnBWR3_7sU8ucMd4_TdyoJcWqVWYfsSlaAioNEALw_vcB
5. Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, García-García JM, Goletti D, Gualano G, et al. Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology*. 2020;26(4):233-240. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.002>
6. Tamuzi JL, Ayele BT, Shumba CS, Adetokunboh OO, Uwimana-Nicol J, Haile ZT, et al. Implications of COVID-19 in high burden countries for HIV/TB: A systematic review of evidence. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):744. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05450-4>
7. Silva DR, Mello FCQ, D'Ambrosio L, Dalcomi MP, Migliori GB. Tuberculosis and COVID-19, the new cursed duet: what differs between Brazil and Europe? *J Bras Pneumol*. 2021;47(2):20210044. Forthcoming 2021.
8. Aguiar A, Furtado I, Sousa M, Pinto M, Duarte R. Changes to TB care in an outpatient centre during the COVID-19 pandemic. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(2):163b-166. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0872>
9. Meneguim AC, Rebello L, Das M, Ravi S, Mathur T, Mankar S, et al. Adapting TB services during the COVID-19 pandemic in Mumbai, India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(10):1119-1121. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0537>
10. Shen X, Sha W, Yang C, Pan Q, Cohen T, Cheng S, et al. Continuity of TB services during the COVID-19 pandemic in China. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(1):81-83. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0632>
11. Duarte R, Aguiar A, Pinto M, Furtado I, Tiberi S, Lönnroth K, et al. Different disease, same challenges: Social determinants of tuberculosis and COVID-19 [published online ahead of print, 2021 Feb 19]. *Pulmonology*. 2021;S2531-0437(21)00048-9. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.02.002>
12. Zokufa N, Lebelo D, Hacking L, Tabo P, Runeyi N, Malabi SB, et al. Community-based TB testing as an essential part of TB recovery plans in the COVID-19 era. [published online ahead of print, 2021 Feb 16]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.21.0077>



Conquistas em relação à sobrevida de pacientes com fibrose cística no Brasil

Fernanda Maria Vendrusculo¹, Márcio Vinícius Fagundes Donadio¹,
Leonardo Araújo Pinto¹

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, crônica e progressiva, caracterizada pelo comprometimento multissistêmico.⁽¹⁾ A doença é causada por mutações genéticas no braço longo do cromossomo 7, que codifica a proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR, reguladora da condutância transmembrana na fibrose cística), criando um canal de cloreto na superfície da célula epitelial que permite o cotransporte de sódio e cloreto junto com água através da membrana celular.⁽²⁾ No Brasil, estima-se que a incidência seja de 1:7.576 nascidos vivos, porém apresenta diferenças regionais, com valores mais elevados nas regiões Sul e Sudeste.⁽³⁾ Segundo dados do Registro Brasileiro de FC, no ano de 2018, um total de 5.517 pacientes foram acompanhados nos centros de referência.⁽⁴⁾

Nas últimas décadas, diversos avanços no diagnóstico e tratamento da FC mudaram o cenário da doença, com aumento expressivo da expectativa de vida. De acordo com dados da *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*, a mediana da sobrevida nos EUA é de 46,2 anos,⁽⁵⁾ sendo que no Brasil essa estimativa é de 43,8 anos.⁽⁴⁾ Atualmente, todos os estados brasileiros dispõem de um programa de cobertura para a triagem neonatal da FC. Dessa forma, a idade ao diagnóstico tem diminuído ao longo dos anos, com uma mediana de 3,7 meses em 2018.⁽⁴⁾ Iniciar o tratamento precocemente em centros de referência especializados, compostos por uma equipe multidisciplinar, gera melhores resultados clínicos, impactando o prognóstico desses pacientes.⁽⁶⁾ De acordo com os dados do Grupo Brasileiro de Estudos de FC, existem mais de 50 centros de atendimento distribuídos em 22 estados brasileiros.⁽⁴⁾ Assim, os avanços no regime terapêutico, que incluem o controle das infecções pulmonares, o uso de mucolíticos, a reposição de enzimas pancreáticas, o uso de suplementos alimentares, a fisioterapia respiratória e a prática orientada de exercício físico, influenciam a sobrevida desses pacientes.⁽⁶⁾ Além disso, o desenvolvimento de novas drogas, como os moduladores da CFTR, também deve contribuir para o aumento na expectativa de vida dos pacientes, sendo possível, a partir dessas intervenções, atuar na causa molecular da doença. Até o momento, quatro moduladores da CFTR já foram desenvolvidos para o tratamento de pacientes portadores de mutações específicas.⁽⁷⁾ No entanto, esses medicamentos ainda não estão disponibilizados para a maior parte dos pacientes com FC no Brasil.

Embora a FC seja uma doença multissistêmica, a doença pulmonar representa a principal causa de morbidade e mortalidade desses pacientes. Um círculo vicioso de acúmulo de muco nas vias aéreas, inflamação

crônica e infecções recorrentes leva a danos epiteliais, remodelamento do tecido e deterioração progressiva da função pulmonar.⁽⁸⁾ Esses pacientes apresentam episódios de piora aguda dos sintomas respiratórios (exacerbação pulmonar), podendo necessitar o uso de antibióticos orais em eventos leves, mas podendo também ser hospitalizados para o uso de antibióticos intravenosos em muitos casos.⁽⁹⁾ As exacerbações frequentes influenciam negativamente o prognóstico e aceleram o declínio da função pulmonar, além de estarem associadas ao aumento da morbidade e mortalidade nesses pacientes.⁽¹⁰⁾ Com a evolução da doença e perda da função pulmonar, os pacientes em estágio avançado são encaminhados para transplante pulmonar. No entanto, a decisão de buscar o transplante envolve comparar a probabilidade de sobrevivência com e sem transplante, bem como avaliar o efeito da lista de espera e do transplante em si na qualidade de vida do paciente. De qualquer forma, a causa de óbito mais frequente nos pacientes com FC é a doença pulmonar.^(4,5,11) Segundo a *Cystic Fibrosis Foundation*,⁽⁵⁾ a taxa de mortalidade de pacientes com FC tem diminuído constantemente. Apesar de a mediana da idade de óbito ter aumentado (18,4 anos) nos últimos anos no Brasil,⁽⁴⁾ a idade ainda é menor em comparação à da dos EUA⁽⁵⁾ e da Europa,⁽¹¹⁾ onde essa mediana é de 32,4 e 29,0 anos, respectivamente.

No presente número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, o estudo de Santo et al.⁽¹²⁾ descreve as causas de morte e a mortalidade relacionadas à FC no Brasil, com base em dados provenientes de declarações de óbito. No período entre 1999 e 2017, foram identificadas 2.854 mortes relacionadas à FC, sendo que a FC foi a causa básica de morte em 83,5% das declarações de óbito. Além disso, os resultados mostram uma tendência contínua de aumento das taxas de mortalidade, com uma variação percentual anual significativa de 6,84% nos homens e de 7,50% nas mulheres, bem como um aumento concomitante da mediana da idade ao óbito, de 7,5 anos em 1999 para 56,5 anos em 2017. Os autores descreveram os resultados como contraintuitivos, considerando-se que os avanços no diagnóstico e tratamento da FC poderiam resultar em um aumento da idade ao óbito, mas não das taxas de mortalidade. No entanto, podemos considerar que o aumento nas taxas de mortalidade ao longo dos anos apresenta uma relação direta com o maior número de pacientes diagnosticados com FC devido à implementação e expansão da triagem neonatal no Brasil. Além disso, o dado mais relevante no estudo de Santo et al.⁽¹²⁾ foi o aumento expressivo na mediana de idade ao óbito dos pacientes, que deve estar relacionado aos avanços no diagnóstico e tratamento.

1. Centro Infant, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Dessa forma, é possível concluir que o cenário da FC no Brasil vem sofrendo diversas mudanças ao longo dos últimos anos, decorrentes de múltiplos fatores, que incluem avanços no diagnóstico e tratamento, assim como melhor estruturação e expansão de centros multidisciplinares de assistência, o que repercute

em um aumento expressivo da expectativa de vida dos pacientes. A perspectiva de ampliação do uso de novos fármacos aponta para uma melhora ainda mais relevante nas taxas de mortalidade, na expectativa de vida e nos marcadores de qualidade de vida dos pacientes com FC no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):918-951. <https://doi.org/10.1164/rccm.200304-505SO>
2. Sturm R. An advanced stochastic model for mucociliary particle clearance in cystic fibrosis lungs. *J Thorac Dis*. 2012;4(1):48-57. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2011.09.09>
3. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2008;7(1):15-22. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.03.006>
4. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) [homepage on the Internet]. c2021 [cited 2021 Mar 1]. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC). Relatório Anual de 2018. [Adobe Acrobat documento, 68p.]. 2018. Available from: http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2018.pdf
5. Cystic Fibrosis Foundation (CFF) [homepage on the Internet]. Bethesda: CFF; c2021 [cited 2021 Mar 1]. Patient Registry. Annual Data Report 2019. Available from: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2019-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
6. Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EDFA, Adde FV, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-245. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>
7. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol*. 2020;10:1662. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01662>
8. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2016;7:275. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00275>
9. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62(4):360-367. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.060889>
10. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):627-632. <https://doi.org/10.1164/rccm.200909-1421OC>
11. European Cystic Fibrosis Foundation (ECFS) [homepage on the Internet]. Denmark: ECFS; c2021 [cited 2021 Mar 1]. Patient Registry Annual Data Report 2018. [Adobe Acrobat document, 175p.]. Available from: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2018_v1.4.pdf
12. Santo AH, Silva-Filho LVRFD. Cystic fibrosis-related mortality trends in Brazil for the 1999-2017 period: a multiple-cause-of-death study. *J Bras Pneumol*. 2021;47(2):e20200166. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200166>



Consolidação com dilatações brônquicas

Edson Marchiori¹ , Bruno Hochhegger² , Gláucia Zanetti¹

Homem, 72 anos, ex-fumante apresentou tosse, dor torácica e dispneia. A TC de tórax identificou consolidação no lobo superior esquerdo com broncogramas aéreos e dilatações brônquicas (Figura 1).

A consolidação, um dos achados mais comuns da TC de tórax, é caracterizada pela presença de líquido (transudato, exsudato ou sangue), células ou outro material (gordura ou proteína) nos espaços aéreos em vez de gás. Pode ser hipodensa (indicativa de gordura), que geralmente é característica de pneumonia lipoídica, ou hiperdensa, como na microlitíase alveolar pulmonar, amiloidose parenquimatosa, pneumoconiose por talco, calcificação pulmonar metastática e toxicidade pulmonar induzida por amiodarona.⁽¹⁾ No entanto, a maioria das consolidações tem densidade de partes moles (semelhante à densidade do coração e fígado). É um achado muito inespecífico, relacionado com diversas doenças; o diagnóstico diferencial depende da correlação dos achados clínicos e laboratoriais. Em vários casos, o diagnóstico só é possível por meio de avaliação anatomopatológica. Os achados de imagem podem ajudar a restringir as possibilidades diagnósticas. Inicialmente, determinar se a consolidação é o único achado ou se há padrões associados pode auxiliar no diagnóstico diferencial. Além disso, a distribuição das lesões (lobar, segmentar ou predominantemente nas regiões corticais ou medulares) pode ser um parâmetro útil.

Um achado tomográfico característico, porém raramente reconhecido, é a dilatação brônquica em uma área

de consolidação. Esse padrão é um forte indício de linfoma pulmonar, especialmente de linfoma pulmonar do tecido linfóide associado às mucosas (MALT, do inglês *mucosa-associated lymphoid tissue*). O MALT subjacente ao epitélio do trato respiratório é denominado tecido linfóide associado aos brônquios (BALT, do inglês *bronchus-associated lymphoid tissue*). Embora os achados tomográficos de linfoma pulmonar sejam bem descritos, um broncograma aéreo dilatado dentro de áreas de consolidação é um padrão que nem sempre é reconhecido como contribuinte para esse diagnóstico.⁽²⁾ O principal diagnóstico diferencial é o de bronquiectasias pré-existentes intercaladas a consolidação. A dilatação brônquica observada no linfoma BALT e a observada nas bronquiectasias diferem em muitos aspectos. No linfoma BALT, a parede brônquica não é destruída e a dilatação é reversível após o tratamento do linfoma. A dilatação brônquica associada a linfomas é sempre circundada por uma consolidação ou massa (geralmente ausente na TC em casos de bronquiectasia) e não é acompanhada por produção de escarro. Por outro lado, a dilatação brônquica associada a bronquiectasias é irreversível em virtude da destruição das paredes brônquicas e é frequentemente associada a tosse produtiva. Assim, a presença de dilatação brônquica dentro de áreas de consolidação parece ser um achado tomográfico suficientemente específico para aventar a possibilidade diagnóstica de linfoma pulmonar.⁽²⁾ Em nosso paciente, o diagnóstico final, feito por meio de biópsia pulmonar, foi linfoma BALT.

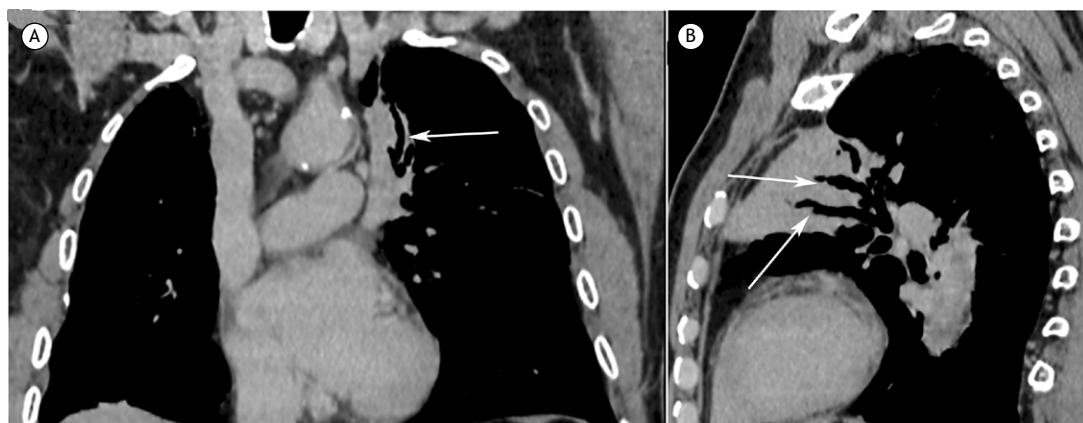


Figura 1. Homem de 72 anos com linfoma do tecido linfóide associado aos brônquios, comprovado por biópsia. Imagens de TC reconstruídas coronalmente (em A) e sagitalmente (em B) com janela para o mediastino, mostrando uma área de consolidação no lobo superior esquerdo contendo brônquios consideravelmente dilatados (setas).

REFERÊNCIAS

1. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B. Dense consolidation. J Bras Pneumol 2015;41(4):388.
2. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. Dilated Air Bronchogram

Inside Areas of Consolidation: A Tomographic Finding Suggestive of Pulmonary Lymphoma. Arch Bronconeumol. 2018 Dec 31. doi: 10.1016/j.arbres.2018.11.017.

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.



Análise ROC: uma aliada na pandemia

Jezreel Pantaleón García^{1,2}, Juliana Carvalho Ferreira^{1,3},
Cecilia Maria Patino^{1,4}

CENÁRIO PRÁTICO

Na perspectiva de saúde pública global, um teste diagnóstico que discrimine com precisão casos positivos e negativos de COVID-19 é fundamental para alocar recursos humanos e materiais para o gerenciamento da pandemia.⁽¹⁾ A pandemia de COVID-19 em andamento levou ao desenvolvimento rápido de vários testes diagnósticos para detectar a infecção por SARS-CoV-2. Assim, médicos, pesquisadores e formuladores de políticas de saúde precisam entender como interpretar o nível de desempenho de tais testes diagnósticos⁽¹⁾ para apoiar o processo de tomada de decisão em vários níveis. Aqui, fornecemos uma visão geral de uma ferramenta comumente utilizada para avaliar a acurácia do desempenho de testes diagnósticos ou prognósticos: a curva ROC.

ANÁLISE ROC

Utilizamos a análise ROC para exibir graficamente, comparar e avaliar a acurácia de testes diagnósticos atuais e novos. Para tanto, as curvas ROC integram três medidas de precisão relacionadas: sensibilidade (verdadeiro-positivo), especificidade (verdadeiro-negativo) e ASC.⁽²⁾ Essas medidas são calculadas para qualquer teste de diagnóstico, comparando o resultado do teste (positivo ou negativo) contra um padrão ouro bem conhecido que determina o verdadeiro estado da doença em cada caso.

COMPREENDENDO CURVAS ROC

As curvas ROC são criadas plotando-se a sensibilidade (verdadeiro-positivo) no eixo y contra 1 – especificidade (verdadeiro-negativo) no eixo x para cada valor encontrado em uma amostra de indivíduos com e sem a doença. Espera-se que valores mais altos sejam mais comuns entre indivíduos com a doença e valores mais baixos sejam mais comuns entre aqueles sem a doença. Em um teste perfeito, um valor de corte óbvio que diferencia os indivíduos com a doença daqueles sem a doença pode ser identificado, sendo a sensibilidade e a especificidade iguais a 100%. Essa diferenciação perfeita raramente ocorre com testes na vida real; assim, as curvas ROC traçam o equilíbrio entre sensibilidade e especificidade para todos os valores de corte possíveis e a precisão geral do teste. Para expressar numericamente a precisão diagnóstica de um teste, calculamos a ASC, que estima a probabilidade de um indivíduo aleatório com a doença ter

um valor mais alto no teste do que outro sem a doença. A probabilidade varia de 0% (ASC = 0) a 100% (ASC = 1).

UTILIZANDO CURVAS ROC

As formas relativas das curvas ROC no gráfico são uma abordagem rápida para estimar e comparar a precisão entre testes diagnósticos (Figura 1). Um teste de diagnóstico perfeito (ASC = 1,0) identifica corretamente todos os resultados positivos e negativos como doentes e não doentes, respectivamente, e alcançaria o canto superior esquerdo. Por sua vez, um teste impreciso ou semelhante a um jogo de cara ou coroa resultaria em uma linha de 45 graus (ASC = 0,5). Esses dois extremos (teste perfeito e teste não informativo) são frequentemente usados como referências: as curvas ROC mais próximas de um teste diagnóstico perfeito têm uma ASC maior e são mais precisas do que aquelas mais próximas da linha de erro aleatório (ASC ~ 0,5).⁽²⁾ Portanto, comparar várias curvas ROC pode ser uma estratégia intuitiva para nos ajudar a decidir qual é o teste mais preciso para nossa

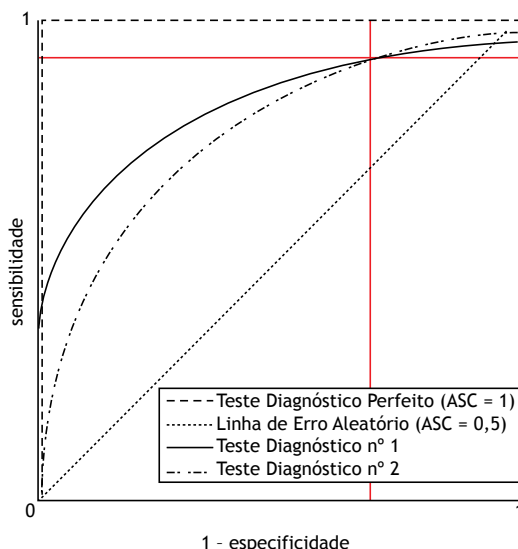


Figura 1. Exemplos comparativos de curvas ROC. A curva ROC representa o desempenho de acurácia de um teste diagnóstico perfeito (ASC = 1), uma linha de erro aleatório (ASC = 0,5) de um teste não informativo e dois testes diagnósticos hipotéticos. As linhas em vermelho representam um limite clinicamente relevante da faixa de alta sensibilidade em que a ASC do Teste Diagnóstico nº 2 supera a do Teste Diagnóstico nº 1.

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

2. Department of Pulmonary Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA.

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

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

prática clínica. No entanto, uma vez que sempre há um equilíbrio entre sensibilidade e especificidade, os testes não devem ser avaliados apenas pela ASC. Em alguns casos, um teste é mais útil quando tem alta sensibilidade (e, portanto, menor especificidade), como quando você não pode perder o diagnóstico. Um

exemplo é quando você está utilizando um teste para diagnosticar COVID-19. Nesse caso, um teste com ASC mais baixa e alta sensibilidade pode ser mais útil em certos cenários clínicos do que um teste com ASC ligeiramente mais alta mas com sensibilidade mais baixa (e maior especificidade).

REFERÊNCIAS

1. Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, Yao M, Dendukuri N, McDonald EG, et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in doi: 10.1001/jamainternmed.2021.0245]. JAMA Intern Med. 2021;181(3):353-360. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.8876>
2. Ferreira JC, Patino CM. Understanding diagnostic tests. Part 3. J Bras Pneumol. 2018;44(1):4. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562018000000017>



É asma, DPOC ou ambas?

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

CONTEXTO

A asma e a DPOC são as doenças respiratórias mais comumente acompanhadas pelos pneumologistas. Em virtude das características clínicas em comum, pode ser difícil discriminar uma da outra; além disso, pode haver sobreposição de asma e DPOC (SAD).⁽¹⁾ Pacientes sintomáticos são frequentemente encaminhados para realizar testes de função pulmonar (TFP) porque seus médicos têm a esperança de que os testes forneçam informações diagnósticas inequívocas.

VISÃO GERAL

O paciente "A" era uma mulher de 61 anos, ex-fumante (18 anos-maço), encaminhada para realizar TFP "para

confirmar a presença de asma", pois uma espirometria realizada anteriormente havia mostrado uma grande resposta do VEF_1 (0,55 L) ao broncodilatador. TFP repetidos mostraram uma redução moderada e proporcional do VEF_1 e da CVF ($VEF_1/CVF = 0,72$) com grande resposta de volume pós-broncodilatador ($\Delta CVF = 0,81$ L), levando a um aumento proporcional do VEF_1 , isto é, a relação VEF_1/CVF pós-broncodilatador foi semelhante à pré-broncodilatador. A pletismografia corporal detectou aprisionamento aéreo ($VR/CPT = 0,59$), com CPT preservada; é digno de nota que a DL_{CO} , o coeficiente de transferência de monóxido de carbono (K_{CO}) e a relação ventilação alveolar (V_A)/CPT apresentaram redução moderada. Esses resultados combinados eram mais consistentes com DPOC do que com asma; de fato, a TC de tórax mostrou enfisema

Tabela 1. Dez equívocos a respeito da utilidade dos testes de função pulmonar para discriminar asma de DPOC.^a

Afirmção falsa	Comentário
1. A espirometria basal (isto é, sem uso prévio de BD) normal exclui doença das vias aéreas	Alguns pacientes com doença das vias aéreas apresentam $\Delta VEF_1 >$ variabilidade diária observada em indivíduos normais (até 12% e 200 mL) apesar da espirometria normal, o que sugere um aumento do tônus broncomotor
2. A espirometria normal exclui doença pulmonar causada pelo tabagismo	Fumantes com exames de imagem alterados (doença das vias aéreas e enfisema) e outras alterações funcionais ($\downarrow DL_{CO}$, $\downarrow K_{CO}$ ou ambos) podem apresentar espirometria "preservada"
3. Uma redução isolada dos fluxos expiratórios intermediários ($\downarrow FEF_{25-75\%}$) não é relevante do ponto de vista sintomático em indivíduos com suspeita de doença das vias aéreas	$FEF_{25-75\%} < LIN$ (~60% do previsto), particularmente em indivíduos com CVF preservada (isto é, $\downarrow$ da relação $FEF_{25-75\%}/CVF$), aumenta a probabilidade de aprisionamento aéreo dinâmico e dispneia aos esforços em pacientes com doença das vias aéreas
4. A CVL não agrega valor à CVF	No contexto clínico certo, $\downarrow$ da relação VEF_1/CVL não obstante a relação VEF_1/CVF preservada pode revelar limitação do fluxo aéreo tanto na asma como na DPOC
5. Uma resposta de "fluxo" significativa a BD inalatório ($\Delta VEF_1 \geq 12\%$ e ≥ 200 mL, por exemplo) indica asma	Uma fração considerável de pacientes com DPOC (~2/3) pode apresentar resposta de "fluxo" em algum momento
6. ΔVEF_1 grande ($\geq 20\%$ e ≥ 400 mL, por exemplo) indica asma	Essas alterações grandes no VEF_1 podem ocorrer em um paciente com DPOC com resposta de "volume", isto é, $\Delta CVF \geq 12\%$ e ≥ 200 mL, levando a relações VEF_1/CVF pré e pós-BD semelhantes
7. Uma resposta de "volume" significativa a BD inalatório ($\Delta CVF \geq 12\%$ e ≥ 200 mL, por exemplo) indica DPOC	Uma resposta de "volume" pode ocorrer em pacientes com asma com aprisionamento aéreo e doença extensa das pequenas vias aéreas
8. A ausência de normalização de uma espirometria basal mostrando limitação do fluxo aéreo indica DPOC	~1/3 dos pacientes com asma persistente moderada a grave pode apresentar limitação "fixa" do fluxo aéreo
9. O resultado negativo do teste de broncoprovocação com metacolina exclui asma	Um teste negativo indica apenas a ausência de hiper-reatividade "ativa" em um determinado momento
10. A DL_{CO} normal exclui DPOC	Pacientes com DPOC com características do fenótipo de bronquite crônica podem apresentar DL_{CO} preservada

BD: broncodilatador; K_{CO} : coeficiente de transferência de monóxido de carbono (DL_{CO} /volume alveolar); LIN: limite inferior da normalidade; e CVL: capacidade vital lenta. ^aΔ indica as alterações causadas por BD de curta duração.

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.

centrolobular moderado a grave e espessamento difuso das vias aéreas. O paciente "B" era um senhor de 73 anos que havia recebido diagnóstico de DPOC com base no histórico de tabagismo pesado e na limitação do fluxo aéreo na espirometria remota. TFP repetidos confirmaram a limitação moderada do fluxo aéreo ($VEF_1/CVF = 0,58$; $VEF_1 = 64\%$ do valor previsto). Após o uso de broncodilatador inalatório, o VEF_1 e os fluxos expiratórios intermediários normalizaram-se. Os volumes pulmonares, a DL_{CO} , o K_{CO} e a relação V_A/CPT estavam normais, assim como a TC de tórax. Coletivamente, esses dados foram considerados mais consistentes com asma do que com DPOC.

A lista de cenários nos quais os TFP são ambíguos quanto à presença de asma ou DPOC (Tabela 1) é consideravelmente maior do que a que descreve as poucas situações "diagnósticas" apresentadas acima. Por exemplo, mesmo que um grande aumento do VEF_1 pós-broncodilatador ($\Delta VEF_1 \geq 20\%$ e ≥ 400 mL) esteja mais comumente relacionado com asma, esse não é necessariamente o caso quando o aumento do VEF_1 é causado principalmente pelo recrutamento de volume pulmonar (paciente "A"; Tabela 1, cenário 6). Na prática, nenhum valor de corte até agora se mostrou excelente para diferenciar asma de DPOC de maneira clara.⁽¹⁾ O padrão espirométrico denominado *Preserved Ratio Impaired Spirometry*

(PRISm, espirometria alterada com relação VEF_1/CVF preservada), também observado no paciente "A", já foi descrito em ambas as doenças.⁽²⁾ DL_{CO} e K_{CO} baixos falam contra asma (paciente "A"), mas DL_{CO} baixa pode ocorrer em pacientes não anêmicos com asma se a V_A for uma fração baixa da CPT.⁽³⁾ Por outro lado, a DL_{CO} preservada (ou aumentada) é mais consistente com asma, mas pode ocorrer em pacientes com DPOC nos quais predomine a bronquite crônica (Tabela 1, cenário 10).⁽⁴⁾ Determinar a presença de SAD é um desafio ainda maior. Dadas as sete definições de SAD,⁽⁵⁾ os critérios baseados na espirometria mostraram-se os menos confiáveis e estáveis ao longo do tempo.

MENSAGEM CLÍNICA

Em várias circunstâncias, os TFP por si só não são capazes de estabelecer o diagnóstico definitivo de asma, DPOC ou ambas (Tabela 1). Para isso, é fundamental relacionar dados funcionais com informações clínicas adicionais (probabilidade pré-teste de doença, com a possível inclusão de contagem de eosinófilos). Recomenda-se uma abordagem cautelosa e reservada: mesmo que os resultados de fato sugiram a presença de uma das doenças, é mais seguro (e mais honesto) afirmar que "no contexto clínico certo", os resultados são "consistentes com" asma, DPOC ou ambas.

REFERÊNCIAS

1. 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>
2. Stringer WW, Porszasz J, Bhatt SP, McCormack MC, Make BJ, Casaburi R. Physiologic Insights from the COPD Genetic Epidemiology Study. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(3):256-266. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.6.3.2019.0128>
3. Neder JA, Berton DC, Muller PT, O'Donnell DE. Incorporating Lung Diffusing Capacity for Carbon Monoxide in Clinical Decision Making in Chest Medicine. *Clin Chest Med*. 2019;40(2):285-305. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.005>
4. Clausen JL. The diagnosis of emphysema, chronic bronchitis, and asthma. *Clin Chest Med*. 1990;11(3):405-416.
5. Barrecheguren M, Pinto L, Mostafavi-Pour-Manshadi SM, Tan WC, Li PZ, Aaron SD, et al. Identification and definition of asthma-COPD overlap: The CanCOLD study. *Respirology*. 2020;25(8):836-849. <https://doi.org/10.1111/resp.13780>



Dessaturação induzida pelo exercício em pacientes com bronquiectasia não fibrocística: testes laboratoriais versus testes clínicos de campo

Cristiane Helga Yamane de Oliveira¹, Anderson José²,
Anderson Alves de Camargo¹, Maria Ignez Zanetti Feltrim³,
Rodrigo Abensur Athanasio⁴, Samia Zahi Rached⁴, Rafael Stelmach⁴,
Simone Dal Corso¹

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências de Reabilitação, Universidade Nove de Julho, São Paulo (SP) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Ciências de Reabilitação e Desempenho Físico-Funcional, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.
3. Serviço de Fisioterapia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
4. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 1 abril 2020.

Aprovado: 20 outubro 2020.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências de Reabilitação e Desempenho Físico-Funcional, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Investigar a validade dos testes de caminhada de campo para identificar dessaturação durante o exercício, comparando os testes de exercício laboratoriais e clínicos de campo quanto às respostas cardiorrespiratórias e percepção de esforço em indivíduos com bronquiectasia não fibrocística. **Métodos:** Estudo transversal com 72 participantes não dependentes de oxigênio (28 homens; média de idade: $48,3 \pm 14,5$ anos; média do VEF_1 : $54,1 \pm 23,4\%$ do previsto). Os participantes foram submetidos ao teste de exercício cardiopulmonar (TECP) incremental em esteira e ao *constant work-rate exercise testing* (CWRET, teste de exercício com carga constante) em esteira, com intervalo de 1 h. Em outra visita, foram submetidos ao *incremental shuttle walk test* (ISWT, teste de caminhada incremental) e ao *endurance shuttle walk test* (ESWT, teste de caminhada de resistência), com intervalo de 1 h. A definição de dessaturação foi uma redução da $SpO_2 \geq 4\%$ do repouso ao pico do exercício. **Resultados:** O TECP e o ISWT resultaram em dessaturação de magnitude comparável ($-7,7 \pm 6,3\%$ vs. $-6,6 \pm 5,6\%$; $p = 0,10$), assim como o fizeram o CWRET e o ESWT ($-6,8 \pm 5,8\%$ vs. $-7,2 \pm 6,3\%$; $p = 0,50$). Houve concordância entre o TECP e o ISWT quanto ao número de participantes que apresentaram e não apresentaram dessaturação, respectivamente (42 e 14; $p < 0,01$), bem como entre o CWRET e o ESWT (39 e 16; $p < 0,01$). A magnitude da dessaturação foi semelhante nos participantes que atingiram $\geq 85\%$ da FC máxima prevista ou não. **Conclusões:** Os testes de exercício de campo apresentaram boa precisão para detectar dessaturação. Os testes de campo podem ser uma alternativa aos testes de laboratório quando o objetivo é investigar a dessaturação durante o exercício em indivíduos com bronquiectasia.

Descritores: Bronquiectasia; Oxigênio; Hipóxia; Teste de esforço.

INTRODUÇÃO

Bronquiectasia é uma doença crônica, progressiva e debilitante caracterizada por inflamação crônica, exacerbações recorrentes e perda progressiva da função pulmonar.⁽¹⁾ Há relatos de capacidade de difusão reduzida e doença pulmonar intersticial de base em pacientes com bronquiectasia, contribuindo também para a limitação da troca gasosa pulmonar e dessaturação de oxigênio durante o exercício.^(2,3)

A dessaturação durante o exercício é um achado comum em doenças respiratórias crônicas⁽⁴⁾ e já foi demonstrado em pacientes com bronquiectasia.^(5,6) Uma revisão sistemática oficial da *European Respiratory Society/American Thoracic Society*⁽⁷⁾ ressaltou a importância de quantificar a dessaturação de oxigênio em pacientes

com doenças pulmonares crônicas. Essa recomendação baseou-se na relação entre dessaturação de oxigênio e desfechos importantes, tais como gravidade da doença, prognóstico e fraqueza muscular.⁽⁷⁾ Em pacientes com bronquiectasia, troca gasosa comprometida⁽⁸⁾ e hipoxemia⁽⁹⁾ são preditores de mortalidade. Nesse contexto, pacientes com dessaturação durante o exercício devem ser monitorados mais regularmente do que aqueles que não apresentam dessaturação durante o exercício, a fim de minimizar possíveis consequências negativas de episódios repetidos de hipoxemia. O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) com análise da troca gasosa pulmonar é o padrão ouro para avaliar as causas da limitação do exercício,⁽¹⁰⁾ embora seja caro e exija pessoal altamente treinado. Portanto, o TECP não está

Endereço para correspondência:

Anderson José. Programa de Pós-Graduação em Ciências de Reabilitação e Desempenho Físico-Funcional, Universidade Federal de Juiz de Fora, Avenida Eugênio do Nascimento, s/n, Dom Bosco, CEP 36038-330, Juiz de Fora (MG) Brasil.
Tel.: 55 32 2102-3843. E-mail: dr.andersonjose@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; Processo n. 2014/01902-0).

Anderson José recebeu bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Processo n. 1574873), e Simone Dal Corso recebeu bolsa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo n. 306531/2018-6).

Recebido: 1 abril 2020.

prontamente disponível na prática clínica e não seria a primeira opção de teste de dessaturação durante o exercício.

Em estudos anteriores, principalmente com pacientes com DPOC, os testes de caminhada de campo mostraram-se mais sensíveis para detectar a magnitude da dessaturação do que os testes cicloergométricos.⁽⁷⁾ Um achado semelhante foi observado em indivíduos com bronquiectasia nos quais a magnitude da dessaturação durante um teste de caminhada incremental como o *incremental shuttle walk test* (ISWT), por exemplo, é maior do que durante um teste cicloergométrico incremental como o TECP.⁽⁶⁾ Esse resultado não é totalmente surpreendente porque caminhar e andar de bicicleta são atividades completamente diferentes. No entanto, o ISWT e o *endurance shuttle walk test* (ESWT, teste de caminhada de resistência) são muito semelhantes quanto ao grau de dessaturação durante o exercício,⁽¹¹⁾ assim como o são o ISWT e o teste de caminhada de seis minutos (TC6) em indivíduos com DPOC.⁽¹²⁾ Recentemente, um estudo sugeriu que qualquer um dos testes de caminhada de campo (o TC6, ISWT e ESWT) pode ser usado para avaliar o grau de dessaturação durante o exercício em indivíduos com fibrose não cística porque todos os testes resultam em dessaturação de oxigênio equivalente.⁽¹³⁾ Até o momento, a magnitude da dessaturação em modalidades semelhantes de exercício (de caminhada), porém em contextos diferentes (laboratório ou campo), ainda não foi investigada em indivíduos com bronquiectasia. Aventamos a hipótese de que testes incrementais — o TECP em esteira ou o ISWT — e testes com carga constante — *constant work-rate exercise testing* (CWRET) em esteira ou o ESWT — apresentariam resultados semelhantes quanto à dessaturação. O objetivo deste estudo foi investigar a validade do ISWT e do ESWT para identificar dessaturação durante o exercício, comparando os testes de exercício laboratoriais e clínicos de campo quanto às respostas cardiorrespiratórias e percepção de esforço/fadiga em indivíduos com bronquiectasia não fibrocística.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal com pacientes com bronquiectasia não fibrocística. Os critérios de inclusão foram idade ≥ 18 anos, sem dependência de oxigênio, não fumante, sem nenhuma outra doença pulmonar crônica ou cardiovascular e em estado clínico estável (ausência de alterações na espirometria, dispneia, tosse, estado geral, medicamentos e doses, bem como na viscosidade e cor das secreções nas quatro semanas anteriores à entrada no estudo).⁽¹⁴⁾ Foram excluídos os pacientes que não conseguiram realizar os testes propostos ou que não conseguiram compreender como realizá-los, assim como o foram aqueles que decidiram não participar do estudo. O diagnóstico de bronquiectasia não fibrocística foi feito em conformidade com a diretriz da *British Thoracic Society*⁽¹⁴⁾ e foi confirmado por TCAR.

O estudo foi realizado em duas visitas. Na primeira visita, a espirometria foi realizada, o IMC foi calculado e a percepção de dispneia foi avaliada pela escala modificada do *Medical Research Council* (mMRC).⁽¹⁵⁾ Além disso, os participantes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: o dos que realizaram o TECP e CWRET e o dos que realizaram o ISWT e ESWT. Um broncodilatador (salbutamol 400 μ g) foi administrado 15 min antes dos testes. Na segunda visita, sete dias depois, a espirometria foi realizada novamente para avaliar a estabilidade clínica, e os participantes realizaram a segunda série de testes. Considerava-se que havia dessaturação caso houvesse uma redução $\geq 4\%$ da SpO_2 do repouso ao pico do exercício.⁽⁴⁾

A espirometria foi realizada com o sistema Ultima CPX (MGC Diagnostics Corporation, Saint Paul, MN, EUA). Os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade adotados para os procedimentos técnicos foram os recomendados pelas diretrizes brasileiras de testes de função pulmonar.⁽¹⁶⁾ Foram coletados dados referentes à CVF, VEF_1 e relação VEF_1/CVF em valores absolutos e porcentagem do valor previsto para a população brasileira.⁽¹⁷⁾

O TECP foi realizado em uma esteira (Millennium Classic; Inbramed/Inbrasport, Porto Alegre, Brasil), com o protocolo recomendado por Balke e Ware,⁽¹⁸⁾ com velocidade constante estimada com base na aptidão física do participante (função pulmonar e dispneia basal avaliada pela escala mMRC). A cada minuto, foram realizados incrementos de 1% na inclinação. Considerando o período de incremento da carga, o teste deveria durar de 8 a 12 min. Foram medidas continuamente durante o teste a FC (Polar Precision Performance; Polar Electro Inc., Bethpage, NY, EUA) e SpO_2 (oxímetro de pulso de dedo modelo 9500; Nonin, Plymouth, MN, EUA). A pressão arterial (PA) foi medida a cada 2 min de exercício. A escala de Borg foi usada para avaliar a percepção de dispneia e fadiga dos membros inferiores⁽¹⁹⁾ em repouso e imediatamente após o exercício.

O ISWT foi realizado de acordo com a descrição original⁽²⁰⁾ em um corredor de 10 m. O teste era interrompido se o participante não conseguisse acompanhar o ritmo do som. O teste também era interrompido se o participante apresentasse dor torácica, dispneia intolerável, câibras nas pernas, cambaleio, diaforese ou aparência pálida/acinzentada.⁽⁷⁾ A FC e SpO_2 foram medidas continuamente durante o teste (por meio dos mesmos aparelhos usados no TECP) e registradas a cada minuto. A PA e a pontuação na escala de Borg referente à percepção de dispneia e fadiga dos membros inferiores⁽¹⁹⁾ foram obtidas em repouso e imediatamente após o exercício. O ISWT foi realizado duas vezes (com 30 min de intervalo).⁽⁷⁾ A melhor distância percorrida foi expressa em valor absoluto e em porcentagem do valor previsto.⁽²⁰⁾

O CWRET foi realizado uma hora depois do TECP, com a mesma velocidade máxima usada no TECP e inclinação máxima de 75%. O eletrocardiograma, FC e SpO_2 foram medidos continuamente durante o teste.

A PA foi medida a cada 2 min de exercício. A escala de Borg mediu a percepção de dispneia e fadiga dos membros inferiores⁽¹⁹⁾ em repouso e imediatamente após o exercício.

O ESWT foi realizado em conformidade com as recomendações,⁽²¹⁾ uma hora depois do ISWT e com os mesmos critérios de interrupção. A velocidade no ESWT foi de 85% do consumo de oxigênio no pico do ISWT, determinado por meio da seguinte equação de regressão: consumo de oxigênio = $4,19 + (0,025 \times \text{distância percorrida no ISWT})$.^(20,21) A FC e SpO₂ foram medidas continuamente durante o teste. A PA e a pontuação na escala de Borg referente à percepção de dispneia e fadiga dos membros inferiores⁽¹⁹⁾ foram obtidas em repouso e imediatamente após o exercício.

O presente estudo foi conduzido em conformidade com os princípios da Declaração de Helsinque e foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho (Referência n. 451538) e da Universidade Estadual Paulista (Referência n. 0921/11). Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi usado para determinar se os dados apresentavam distribuição normal ou não normal. Os dados com distribuição paramétrica foram expressos em forma de médias e desvios-padrão, e aqueles com distribuição não paramétrica (pontuação nas escalas de Borg e mMRC) foram expressos em forma de medianas e intervalos interquartis.

O teste t de Student não pareado foi usado para comparar as características basais dos participantes que apresentaram dessaturação ou não. As comparações entre o CPET e ISWT e entre o CWRET e ESWT foram analisadas pelo teste t de Student pareado (dados paramétricos) ou pelo teste de Wilcoxon (dados não paramétricos). A concordância entre o TECP e ISWT e entre o CWRET e ESWT quanto ao nível de dessaturação foi analisada pelo teste do qui-quadrado e coeficiente kappa de Cohen ($< 0,00$: nenhuma concordância; $0,00-0,20$: concordância leve; $0,21-0,40$: concordância regular; $0,41-0,60$: concordância moderada; $0,61-0,80$: concordância substancial; $0,81-1,00$: concordância perfeita).⁽²²⁾ Também foram calculados a precisão, sensibilidade, especificidade e valores preditivos (e seus respectivos IC95%). O teste t de Student não pareado foi usado para comparar a SpO₂ nos grupos de participantes que atingiram $\geq 85\%$ e $< 85\%$ da FC máxima prevista nos testes incrementais e de resistência. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). O poder *post hoc* da amostra foi calculado com base no teste do qui-quadrado, pois o presente estudo baseou-se na investigação da relação entre dessaturação (sim ou não) e testes de exercício (ISWT vs. TECP e ESWT vs. CWRET). O programa G*Power, versão 3.1 (Universidade

Heinrich Heine, Düsseldorf, Alemanha)⁽²³⁾ foi usado para essa análise.

RESULTADOS

Foi recrutada uma amostra de conveniência composta por 92 indivíduos, 17 dos quais não quiseram participar do estudo. Portanto, 75 foram incluídos no estudo. Destes, 3 foram excluídos (2 não realizaram todos os testes e 1 não realizou os testes corretamente). Portanto, foram estudados 72 indivíduos, 28 dos quais eram do sexo masculino. A maioria dos participantes era do sexo feminino e apresentava peso normal, com distúrbio ventilatório obstrutivo e/ou restritivo na espirometria (Tabela 1). No que tange às características basais, a única diferença entre os que apresentaram dessaturação e os que não apresentaram dessaturação durante o exercício foram os resultados dos testes de função pulmonar (Tabela 1).

Comportamento semelhante foi observado na SpO₂, minuto a minuto, durante os testes incrementais e com carga constante (Figura 1). A maioria dos indivíduos apresentou dessaturação em todos os testes (TECP: 74%; ISWT: 65%; CWRET: 64%; ESWT: 68%). Não houve diferença entre os testes de caminhada incrementais e com carga constante quanto aos níveis de dessaturação (Tabela 2). A análise de concordância entre o TECP e o ISWT demonstrou que, dos 72 participantes do estudo, 42 apresentaram dessaturação em ambos os testes, e 14 não apresentaram dessaturação em nenhum dos dois testes (teste do qui-quadrado = 17,287; $p < 0,01$). No tocante à comparação entre o CWRET e o ESWT, 45 dos 72 participantes apresentaram dessaturação em ambos os testes, e 15 não apresentaram dessaturação em nenhum dos dois testes (teste do qui-quadrado = 16,394; $p < 0,01$). A análise retrospectiva de ambos os testes do qui-quadrado revelou um poder de 0,99. A Tabela 3 resume a análise de concordância.

A distância, tempo total de exercício, FC, PA sistólica, percepção de dispneia e fadiga dos membros inferiores foram maiores no TECP que no ISWT. De modo semelhante, a FC, PA sistólica e percepção de dispneia foram maiores no CWRET que no ESWT (Tabela 2). Independentemente do teste, a dessaturação foi semelhante nos participantes que atingiram pelo menos 85% da FC máxima prevista ou não (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Testes de exercício de campo com perfis semelhantes aos de testes de exercício laboratoriais resultam em dessaturação de oxigênio semelhante em indivíduos com bronquiectasia. As respostas cardiorrespiratórias e a percepção de esforço foram maiores nos testes de laboratório do que nos testes de campo. Os testes de campo são precisos para detectar dessaturação, exigindo menos esforço dos participantes do que os testes de laboratório.

Tabela 1. Características da amostra total e dos participantes com e sem dessaturação.^a

Variável	Amostra total (N = 72)	Grupo		p
		Sem dessaturação (n = 14)	Com dessaturação (n = 58)	
Idade, anos	48 ± 15	51 ± 16	48 ± 14	0,48
Sexo masculino	28 (38,9)	3 (21,4)	25 (43,1)	0,11
Peso, kg	64,4 ± 14,4	64,2 ± 17,0	64,5 ± 13,8	0,96
Estatura, m	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	0,53
IMC, kg/m ²	25,3 ± 5,5	25,5 ± 6,4	25,3 ± 5,3	0,89
Pontuação na mMRC	2,0 [1,0-2,0]	2,0 [0,8-2,0]	2,0 [1,0-2,0]	0,55
CVF, L	2,3 ± 0,8	2,6 ± 0,8	2,3 ± 0,8	0,22
CVF, % previsto	68,7 ± 20,0	82,2 ± 22,5	65,5 ± 18,2	0,02
VEF ₁ , L	1,5 ± 0,6	1,9 ± 0,6	1,4 ± 0,6	0,01
VEF ₁ , % previsto	54,1 ± 23,4	74,1 ± 27,7	49,3 ± 19,6	< 0,01
VEF ₁ /CVF	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,01

mMRC: escala modificada de dispneia do *Medical Research Council*. ^aValores expressos em forma de média ± dp, n (%) ou mediana [IIQ].

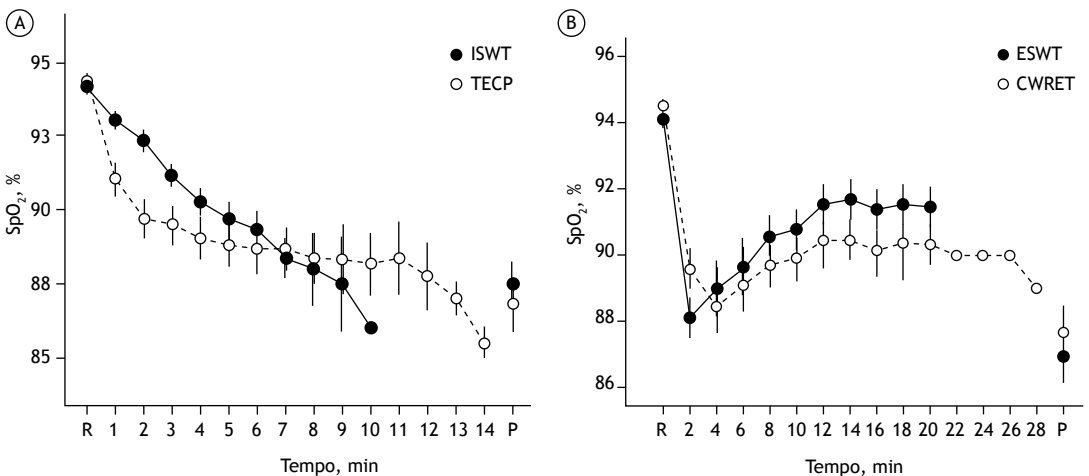


Figura 1. Em A, comparação entre o *incremental shuttle walk test* (ISWT, teste de caminhada incremental) e o teste de exercício cardiorrespiratório (TECP) quanto à variação da SpO₂ durante os testes. Em B, comparação entre o *endurance shuttle walk test* (ESWT, teste de caminhada de resistência) e *constant work-rate exercise testing* (CWRET, teste de exercício com carga constante) quanto à variação da SpO₂ durante os testes. A barra de erro (P) corresponde ao erro-padrão.

A dessaturação de oxigênio geralmente não pode ser prevista a partir de dados obtidos em repouso. Portanto, o teste de exercício é importante para determinar quais pacientes podem apresentar dessaturação durante o esforço.⁽²⁴⁾ Como o TECP não está prontamente disponível na prática clínica, os testes de caminhada de campo podem ser uma alternativa para a avaliação da dessaturação durante o exercício, pois são baratos e fáceis de realizar.⁽⁷⁾

Já se demonstrou dessaturação durante o exercício em pessoas com bronquiectasia.⁽⁶⁾ Nessa população, o nível de dessaturação é maior durante o ISWT do que durante o TECP realizado em cicloergômetro.⁽⁶⁾ Além disso, 21% dos pacientes que apresentaram dessaturação durante o ISWT não apresentaram dessaturação durante o TECP.⁽⁶⁾ Resultados semelhantes foram observados em indivíduos com DPOC.^(12,25,26) Esse achado pode ter ocorrido porque o TECP incremental foi realizado em cicloergômetro. No entanto, um teste de caminhada incremental em esteira também resultou

em PaO₂ significativamente mais baixa do que um teste incremental em cicloergômetro em indivíduos com DPOC.⁽²⁷⁾ Portanto, testes realizados em cicloergômetro podem subestimar a dessaturação real durante o exercício, o que torna os testes de caminhada mais sensíveis para detectar dessaturação.⁽⁷⁾

No presente estudo, os testes de caminhada apresentaram níveis comparáveis de dessaturação, mesmo com abordagens diferentes (testes de exercício incrementais ou de resistência). Um estudo demonstrou que o nível de dessaturação em indivíduos com bronquiectasia foi semelhante durante o TC6, ISWT e ESWT (−6,8 ± 6,6; −6,1 ± 6,0 e −7,0 ± 5,4, respectivamente) e sugeriu que qualquer um dos testes de caminhada de campo pode ser usado para avaliar o nível de dessaturação durante o exercício nesses indivíduos.⁽¹³⁾ O mesmo foi observado em pacientes com DPOC quando o ISWT foi comparado com o ESWT⁽¹¹⁾ e o TC6.⁽²⁶⁾

Tabela 2. Desempenho, respostas cardiorespiratórias e percepção de dispneia e fadiga dos membros inferiores durante os testes de caminhada (N = 72).^a

Variável	TECP	ISWT	p	CWRET	ESWT	p
SpO ₂	86,8 ± 7,0	87,5 ± 6,0	0,23	86,8 ± 6,9	86,9 ± 7,2	0,17
ΔSpO ₂	-7,7 ± 6,3	-6,6 ± 5,6	0,10	-6,8 ± 5,8	-7,2 ± 6,3	0,50
Distância, m	690,14 ± 265,8	455,4 ± 123,3	< 0,01	797,7 ± 490,4	756,4 ± 559,6	0,57
Velocidade, km/h	4,7 ± 1,0	5,3 ± 0,8	< 0,01	4,7 ± 1,0	5,1 ± 0,7	< 0,01
Inclinação, %	10,4 ± 4,0	N/A	N/A	7,9 ± 3,0	N/A	N/A
Distância, % do previsto	N/A	57,0 ± 15,2	N/A	N/A	N/A	N/A
Tempo, min	8,5 ± 2,5	7,11 ± 1,28	< 0,01	9,9 ± 5,8	8,9 ± 6,5	0,29
FC, bpm	148,9 ± 19,3	135,1 ± 20,4	< 0,01	144,7 ± 19,8	135,7 ± 20,3	< 0,01
FC, % do previsto	87,0 ± 9,0	78,9 ± 11,4	< 0,01	84,5 ± 9,9	79,3 ± 11,8	< 0,01
FC ≥ 85% do previsto	44 (61,1)	23 (31,9)	< 0,01	30 (41,7)	26 (36,1)	< 0,01
SpO ₂ (FC ≥ 85% do previsto)	87,3 ± 5,8	86,8 ± 5,9	0,77	87,9 ± 5,5	85,6 ± 7,4	0,19
ΔSpO ₂ (FC ≥ 85% do previsto)	-7,1 ± 5,0	-7,6 ± 5,8	0,74	-6,5 ± 4,8	-8,3 ± 6,1	0,23
FC < 85% do previsto	28 (38,9)	49 (60,1)	< 0,01	42 (58,3)	46 (63,9)	< 0,01
SpO ₂ (FC < 85% do previsto)	86,1 ± 8,4	87,9 ± 6,1	0,33	87,5 ± 7,1	87,7 ± 7,0	0,91
ΔSpO ₂ (FC < 85% do previsto)	-8,6 ± 8,0	-6,2 ± 5,5	0,17	-7,0 ± 6,4	-6,6 ± 6,4	0,73
PAS, mmHg	154,8 ± 17,7	136,3 ± 20,2	< 0,01	153,1 ± 16,3	138,1 ± 17,8	< 0,01
PAD, mmHg	79,9 ± 10,5	77,3 ± 9,5	0,48	79,4 ± 11,5	77,0 ± 10,2	0,05
Escala de Borg, dispneia	5 [4-8]	4 [3-7]	< 0,01	5 [4-7]	4 [2-6]	< 0,01
Escala de Borg, membros inferiores	5 [3-7]	3 [2-6]	< 0,01	4 [2-7]	4 [2-6]	0,30

TECP: teste de exercício cardiopulmonar; ISWT: *incremental shuttle walk test* (teste de caminhada incremental); CWRET: *constant work-rate exercise testing* (teste de exercício com carga constante); ESWT: *endurance shuttle walk test* (teste de caminhada de resistência); ΔSpO₂: SpO₂ em repouso menos SpO₂ no pico do exercício; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. ^aValores expressos em forma de média ± dp, n (%) ou mediana [IIQ].

Tabela 3. Precisão, sensibilidade, especificidade, valores preditivos e concordância entre os testes de exercício laboratoriais e clínicos de campo.^a

Variável	ISWT vs. TECP	ESWT vs. CWRET
Precisão	77,8 (66,4-86,7)	83,3 (72,7-91,1)
Sensibilidade	79,3 (66,0-89,0)	84,9 (72,4-93,3)
Especificidade	73,7 (48,8-90,9)	79,0 (54,4-94,0)
VPP	89,4 (76,9-96,5)	84,9 (72,4-93,3)
VPN	56,0 (34,9-75,6)	65,2 (42,7-83,6)
Kappa	0,481 (0,265-0,649)	0,475 (0,234-0,678)

ISWT: *incremental shuttle walk test* (teste de caminhada incremental); TECP: teste de exercício cardiopulmonar; ESWT: *endurance shuttle walk test* (teste de caminhada de resistência); CWRET: *constant work-rate exercise testing* (teste de exercício com carga constante); VPP: valor preditivo positivo; e VPN: valor preditivo negativo. ^aValor (IC95%).

Testes de exercício incrementais e de resistência induziram respostas cardiovasculares e ventilatórias mais intensas e maior percepção de dispneia quando realizados em esteira em vez de em um corredor. Isso ocorre porque existem diferenças importantes entre essas duas formas de caminhar quanto à mecânica da marcha.⁽²⁸⁻³¹⁾ Caminhar na esteira exige maior esforço e maior gasto de energia para manter o controle do equilíbrio lateral.^(29,31,32) Além disso, a maioria dos pacientes não está familiarizada com essa atividade.⁽³³⁾ No entanto, em nosso estudo, os participantes foram autorizados a apoiar suas mãos na esteira. Quando os indivíduos caminham com a mão apoiada na esteira, há uma redução considerável da demanda da caminhada e suas respostas mudam significativamente. Quando o apoio das mãos é permitido, o controle do equilíbrio corporal aumenta, e o consumo de energia e a demanda para manter o controle do equilíbrio diminuem.^(29,31,32)

Como o apoio das mãos foi permitido no presente estudo, o tempo de exercício aumentou e, consequentemente, foram observadas respostas cardiopulmonares mais intensas e maior percepção de dispneia nos testes realizados em esteira.

Os indivíduos que apresentaram dessaturação apresentaram parâmetros de função pulmonar piores. Esse resultado não é surpreendente, pois a dessaturação durante o exercício está relacionada com menor VEF₁ e pior prognóstico.⁽³³⁾ A magnitude da dessaturação foi semelhante nos grupos de participantes que atingiram ou não a FC máxima prevista (≥ 85% e < 85%, respectivamente) nos testes de caminhada incrementais e com carga constante. Esses achados sugerem que a maior carga cardíaca ocorreu em virtude de um melhor desempenho nos testes, e não de uma resposta taquicárdica à hipoxemia. Quando

indivíduos saudáveis que apresentaram dessaturação após o ISWT foram comparados com aqueles que não apresentaram dessaturação após o teste, não foi observada nenhuma diferença entre os grupos quanto ao estresse cardíaco ($88,3 \pm 9,3\%$ vs. $87,6 \pm 9,6\%$ da FC máxima prevista).⁽³⁴⁾

O presente estudo tem algumas limitações. Embora tenhamos usado uma amostra de conveniência, uma análise *post hoc* de poder indicou que nossa amostra foi suficiente para demonstrar associações entre os testes comparados em relação a nosso objetivo principal. A função pulmonar foi analisada apenas por meio de espirometria. Sabemos que a avaliação da DLCO aumentaria a sensibilidade para detectar alterações na troca gasosa. No entanto, o objetivo do estudo não foi investigar os determinantes da dessaturação durante o exercício. Embora a SpO₂ tenha sido registrada a cada minuto, uma comparação mais precisa dos testes quanto ao tempo de dessaturação não foi possível em nosso estudo.

Em suma, a magnitude da dessaturação foi semelhante nos testes de caminhada incrementais (TECP e ISWT) e os testes de caminhada com carga constante (CWRET e ESWT), o que demonstra que os testes de caminhada de campo apresentaram boa precisão para detectar dessaturação. As respostas cardiorrespiratórias e a percepção de esforço e fadiga

foram maiores nos testes de exercício de laboratório do que nos de campo. Nesse contexto, os testes de caminhada de campo podem ser uma alternativa aos testes de laboratório quando o objetivo é investigar a dessaturação durante o exercício em indivíduos com bronquiectasia.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

CHYO: concepção e desenho do estudo; aquisição, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito e aprovação final da versão a ser publicada. AJ: análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; redação do manuscrito e aprovação final da versão a ser publicada. AAC: concepção e desenho do estudo; análise dos dados; revisão crítica do manuscrito e aprovação final da versão a ser publicada. MIZF: análise dos dados; revisão crítica do manuscrito e aprovação final da versão a ser publicada. RAA e SZR: análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito e aprovação final da versão a ser publicada. RS: concepção e desenho do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito e aprovação final da versão a ser publicada. SDC: concepção e desenho do estudo; análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito e aprovação final da versão a ser publicada.

REFERÊNCIAS

- Lambrech BN, Neyt K, GeurtsvanKessel CH. Pulmonary defense mechanisms and inflammatory pathways in bronchiectasis. *Eur Respir Mon.* 2011;52:11-21. <https://doi.org/10.1183/1025448x.10003210>
- King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Farmer MW, Guy P, et al. Lung diffusing capacity in adult bronchiectasis: a longitudinal study. *Respir Care.* 2010;55(12):1686-1692.
- Drain M, Elborn JS. Assessment and investigation of adults with bronchiectasis. *Eur Respir Mon.* 2011;52:32-43. <https://doi.org/10.1183/1025448x.10003410>
- Hadeli KO, Siegel EM, Sherrill DL, Beck KC, Enright PL. Predictors of oxygen desaturation during submaximal exercise in 8,000 patients. *Chest.* 2001;120(1):88-92. <https://doi.org/10.1378/chest.120.1.88>
- Jenkins S, Čecins N. Six-minute walk test: observed adverse events and oxygen desaturation in a large cohort of patients with chronic lung disease. *Intern Med J.* 2011;41(5):416-422. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2010.02169.x>
- de Camargo AA, Amaral TS, Rached SZ, Athanzio RA, Lanza FC, Sampaio LM, et al. Incremental shuttle walking test: a reproducible and valid test to evaluate exercise tolerance in adults with noncystic fibrosis bronchiectasis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(5):892-899. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.11.019>
- Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1447-1478. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150414>
- Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J.* 2009;34(4):843-849. <https://doi.org/10.1183/09031936.00003709>
- Onen ZP, Gulbay BE, Sen E, Yildiz OA, Saryal S, Acican T, et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2007;101(7):1390-1397. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.02.002>
- 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>
- Sandland CJ, Morgan MD, Singh SJ. Detecting oxygen desaturation in patients with COPD: incremental versus endurance shuttle walking. *Respir Med.* 2008;102(8):1148-1152. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.03.007>
- Turner SE, Eastwood PR, Cecins NM, Hillman DR, Jenkins SC. Physiologic responses to incremental and self-paced exercise in COPD: a comparison of three tests. *Chest.* 2004;126(3):766-773. <https://doi.org/10.1378/chest.126.3.766>
- Corso SD, Boldorini JC, de Camargo AA, José A, Rached SZ, Athanzio RA, et al. Physiological Responses During Field Walking Tests in Adults with Bronchiectasis. *Respir Care.* 2020;65(5):618-624. <https://doi.org/10.4187/respcare.07171>
- Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010;65 Suppl 1:i1-i58. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.136119>
- Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2008;34(12):1008-1018. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001200005>
- Sociedade Brasileira de Pneumologia. Diretrizes para testes da função pulmonar. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S44-S58.
- 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>
- BALKE B, WARE RW. An experimental study of physical fitness of Air Force personnel. *U S Armed Forces Med J.* 1959;10(6):675-688. <https://doi.org/10.21236/ADA036235>
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-381. <https://doi.org/10.1249/00005768-198205000-00012>
- Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE.

- Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*. 1992;47(12):1019-1024. <https://doi.org/10.1136/thx.47.12.1019>
21. Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(3):213-222. <https://doi.org/10.1136/thx.54.3.213>
 22. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174. <https://doi.org/10.2307/2529310>
 23. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*. 2009;41(4):1149-1160. <https://doi.org/10.3758/BRM.41.4.1149>
 24. Stewart RI, Lewis CM. Arterial oxygenation and oxygen transport during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 1986;49(3):161-169. <https://doi.org/10.1159/000194875>
 25. Poulain M, Durand F, Palomba B, Ceugniet F, Desplan J, Varray A. 6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD. *Chest*. 2003;123(5):1401-1407. <https://doi.org/10.1378/chest.123.5.1401>
 26. Luxton N, Alison JA, Wu J, Mackey MG. Relationship between field walking tests and incremental cycle ergometry in COPD [published correction appears in *Respirology*. 2013 Oct;18(7):1158]. *Respirology*. 2008;13(6):856-862. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01355.x>
 27. Mahler DA, Gifford AH, Waterman LA, Ward J, Machala S, Baird JC. Mechanism of greater oxygen desaturation during walking compared with cycling in patients with COPD. *Chest*. 2011;140(2):351-358. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2415>
 28. Chang MD, Shaikh S, Chau T. Effect of treadmill walking on the stride interval dynamics of human gait. *Gait Posture*. 2009;30(4):431-435. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2009.06.017>
 29. de Almeida FG, Victor EG, Rizzo JA. Hallway versus treadmill 6-minute-walk tests in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2009;54(12):1712-1716.
 30. Almodhy M, Beneke R, Cardoso F, Taylor MJ, Sandercock GR. Pilot investigation of the oxygen demands and metabolic cost of incremental shuttle walking and treadmill walking in patients with cardiovascular disease. *BMJ Open*. 2014;4(9):e005216. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005216>
 31. Ortega JD, Fehlmann LA, Farley CT. Effects of aging and arm swing on the metabolic cost of stability in human walking. *J Biomech*. 2008;41(16):3303-3308. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2008.06.039>
 32. Umberger BR. Effects of suppressing arm swing on kinematics, kinetics, and energetics of human walking. *J Biomech*. 2008;41(11):2575-2580. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2008.05.024>
 33. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
 34. Seixas DM, Seixas DM, Pereira MC, Moreira MM, Paschoal IA. Oxygen desaturation in healthy subjects undergoing the incremental shuttle walk test. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):440-446. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000400007>



Tendências de mortalidade relacionada à fibrose cística no Brasil no período de 1999 a 2017: um estudo de causas múltiplas de morte

Augusto Hasiak Santo¹, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva-Filho^{2,3}

1. Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil (aposentado).
2. Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 13 abril 2020.

Aprovado: 13 junho 2020.

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

RESUMO

Objetivo: Descrever as causas de morte e dados sobre mortalidade relacionada à fibrose cística (FC) por meio da metodologia de causas múltiplas de morte. **Métodos:** Dados sobre a mortalidade anual no período de 1999 a 2017 foram extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde do Brasil. Foram selecionadas todas as declarações de óbito em que a categoria E84 (FC) da CID-10 foi citada como causa básica ou associada de morte. Foram descritos os dados epidemiológicos e clínicos e calculadas as taxas padronizadas de mortalidade por ano e para o período de 2000 a 2017. Foi realizada a análise de regressão por pontos de inflexão para detectar mudanças nas taxas de mortalidade durante o período estudado. **Resultados:** No total, foram identificadas 2.854 mortes relacionadas à FC durante o período de estudo: de 68 em 1999 a 289 em 2017. A FC foi a causa básica de morte em 83,5% das declarações de óbito. Observou-se uma tendência contínua de aumento das taxas de mortalidade, com variação percentual anual significativa de 6,84% (5,3-8,4%) nos homens e de 7,50% (6,6-8,4%) nas mulheres. A mediana da idade de óbito aumentou de 7,5 anos em 1999 para 56,5 anos em 2017. As doenças do aparelho respiratório representaram 77% das causas associadas nas declarações de óbito em que a FC foi a causa básica de morte.

Conclusões: Observou-se no Brasil um aumento significativo e contínuo das taxas de mortalidade relacionada à FC nos últimos anos, bem como um aumento concomitante da mediana da idade de óbito.

Descritores: Fibrose cística/mortalidade; Causas de morte; Atestado de óbito; Brasil.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética causada por mutações no gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), que codifica a proteína CFTR, um canal de cloreto e bicarbonato localizado na membrana plasmática apical das células epiteliais.⁽¹⁾ A FC resulta em infecções respiratórias crônicas e bronquiectasias e é a doença genética potencialmente fatal mais comum na população branca; sua prevalência varia em diferentes origens étnicas e países.⁽²⁾ No Brasil, estima-se que a prevalência de FC varie de 1:7.500 a 1:15.000 nascidos vivos, dependendo da região.⁽³⁾

Os dados nacionais de mortalidade são provenientes de declarações de óbito fornecidas por médicos ou elaboradas por meio de laudos de testemunhas e documentadas em cartórios de registro civil.⁽⁴⁾ Os dados demográficos e médicos provenientes das declarações de óbito são codificados e processados por serviços vitais de vigilância epidemiológica localizados em cada um dos estados federados e no Distrito Federal e enviados ao Ministério da Saúde para serem consolidados como dados de todo o país.⁽⁵⁾ As estatísticas primárias de mortalidade são tradicionalmente apresentadas de acordo com a causa básica.⁽⁶⁾ No entanto, nas últimas décadas, tem-se exigido cada vez mais que se considerem todas as causas de

morte nas declarações de óbito, e não apenas a causa básica. Esses dados são chamados de "causas múltiplas de morte" e fornecem informações sobre toda a gama de processos letais que culminam na morte, oferecendo assim novos elementos e perspectivas para sua prevenção.⁽⁷⁾

O conhecimento epidemiológico sobre FC no Brasil tem melhorado significativamente desde que o Registro Brasileiro de FC iniciou a coleta de dados em 2011. Esse banco de dados atualmente reúne dados de mais de 5.000 pacientes.⁽⁸⁾ No entanto, a prevalência estimada⁽³⁾ de FC indica que pode haver um número significativo de pacientes não diagnosticados ou desvinculados dos centros tradicionais de assistência à saúde de pacientes com FC. Portanto, o objetivo do presente estudo foi descrever as causas de morte e a mortalidade relacionadas à FC com base em dados provenientes de declarações de óbito, por meio da metodologia de causas múltiplas de morte.

MÉTODOS

Os dados sobre a mortalidade anual foram extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde do Brasil por meio da metodologia de causas múltiplas de morte.⁽⁹⁾ Para o período de 1999 a 2017, selecionamos todas as mortes relacionadas à

Endereço para correspondência:

Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho. Praça Renato Checchia, 122, Jardim Guedala, CEP 05610-070, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2661-8500. E-mail: vices@usp.br
Apoio financeiro: Nenhum.

FC (categoria E84 da CID-10),⁽¹⁰⁾ citada como causa de morte em qualquer linha ou em qualquer parte do Modelo Internacional de Atestado Médico de Causa de Morte (a seção Atestado Médico da declaração de óbito).⁽⁶⁾ Complicações da causa básica (parte I da seção Atestado Médico) e causas contribuintes (parte II da seção Atestado Médico) foram conjuntamente denominadas causas associadas (não básicas) de morte.⁽⁷⁾

As causas de morte foram processadas automaticamente por meio do programa Seletor de Causa Básica fornecido pelo Ministério da Saúde do Brasil, que envolve o uso de algoritmos e tabelas de decisão que incorporam os padrões de mortalidade da OMS e as relações etiológicas entre as causas de morte.⁽¹¹⁾ Para reconstruir o processo mórbido que levou à morte, foram consideradas todas as causas de morte listadas na seção Atestado Médico da declaração de óbito, inclusive as consideradas mal definidas ou classificadas em modos de morrer pela OMS.⁽⁶⁾

Por meio de taxas de mortalidade, proporções e tendências históricas, estudamos as distribuições das seguintes variáveis: sexo, idade de óbito (dividida em faixas etárias de 5 anos), ano do óbito, causa básica de morte, causa(s) associada(s) [não básica(s)] de morte, contribuição total de cada causa de morte, média de causas de morte listadas por declaração de óbito e distribuição geográfica dos óbitos. Variáveis médicas e demográficas foram processadas por meio dos programas dBASE III Plus, versão 1.1 e dBASE IV (Ashton-Tate Corporation, Torrance, CA, EUA); Epi Info, versão 6.04d (pelo emulador de DOS dbDOS™ PRO 6) e Excel. Usamos um freeware tabulador de múltiplas causas para apresentar as causas associadas e calcular a média de causas por declaração de óbito.⁽¹²⁾

As taxas de mortalidade relacionada à FC (por 1.000.000 de habitantes) foram calculadas por ano e para todo o período (2000-2017) com base no número de mortes cuja causa básica ou associada foi a FC. Para calcular a média da taxa de mortalidade, o total de óbitos foi dividido pela soma das respectivas contagens populacionais anuais no período de 18 anos. Foram usadas estimativas de meio de ano da população brasileira (à exceção do ano de 1999, que carecia de uma estimativa de meio de ano aceitável da população anual). Usamos o programa Epidat, versão 4.2 (*Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública, Xunta de Galicia*, Espanha) para padronizar a média da taxa de mortalidade e a taxa bruta de mortalidade de acordo com a nova população-padrão da OMS.⁽¹³⁾ As taxas brutas e padronizadas foram calculadas por faixas etárias de 5 anos.

Para a apresentação das causas associadas listadas nas declarações de óbito em que a FC foi citada como uma das causas de morte, elaboramos listas especiais com as causas geralmente associadas à FC e as citadas com maior frequência. Evitou-se a duplicação/multiplicação das causas de morte quando presentes em listas abreviadas. O número de causas depende da amplitude da classe na CID-10 (constituída por

subcategorias, categorias, blocos e capítulos); portanto, quando duas ou mais causas mencionadas na seção Atestado Médico pertenciam à mesma classe, apenas uma causa era computada.

Usamos ANOVA para comparar as médias das causas mencionadas nas declarações de óbito e o teste H de Kruskal-Wallis para comparar os grupos quanto à mediana da idade de óbito. Usamos o *Joinpoint Regression Program*, versão 4.7.0.0 (*National Cancer Institute*, Bethesda, MD, EUA) para avaliar as mudanças nas tendências das taxas padronizadas pela idade. Com distribuição de Poisson, a análise dos pontos de inflexão escolhe o(s) melhor(es) ponto(s) de ajuste no(s) qual(is) a taxa aumenta ou diminui significativamente. Para uniformidade e síntese, permitimos um ponto de inflexão. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

No período de 1999-2017, houve um total de 2.854 mortes relacionadas à FC no Brasil: 1.387 (48,6%) em homens e 1.467 (51,4%) em mulheres (Tabela 1). Houve uma média de 150 mortes por ano: de 68 em 1999 a 289 em 2017. A FC foi declarada a causa básica de morte em 2.384 declarações de óbito (83,5%) e uma causa associada (não básica) em 470 (16,5%). Observou-se grande variação na distribuição dos óbitos nos estados brasileiros, Distrito Federal e regiões; por exemplo, entre 1999 e 2017, embora tenha havido apenas 6 óbitos no estado de Roraima (região Norte), foram notificados 696 óbitos no estado de São Paulo (região Sudeste) no mesmo período. A mediana da idade de óbito também foi significativamente diferente de acordo com as regiões brasileiras (Tabela 1 e Figura 1). As taxas de mortalidade no período de 2000 a 2017 são apresentadas na Tabela 2 e na Figura 2. A média da taxa padronizada de mortalidade foi maior, porém não significativamente maior, nos homens (0,8619 óbitos por milhão de habitantes) que nas mulheres (0,8345 por milhão de habitantes), e houve tendência de aumento da taxa de mortalidade em ambos os sexos (Figura 2). De 2000 para 2017, a taxa padronizada de mortalidade aumentou de 0,54 (0,00-0,89) para 1,37 (0,50-1,86) por milhão de habitantes nos homens e de 0,48 (0,00-0,86) para 1,38 (0,50-1,86) por milhão de habitantes nas mulheres. Uma variação percentual anual significativa foi identificada tanto nos homens como nas mulheres: 6,84% (5,3-8,4%) e 7,50% (6,6-8,4%), respectivamente. Com efeito, observou-se uma tendência constante e significativa de aumento da variação percentual anual em todas as faixas etárias estudadas, à exceção de indivíduos do sexo masculino na faixa etária de 0 a 4 anos.

No tocante à idade de óbito, aproximadamente 20%, 25%, 50% e 25% dos pacientes morreram com menos de 1, 4, 22 e 65 anos, respectivamente. No entanto, a média e mediana da idade de óbito aumentaram significativamente durante o período estudado. As medianas em 1999 e 2017 foram de 10,5 anos e 50,5

Tabela 1. Óbitos relacionados à fibrose cística, além da mediana e intervalo interquartil da idade de óbito relacionado à fibrose cística, de acordo com a qualificação da causa do óbito, sexo, regiões brasileiras e ano do óbito. Brasil, 1999-2017.

Variável	Óbitos, n	Mediana da idade, anos	IIQ
Qualificação da FC na morte			
Causa básica	2.384	23,5	7,5-65,5
Causa não básica	470	15,5	0,3-69,5
Sexo			
Masculino	1.387	22,5	2,5-64,5
Feminino	1.467	24,5	5,5-69,5
Regiões do Brasil			
Norte	202	38,5	2,5-69,5
Nordeste	562	19,5	2,5-58,5
Sudeste	1.360	29,5	8,5-70,5
Sul	542	19,5	2,5-58,5
Centro-Oeste	188	10,0	0,5-54,5
Anos			
1999	68	7,50	0,5-24,5
2000	88	8,50	0,5-29,5
2001	82	13,5	1,5-61,5
2002	86	7,50	0,5-18,5
2003	73	7,50	0,5-40,5
2004	92	13,5	2,0-26,5
2005	123	11,5	0,7-47,5
2006	124	19,5	4,0-55,0
2007	117	19,5	0,6-58,5
2008	109	18,5	0,8-65,5
2009	168	20,0	1,5-67,0
2010	156	35,0	8,5-70,5
2011	172	24,5	1,5-72,5
2012	173	22,5	0,8-62,5
2013	201	32,5	7,5-67,5
2014	224	31,5	12,5-71,5
2015	251	40,5	13,5-69,5
2016	258	43,0	13,5-72,5
2017	289	56,5	18,5-74,5

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. FC: fibrose cística.

anos nos homens e 6,5 anos e 61,5 anos nas mulheres, respectivamente (Figura 3).

As principais causas associadas nos casos em que a FC foi identificada como a causa básica da morte ($n = 2.384$) são apresentadas na Tabela 3, em conformidade com a estrutura da CID-10. As doenças do aparelho respiratório corresponderam a 77,0% das causas associadas, seguidas pelas doenças infecciosas (em 31,0%) e as causas mal definidas (em 24,5%). A média bruta de causas de morte por declaração de óbito foi de $3,41 \pm 1,16$ nas 2.384 declarações de óbito em que a FC foi a causa básica da morte. A mortalidade relacionada ao transplante foi relatada em apenas 3,3% dos casos (Tabela 3).

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra claramente que as taxas de mortalidade relacionada à FC aumentaram no Brasil de 1999 a 2017, e houve um aumento significativo da idade de óbito no mesmo período. Esses

resultados são contraintuitivos porque os avanços no diagnóstico e tratamento da FC poderiam resultar em um aumento da idade de óbito, mas não das taxas de mortalidade. Pelo que sabemos, este é o primeiro estudo sobre a mortalidade relacionada à FC no Brasil com a metodologia de causas múltiplas de morte, e o estudo sugere que o diagnóstico de FC pode estar aumentando no país.

O achado de que a FC foi identificada como causa básica na maioria das declarações (83,5%) indica a letalidade grave da doença. Um estudo sobre mortalidade relacionada à FC nos Estados Unidos entre 1979 e 1991 avaliou 6.500 óbitos e relatou que a FC foi a causa básica da morte em 92,5% das declarações de óbito.⁽¹⁴⁾ Um achado semelhante foi descrito na Itália, onde 480 mortes relacionadas à FC foram identificadas de 2003 a 2011, e a FC foi a causa básica em 87,5% das declarações de óbito.⁽¹⁵⁾ No passado, a FC esteve relacionada com mortalidade nos primeiros anos de vida, mas isso mudou em virtude



Figura 1. Medianas e intervalos interquartis da idade de óbito relacionado à fibrose cística, de acordo com as regiões do Brasil, 1999-2007.

do tratamento intensivo.^(1,2,16) Apesar dos grandes avanços no tratamento, a FC ainda está relacionada com sobrevida reduzida, especialmente em países em desenvolvimento.⁽¹⁶⁾ Dados provenientes do Registro Brasileiro de FC indicam que a mediana da idade de sobrevida no país é de 43 anos de vida,⁽⁸⁾ ao passo que a mediana da idade de óbito é de 15,7 anos (intervalo interquartil: 10,5-22,2); entretanto, pode haver algum viés nesses dados porque se referem principalmente a pacientes em tratamento em centros especializados em FC.

O presente estudo identificou uma preocupante tendência contínua de aumento das taxas ajustadas de mortalidade relacionada à FC, independentemente do sexo e da faixa etária, de 2000 para 2017. Resultados contrastantes quanto às tendências de mortalidade relacionada à FC foram relatados em outros países, tais como Espanha e Itália, bem como na União Europeia.

Na Espanha, no período de 1981 a 2016, houve uma ligeira redução geral da taxa de mortalidade ajustada pela idade.⁽¹⁷⁾ Em 27 países da União Europeia, foi observada uma tendência contínua de redução das taxas de mortalidade relacionada à FC de 1996 para 2010, embora tenha havido diferenças conforme o país e o sexo.⁽¹⁸⁾ Na Itália, no período de 1970 a 2011, as taxas de mortalidade relacionada à FC diminuíram em recém-nascidos e crianças, e aumentaram em adolescentes e adultos jovens até 1990, mas depois diminuíram; entretanto, em pacientes com mais de 19 anos de idade, as taxas começaram a aumentar em 1990.⁽¹⁵⁾

É improvável que a tendência de aumento da mortalidade mostrada no presente estudo seja causada por uma piora do tratamento médico de pacientes com FC ao longo do tempo. Essa tendência de aumento da mortalidade provavelmente se deve ao maior número

Tabela 2. Taxas padronizadas de mortalidade relacionada à fibrose cística e análise dos pontos de inflexão de acordo com o sexo e a faixa etária. Brasil, 2000-2017.

Sexo	TPM por milhão de habitantes			VPA (IC95%)
	2000	2017	Média	
Masculino				
Faixa etária, anos				
0-4	1,92	2,31	2,47	1,30 (-0,9 a 3,6)
5-24	0,40	0,87	0,55	6,23* (3,6-8,9)
25-64	0,10	0,80	0,39	9,42* (6,2-12,7)
65 e +	2,16	5,93	3,35	9,20* (6,2-12,3)
Total	0,54	1,37	0,86	6,84* (5,3-8,4)
Feminino				
Faixa etária, anos				
0-4	2,12	2,14	2,33	3,91* (1,3-6,6)
5-24	0,41	1,02	0,62	5,87* (3,4-8,4)
25-64	0,17	0,63	0,36	8,56* (6,0-11,2)
65 e +	0,73	6,52	2,90	10,94* (7,4-14,6)
Total	0,48	1,38	0,83	7,50* (6,6-8,4)

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. TPM: taxa padronizada de mortalidade; e VPA: variação percentual anual. *VPA é significativamente diferente de zero com $\alpha = 0,05$.

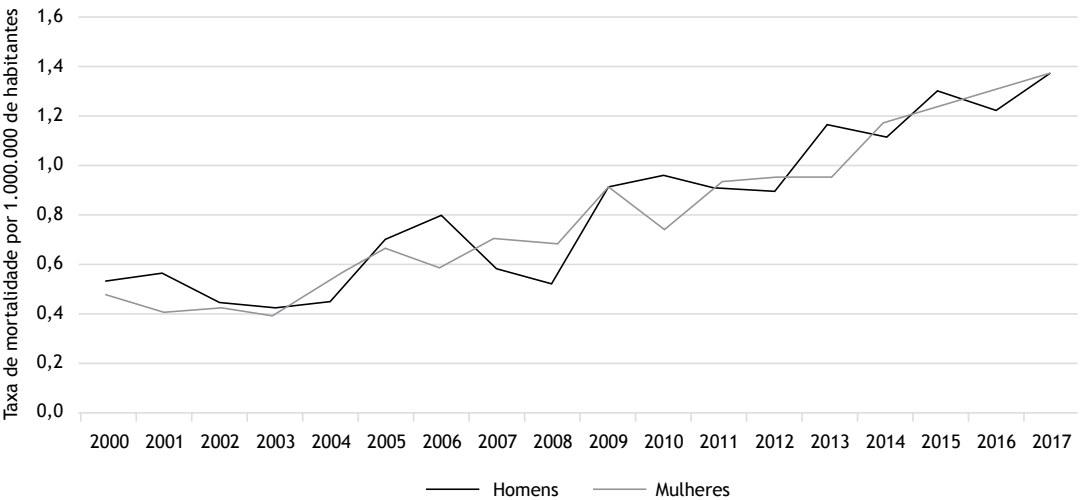


Figura 2. Taxas de mortalidade relacionada à fibrose cística padronizadas pela idade, de acordo com o sexo. Brasil, 2000-2017.

de mortes atribuídas à FC nos últimos anos. Além disso, ela pode estar relacionada com melhorias no diagnóstico clínico de FC e a adoção da triagem neonatal de FC. Embora haja dados que indiquem que a triagem neonatal de FC possa diminuir a mortalidade neonatal relacionada à FC,⁽¹⁶⁾ ela também pode aumentar a notificação de óbito em virtude de um diagnóstico bem estabelecido de FC. A implantação da triagem neonatal de FC iniciou-se em 2000-2001 em alguns estados brasileiros (Santa Catarina, Paraná e Minas Gerais), embora só tenha sido iniciada em São Paulo, o estado mais populoso do Brasil, em 2010.⁽¹⁹⁾ Dados do Ministério da Saúde do Brasil descrevem um aumento dos casos recém-diagnosticados de FC — de 132 em 2014 para 167 em 2018 — e um aumento de quase 50% dos casos de FC em acompanhamento regular durante o mesmo período.⁽¹⁹⁾ Teoricamente, todos os

estados brasileiros realizam a triagem neonatal de FC desde 2013, mas há evidências de que existem desigualdades entre as regiões/estados.⁽²⁰⁾

O achado de que a mediana e a média de idade de óbito aumentaram significativamente no período de 1999 a 2017 foi antecipado em virtude dos avanços no tratamento da FC^(1,16); entretanto, trata-se de um achado paradoxal no contexto da tendência de aumento das taxas de mortalidade relacionada à FC, que não pode ser atribuída à introdução de moduladores de CFTR, porque esses medicamentos ainda não estão disponíveis para a maioria dos pacientes com FC no Brasil. Embora a expansão da triagem neonatal de FC tenha contribuído significativamente para o diagnóstico precoce da FC no Brasil,⁽⁸⁾ nossos achados a respeito da idade de óbito provavelmente não estão relacionados com a triagem

Tabela 3. Causas associadas (não básicas) nas declarações de óbito (N = 2.384) nas quais a fibrose cística foi identificada como causa básica. Brasil, 1999-2017.^a

Causas associadas de morte (capítulos e rubricas da CID-10)	n	%
Algumas doenças infecciosas e parasitárias (A00-B99)	788	31,1
Doenças infecciosas intestinais (A00-A09)	22	0,9
Tuberculose (A15-A19)	14	0,6
Septicemias (A40-A41)	749	31,4
Neoplasias [tumores] (C00-D48)	23	1,0
Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários (D50-D89)	63	2,6
Anemias (D50-D64)	26	1,1
Outras doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos (D65-D89)	39	1,6
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (E00-E90)	359	15,1
Diabetes mellitus (E10-E14)	107	4,5
Desnutrição (E40-E46)	168	7,0
Transtornos mentais e comportamentais (F01-F99)	24	1,0
Doenças do sistema nervoso (G00-G99)	34	1,4
Doenças do aparelho circulatório (I00-I99)	362	15,2
Doenças hipertensivas (I10-I13)	74	3,1
Doenças isquêmicas do coração (I20-I25)	30	1,3
Doenças cardíaca pulmonar e da circulação pulmonar (I26-I28)	93	3,9
Cardiomiopatias (I42)	9	0,4
Parada cardíaca (I46)	44	1,9
Arritmias cardíacas (I47-I49)	26	1,1
Insuficiência cardíaca (I50)	83	3,5
Complicações de cardiopatias e doenças cardíacas mal definidas (I51)	9	0,4
Doenças do aparelho respiratório (J00-J99)	1,836	77,0
Pneumonia (J12-J18)	947	39,7
Bronquite (J40-J42)	3	0,1
Enfisema (J43)	20	0,8
Outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas (J44)	122	5,1
Asma (J45-J46)	7	0,3
Bronquiectasia (J47)	59	2,5
Outras doenças respiratórias que afetam principalmente o interstício (J80-J84)	70	2,9
Insuficiência respiratória não classificada em outra parte (J96)	1,093	45,9
Outros transtornos respiratórios (J98)	179	7,5
Doenças do aparelho digestivo (K00-K93)	129	5,4
Íleo paralítico e obstrução intestinal sem hérnia (K56)	23	1,0
Doenças do fígado (K70-K77)	49	2,1
Outras doenças do pâncreas (K86)	21	0,9
Doenças da pele e do tecido subcutâneo (L00-L99)	3	0,1
Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo (M00-M99)	20	0,8
Doenças do aparelho geniturinário (N00-N99)	150	6,3
Insuficiência renal (N17-N19)	133	5,6
Gravidez, parto e puerpério (O00-O99)	2	0,1
Algumas afecções originadas no período perinatal (P00-P96)	84	3,5
Transtornos relacionados com a gestação de curta duração e peso baixo ao nascer não classificados em outra parte (P07)	28	1,2
Transtornos respiratórios e cardiovasculares específicos do período perinatal (P20-P29)	30	1,3
Septicemia bacteriana do recém-nascido (P36)	33	1,4
Outras obstruções intestinais do recém-nascido (P76)	11	0,5
Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas (Q00-Q99)	32	1,3
Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte (R00-R99)	585	24,5
Hemorragia das vias respiratórias (R04)	33	1,4
Outros sintomas e sinais relativos aos aparelhos circulatório e respiratório (R09)	215	9,0
Choque não classificado em outra parte (R57)	88	3,7
Caquexia (R64)	15	0,6
Falência de múltiplos órgãos (R688)	214	9,0
Lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas (S00-T98)	50	2,1
Corpo estranho no trato respiratório (T17)	16	0,7
Complicações de procedimentos não classificadas em outra parte (T81)	20	0,8
Causas externas de morbidade e de mortalidade (V01-Y98)	92	3,9
Intervenção cirúrgica com transplante de todo o órgão e outras (Y83-Y84)	79	3,3
Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde (Z00-Z99)	2	0,1

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. ^aDuplicação/multiplicação de causas removidas dos capítulos da CID-10.

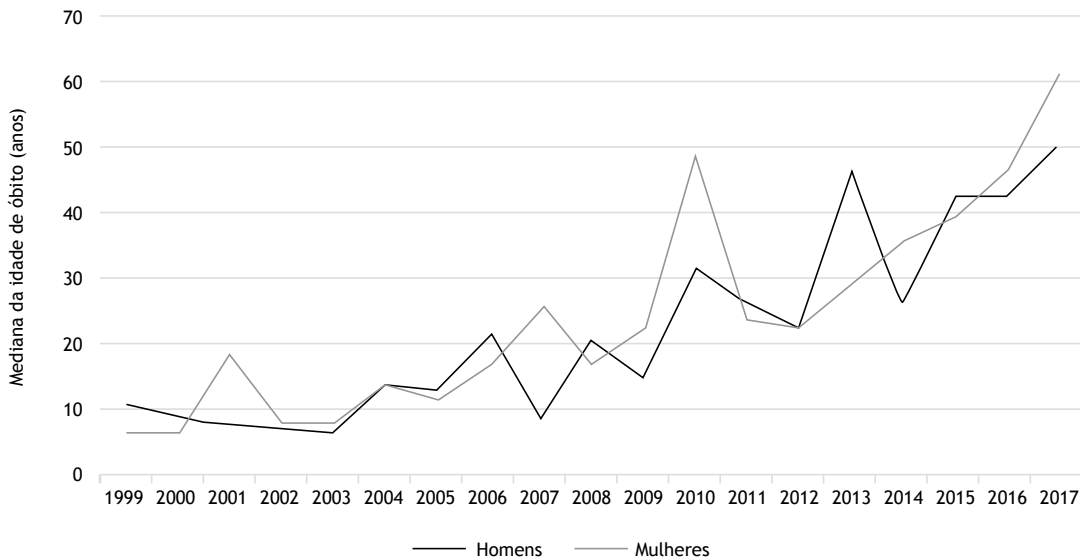


Figura 3. Tendências da mediana da idade de óbito relacionado à fibrose cística, de acordo com o sexo. Brasil, 1999-2017.

neonatal de FC, em virtude de sua implantação recente na maioria dos estados brasileiros. Por outro lado, há uma clara contribuição da triagem neonatal de FC para o número de casos recém-diagnosticados de FC.⁽⁸⁾ Não obstante, o achado preocupante de que 25% das mortes relatadas ocorreram na faixa etária de 0 a 4 anos pode estar relacionado com o diagnóstico mais precoce por meio da triagem neonatal de FC. Um achado do presente estudo pode, porém, indicar um cenário distinto no que tange ao aumento das notificações de óbitos relacionados à FC em faixas etárias maiores (> 25 anos): embora a idade de óbito tenha sido alta na região Norte, o número de pacientes com FC foi pequeno,⁽⁸⁾ provavelmente em virtude da falta de acesso consistente a testes confiáveis de diagnóstico de FC, levando a notificação ou diagnóstico incorreto da doença em alguns dos casos aqui relatados.

A metodologia de causas múltiplas de morte permitiu a recuperação dos dados de todas as causas associadas de morte, consideradas comorbidades nas declarações de óbito em que a FC foi a causa básica. Como esperado, a maioria dessas doenças associadas eram doenças respiratórias (77%), seguidas por doenças infecciosas (31%). Estudos anteriores nos EUA⁽¹⁴⁾ e na Itália⁽¹⁵⁾ selecionaram apenas um subconjunto de causas associadas, escolhidas de acordo com sua prevalência e relevância clínica em relação à FC. Notamos algumas diferenças entre nossos resultados e os dos estudos supracitados: a contribuição da pneumonia (39,7%) no Brasil foi maior do que a verificada nos EUA (18,3%) e na Itália (19,8%); o mesmo ocorreu em relação às proporções de septicemia (31,4%) e desnutrição/caquexia (7,6%) no Brasil em comparação com as observadas na Itália (16,9% e 2,5%, respectivamente).^(15,16) No entanto, diabetes e insuficiência renal foram significativamente maiores na Itália (16,5% e 12,9%, respectivamente)⁽¹⁵⁾ do que em nosso estudo (4,5% e 5,6%, respectivamente).

O conhecimento epidemiológico a respeito da FC no Brasil mudou na última década em virtude do Registro Brasileiro de FC. Com dados sobre mais de 5.000 pacientes com FC de mais de 50 centros de referência em FC em 22 estados brasileiros, o Registro exhibe, entre outros dados, a mortalidade anual relacionada à FC: de 2009 a 2017, apenas 297 mortes foram incluídas no Registro, embora tenhamos compilado 1.897 mortes relacionadas à FC no mesmo período. Essa diferença pode ser explicada pelas dificuldades de acesso dos pacientes com FC aos centros especializados em FC (onde os pacientes são incluídos no Registro) e pelo preenchimento impreciso das causas de morte nas declarações de óbito. Ambas as situações são passíveis de ocorrer, pois a prevalência estimada de FC indica um número muito maior de pacientes no Brasil.⁽³⁾ Elbert et al.⁽²¹⁾ compararam dados referentes à mortalidade relacionada à FC provenientes do *American CFF Registry* e do *Multiple Cause of Death File* (baseados em declarações de óbito de residentes nos EUA) no período de 2012 a 2014. Foi observada uma sobreposição muito boa entre os dois sistemas na faixa etária de 1 a 60 anos (87% dos registros). No que tange àqueles com mais de 75 anos de idade, foram encontrados menos de 5 óbitos relacionados à FC no *CFF Registry* e 42 no *Multiple Cause Of Death File*. Quadro semelhante foi observado naqueles com menos de 12 meses de idade.⁽²¹⁾ É possível que algumas das inconsistências de nossos dados possam ser explicadas como propuseram Elbert et al.⁽²¹⁾: em pacientes mais jovens, dificuldades de acesso a centros especializados em FC ou morte muito prematura; em pacientes mais velhos, imprecisões na descrição da causa da morte nas declarações de óbito.

As vantagens e limitações de estudos de mortalidade com metodologias baseadas em registros ou declarações de óbito foram discutidas por Quintana-Gallego et al.,⁽¹⁸⁾ segundo os quais uma cobertura de quase 100% da

população pode ser alcançada por meio de declarações de óbito. As estatísticas de mortalidade populacional sofrem de problemas de quantidade e qualidade. Em 2017, o Ministério da Saúde do Brasil estimou uma cobertura de 96,3% em todo o país, variando de 92,7% na região Norte a 100,0% na região Sul.⁽²²⁾ No tocante à qualidade, um estudo recente de vigilância sobre estatística com a metodologia de causas múltiplas de morte no Brasil revelou que a média bruta de causas por declaração de óbito aumentou de 2,81 para 3,02 (um aumento de 7,5%) no período de 2003 a 2015; a proporção de declarações de óbito com apenas uma causa de morte diminuiu de 20,32% para 13,75% e a proporção de declarações de óbito com causas mal definidas de morte como causa básica diminuiu de 12,95% para 5,59% (uma redução de 56,22%).⁽²³⁾ No entanto, existem problemas específicos no que tange à FC. Embora seja usado no Brasil o processamento automático de dados sobre mortalidade, a inclusão das causas da morte ainda é uma tarefa realizada por nosologistas treinados, que podem cometer um erro e inserir um código incorreto da CID-10. Corre-se o

risco de que isso aconteça com a fibrose pulmonar (subcategoria J84.1 da CID-10, com quatro caracteres), que pode ser confundida com a FC ou vice-versa.⁽¹⁰⁾ É mais provável que isso ocorra com pacientes mais velhos, porque geralmente se espera que a FC reduza a expectativa de vida. Além disso, como a FC é uma causa relativamente rara de morte, as tabelas de decisão para processamento automático podem não incluir as normas e disposições da CID a respeito da mortalidade e envolvendo todas as doenças e sua história natural. Finalmente, é de suma importância que os médicos declarem corretamente todas as causas de morte nas declarações de óbito.

O presente estudo mostrou um aumento significativo e contínuo das taxas de mortalidade relacionada à FC no Brasil nos últimos anos, com um aumento concomitante da mediana da idade de óbito. Acreditamos que esses achados resultem de um aumento do diagnóstico de FC no país e esperamos que essa tendência de aumento das taxas de mortalidade relacionada à FC diminua nos próximos anos, o que indicará melhor assistência à saúde dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15010. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.10>
- O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-1904. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60327-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60327-5)
- Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2008;7(1):15-22. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.03.006>
- Brasil. Presidência da República. Casa Civil [homepage on the Internet]. Lei no. 6.015, de 31 de dezembro de 1973. [about 73 screens]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6015compilada.htm
- Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informações de Mortalidade: Manual de Procedimentos Operacionais. Brasília: o Ministério; 1999.
- World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th rev. vol 2. Instruction Manual. Geneva: World Health Organization; 1993.
- Santo AH. Multiple causes of death: presentation forms and analysis methods [thesis]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 1988.
- Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) [homepage on the Internet]. GBEFC; c2017 [cited 2020 Mar 8]. The Brazilian Cystic Fibrosis Patient Registry 2017. [Adobe Acrobat document, 56p.]. Available from: http://www.gbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2017_EN.pdf
- Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; c2020 [cited 2020 Mar 8]. Portal da Saúde. Transferência/Download de Arquivos. Arquivos de Dados. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0901&item=1&acao=26&pad=31655>
- World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th rev. vol 1. Geneva: World Health Organization; 1993.
- Santo AH, Pinheiro CE. The use of the microcomputer in selecting the basic cause of death [Article in Portuguese]. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1995;119(4):319-327.
- Santo AH, Pinheiro CE. Multiple causes-of-death tabulator [Article in Portuguese]. *Rev Bras Epidemiol*. 1999;2(1-2):90-97. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X1999000100009>
- Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age Standardization of Rates: A New WHO Standard. Geneva: World Health Organization; 2001.
- Halliburton CS, Mannino DM, Olney RS. Cystic fibrosis deaths in the United States from 1979 through 1991. An analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150(11):1181-1185. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1996.02170360071012>
- Alicandro G, Frova L, Di Fraia G, Colombo C. Cystic fibrosis mortality trend in Italy from 1970 to 2011. *J Cyst Fibros*. 2015;14(2):267-274. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.07.010>
- Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2019 Dec;7(12):e40]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):65-124. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30337-6)
- Villaverde-Hueso A, Sánchez-Díaz G, Molina-Cabrero FJ, Gallego E, Posada de la Paz M, Alonso-Ferreira V. Mortality Due to Cystic Fibrosis over a 36-Year Period in Spain: Time Trends and Geographic Variations. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(1):119. <https://doi.org/10.3390/ijerph16010119>
- Quintana-Gallego E, Ruiz-Ramos M, Delgado-Pecellin I, Calero C, Soriano JB, Lopez-Campos JL. Mortality from cystic fibrosis in Europe: 1994-2010. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(2):133-142. <https://doi.org/10.1002/ppul.23337>
- Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; c2020 [updated 2017 Aug 21; cited 2020 Mar 18]. Dados sobre o Programa Nacional de Triagem Neonatal. Available from: <http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/dados-sobre-o-programa-nacional-da-triagem-neonatal>
- Mallmann MB, Tomasi YT, Boing AF. Neonatal screening tests in Brazil: prevalence rates and regional and socioeconomic inequalities. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(4):487-494. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.02.008>
- Elbert A, Petren KM, Rizvi S, Marshall B, Loeffler D, Fink A. Assessing death data of people with CF in 2102-2014: comparison between the CFF Registry and Multiple Cause of Death Data. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(S45). <https://doi.org/10.1002/ppul.23576> <https://doi.org/10.1002/ppul.23576>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise da Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; c2020 [cited 2020 Mar 18]. Indicadores de cobertura que utilizam a metodologia do Busca Ativa Available from: <http://svs.aids.gov.br/dantps/acesso-a-informacao/acoes-e-programas/busca-ativa/indicadores-de-saude/cobertura/>
- Santo AH, Pinheiro CE. Reassessment of the epidemiological multiple-cause-of-death potential use in Brazil, 2015. *ResearchGate* [serial on the Internet]. 2019 May [cited 2020 Mar 18]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/333264475_Reassessment_of_the_epidemiological_multiple_cause-of-death_potential_use_in_Brazil_2015



Implantação de telemedicina de terapia intensiva durante a pandemia de COVID-19

Bruno Rocha de Macedo¹, Marcos Vinicius Fernandes Garcia¹,
Michelle Louvaes Garcia¹, Marcia Volpe^{1,2}, Mayson Laércio de Araújo Sousa¹,
Talita Freitas Amaral¹, Marco Antônio Gutierrez¹, Antonio Pires Barbosa¹,
Paula Gobi Scudeller¹, Pedro Caruso¹, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho¹

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Departamento de Ciências do Movimento Humano, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – Santos (SP) Brasil.

Recebido: 27 outubro 2020.

Aprovado: 17 dezembro 2020.

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

RESUMO

Objetivo: Descrever a implantação de um serviço de telemedicina de UTI durante a pandemia de COVID-19, assim como descrever e analisar os resultados dos primeiros quatro meses de funcionamento do programa. **Métodos:** Estudo observacional descritivo da implantação de um serviço de telemedicina de UTI seguido de análise retrospectiva dos dados clínicos de pacientes com COVID-19 internados em UTI entre abril e julho de 2020. **Resultados:** O serviço foi implantado em quatro semanas e mostrou-se viável em meio à pandemia. O treinamento foi desenhado para ser remoto e baseado em evidências, promovendo a padronização do atendimento aos pacientes com COVID-19. Mais de 100.000 visualizações foram registradas nas plataformas on-line de acesso livre e no aplicativo móvel. Durante o período do estudo, os casos de 326 pacientes com COVID-19 foram avaliados no programa. A mediana de idade foi de 60 anos (variação: 49-68 anos). Houve predomínio do sexo masculino (56%) e alta prevalência de hipertensão arterial (49,1%) e diabetes mellitus (38,4%). Na admissão na UTI, 83,7% dos pacientes estavam em ventilação mecânica invasiva, com uma mediana da relação $PaO_2/FiO_2 < 150$. Ventilação pulmonar protetora foi possível em 75% dos casos. A mortalidade na UTI foi de 65%, e a mortalidade hospitalar foi de 68%. **Conclusões:** A telemedicina de UTI forneceu treinamento multidisciplinar aos profissionais de saúde e acompanhamento clínico de centenas de pacientes críticos. A iniciativa na rede pública foi pioneira e mostrou-se viável em meio à pandemia de COVID-19, incentivando a criação de projetos semelhantes que combinem práticas baseadas em evidências, treinamento e telemedicina.

Descritores: Telemedicina; Cuidados críticos; Infecções por coronavírus; Administração dos cuidados ao paciente.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional e o crescente aumento das doenças respiratórias já alertavam para a necessidade de se prever recursos tecnológicos e suprir uma crescente demanda de profissionais qualificados em terapia intensiva.⁽¹⁾ A COVID-19, doença causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, foi identificada no final de 2019^(2,3) e acumula milhões de casos no mundo⁽⁴⁾ e milhares de mortes no Brasil, terceiro país mais atingido pela pandemia.⁽⁵⁾ A insuficiência respiratória leva de 10% a 25% dos pacientes hospitalizados a precisar de ventilação mecânica invasiva (VMI).⁽⁶⁾ O uso de VMI nas UTIs brasileiras passou dos prévios 22% para 48%.⁽⁷⁾ O desafio para o atendimento aos pacientes durante a pandemia levou a discussão sobre a alocação de recursos materiais e pessoais.⁽⁶⁾

Por meio da tecnologia de telecomunicação aplicada à saúde, a telemedicina presta assistência à distância. Sua utilização é estratégica porque proporciona a troca de conhecimentos entre equipes e o treinamento e a capacitação de equipes multiprofissionais. A telemedicina

também permite a auditoria e monitorização dos processos envolvidos no cuidado dos pacientes.⁽⁸⁾ Aplicada aos pacientes críticos, a telemedicina reduz o tempo de permanência na UTI, aumentando a disponibilidade de leitos, e reduz a mortalidade hospitalar.⁽⁹⁻¹²⁾ Durante a pandemia, a telemedicina foi apontada como opção para toda a linha de cuidados, desde a triagem⁽¹³⁾ até a divulgação de informações para as equipes de saúde atuando no cuidado dos pacientes e para a população geral.⁽¹⁴⁾ No estado de Nova York (EUA), epicentro da pandemia naquele país, um serviço de telemedicina existente foi expandido, permitindo a telemetria de eventos adversos e auxiliando na gestão de leitos e de recursos materiais e pessoais.⁽¹⁵⁾ Mesmo especialidades não diretamente relacionadas à COVID-19, como a ortopedia, implantaram a telemedicina para permitir o tratamento de pacientes durante a pandemia.⁽⁸⁾ No Brasil, a telemedicina foi aprovada pelo Ministério da Saúde no Artigo 3º da Lei n. 13.979 de 6 de fevereiro de 2020 em caráter extraordinário e temporário no período da pandemia.

Endereço para correspondência:

Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Avenida Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º andar, Bloco II, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 2661-5695. E-mail: carlos.carvalho@hc.fm.usp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Os casos graves de COVID-19 evoluem para a SDRA, cujo tratamento baseia-se na adoção de estratégias de ventilação mecânica protetora (VMP).^(16,17) Apesar disso, a utilização dessas estratégias pelos profissionais de saúde ainda é reduzida,⁽¹⁸⁾ possivelmente por desconhecimento das mesmas, inadequada formação ou insegurança no manejo do ventilador mecânico.⁽¹⁹⁻²¹⁾

A UTI Respiratória do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) é referência para o tratamento de casos respiratórios graves e ventilação mecânica no serviço público do Estado de São Paulo. A equipe da UTI, em parceria com a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP), desenvolveu um protocolo de assistência e capacitação para as UTIs públicas do Estado de São Paulo durante a pandemia. Esse desenvolvimento baseou-se nas hipóteses que são factíveis por telemedicina: atendimento de pacientes com insuficiência respiratória suspeita ou confirmada por COVID-19 e capacitação de equipes multiprofissionais de UTI durante a pandemia.

O objetivo primário do presente artigo foi descrever a implantação de um serviço de telemedicina de UTI durante a pandemia de COVID-19. O objetivo secundário foi descrever e analisar os resultados dos primeiros quatro meses de funcionamento desse novo programa de telemedicina de UTI.

MÉTODOS

Descrição do estudo

Este estudo descreve a implantação de um programa de telemedicina de UTI, seguido de uma análise retrospectiva dos dados clínicos de pacientes com COVID-19 admitidos nas UTIs participantes entre os meses de abril e julho de 2020. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCFMUSP (Protocolo n. 4.222.334). O programa foi desenvolvido com o apoio e a participação da SES-SP.

Descrição do protocolo assistencial

Especialistas do HCFMUSP (em pneumologia, moléstias infecciosas, emergências clínicas e anestesiologia) reuniram-se e, após revisão da literatura e reuniões para consenso, elaboraram um protocolo assistencial para o cuidado de pacientes com SDRA e insuficiência respiratória por COVID-19. O protocolo foi validado pelo Centro de Contingência para o Coronavírus do Governo do Estado de São Paulo e adotado pela SES-SP como padrão de atendimento para toda a rede pública estadual.

O protocolo assistencial (vide material suplementar) reforça as melhores práticas de terapia intensiva com ênfase na VMP, sugerindo V_T de 6 mL/kg de peso ideal, monitoração da pressão de platô, monitoração da pressão de distensão e uso de manobras de resgate para pacientes com hipoxemia refratária. Lavagem das mãos, uso apropriado de equipamentos de proteção individual, seleção de exames laboratoriais e de

imagem, uso de fluidos, antibióticos, corticosteroides, profilaxia de eventos tromboembólicos e desmame da VMI também foram sugeridos.

Implantação do programa de telemedicina de UTI

A SES-SP elegeu a UTI Respiratória do InCor-HCFMUSP (Convênio no. 20/2018) como centro coordenador desse programa de telemedicina para as UTIs de hospitais públicos do Estado de São Paulo (Convênio SES TeleUTI n. 1140/2020).

A seleção dos hospitais que foram convidados a adotar o programa de telemedicina foi feita pela SES-SP com o direcionamento do Centro de Contingência para o Coronavírus do Governo do Estado de São Paulo e baseou-se na maior incidência de pacientes com COVID-19 por região atendida. A implantação do serviço de telemedicina foi feita em duas etapas. Na primeira, foram incluídos 9 hospitais e, na segunda etapa, mais 11 hospitais. Informações mais detalhadas sobre os hospitais participantes estão descritas na Tabela S1 (material suplementar).

O Serviço de Tecnologia da Informação do InCor desenvolveu uma plataforma própria, denominada "iConf", que utiliza os principais recursos de webconferência de um sistema comercial, mas sob uma licença de código aberto (vide material suplementar). Na plataforma iConf, todos os dados registrados no serviço de telemedicina ficam armazenados em um servidor no InCor e não são compartilhados ou manipulados por terceiros, obedecendo a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (Lei n. 13.853 de 2019).

No InCor, o serviço de telemedicina dispõe de uma área física com salas compostas por dois postos de atendimento de telemedicina por sala; além disso, também há uma sala multidisciplinar para a análise de dados e o planejamento do programa e outra sala para apoio técnico-administrativo. No InCor e nas UTIs que aderiram ao programa de telemedicina foram montadas estações com monitores duplos de alta resolução equipadas com câmera, microfone com cancelamento de eco e reprodução de áudio. Durante as sessões de webconferência entre os profissionais de saúde, em um dos monitores ocorria a interação entre as equipes e, no segundo monitor, eram compartilhados exames, materiais de interesse didático e até um quadro em branco para escrita livre (Figura S2, material suplementar).

Na última semana de março, foi testado o modelo final de atendimento, e o Serviço de Telemedicina de UTI foi implantado a partir do primeiro dia de abril de 2020. Esses teleatendimentos ocorreram diariamente, em horários pré-agendados. Cada sessão de telemedicina entre UTIs foi planejada para durar cerca de uma hora, utilizando-se aproximadamente 10 min na discussão de cada paciente. Nessas discussões, o médico especialista no InCor auxiliava a coleta das informações clínicas para o diagnóstico, discutia os achados e orientava os tratamentos conforme o protocolo assistencial.

Os dados então eram coletados em um formulário denominado REDCap,⁽²²⁾ estruturado e desenvolvido especificamente para esse programa de telemedicina. Esse era compartilhado pelas equipes de ambas as UTIs e permitia confidencialidade. A seleção dos pacientes a serem discutidos era prerrogativa da equipe de UTI do hospital que estava cuidando do paciente.

Capacitação de profissionais de saúde e divulgação do protocolo assistencial

A capacitação das equipes das UTIs selecionadas para receber o programa de telemedicina foi realizada por uma equipe multiprofissional especializada no cuidado intensivo do InCor. Pela impossibilidade de treinamentos práticos presenciais durante a pandemia, buscaram-se estratégias para diversificar a difusão do conhecimento, englobando cursos de capacitação à distância por videoaulas, tutoriais, utilização de portais oficiais e adaptação do protocolo para aplicativos para celulares.

Visando uma ampla divulgação, o protocolo de cuidados do paciente com COVID-19 foi disponibilizado em plataformas de livre acesso dos sites da Escola de Educação Permanente (EEP) do HCFMUSP (<https://incor.eephcmusp.org.br/course/index.php?categoryid=2>) e da SES-SP (<http://eadses.saude.sp.gov.br/>). As sessões de discussão de casos eram permeadas por conceitos teóricos, o esclarecimento de dúvidas era encorajado, e atividades de reforço podiam ser marcadas por videoconferência. A carga horária de uso do material didático à distância na plataforma teve duração de 25 h.

Como material de apoio ao treinamento e para auxiliar a assistência aos pacientes, foi disponibilizado gratuitamente um aplicativo para celular.⁽²³⁾ O conteúdo do aplicativo incluía calculadoras de peso ideal para VMP, tutoriais de suplementação de oxigenoterapia e de formas de ventilação mecânica não invasiva, tutoriais de intubação orotraqueal, calculadora de dose de medicações utilizadas em sequência rápida para intubação orotraqueal, além de diluições de sedativos, analgésicos, bloqueadores neuromusculares e drogas vasoativas.

Avaliação contínua do programa de telemedicina

O acompanhamento da implantação objetivou a melhoria do desempenho assistencial. Indicadores de desempenho e capacitação foram escolhidos e envolviam o número de discussões por teleatendimento, o número de pacientes atendidos, o número de teleatendimentos cancelados, a média do número de discussões de pacientes por visitas e o preenchimento dos formulários de dados clínicos. A análise era encaminhada para os gestores dos hospitais e para a SES-SP. Quando o resultado estivesse abaixo da meta esperada, era proposto um plano de ação com o gestor do hospital que era reavaliado nas semanas seguintes. A meta inicial era de que os atendimentos acontecessem em 70% dos dias programados, com uma média diária

sugerida de três casos por teleatendimento. Dados incompletos que não permitissem a avaliação em mais de 20% dos registros eram evitados. Semanalmente, os hospitais eram abordados para se ajustarem às metas.

COLETA DE DADOS

Foram coletados os seguintes dados clínicos dos pacientes: idade, sexo, altura, peso real, IMC, comorbidades,⁽²⁴⁾ estado funcional pré-admissão na UTI com base nas atividades básicas de vida diária,⁽²⁵⁾ avaliação de gravidade na admissão pelo *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3),⁽²⁶⁾ e uso de terapêuticas de suporte intensivo, como drogas vasoativas, VMI e hemodiálise. Adicionalmente, foram coletados o tempo de permanência na UTI, tempo e dados de VMP, tempo de permanência hospitalar, mortalidade na UTI e mortalidade hospitalar.

Os dados referentes às ferramentas de capacitação foram coletados até 31 de julho de 2020, assim como o número de visualizações na plataforma da EEP-HCFMUSP, o número de profissionais inscritos na plataforma da SES-SP e o número de usuários que baixaram o aplicativo para celular. A saída da UTI e a alta hospitalar foram acompanhadas até 28 de agosto de 2020 para todos os pacientes internados até 31 de julho do mesmo ano.

Análise estatística

Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para avaliar o tipo de distribuição das variáveis contínuas. Como essas variáveis tiveram distribuição não paramétrica, elas foram apresentadas como mediana e IIQ. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência e proporção.

Este estudo seguiu a recomendação da *Revised Standards for Quality Improvement Reporting Excellence*, que visa a melhoria da qualidade de estudos.⁽²⁷⁾ As análises foram realizadas com o software R (R Core Team, 2017).

RESULTADOS

A estruturação da rede de telemedicina de UTI para o atendimento dos pacientes COVID-19 foi iniciada em abril de 2020. O custo de instalação dos equipamentos foi de cerca de R\$ 10.000 (aproximadamente US\$ 1.850 pelo câmbio em novembro de 2020) por hospital participante. O custo mensal de operação do serviço, incluindo os teleatendimentos e a capacitação multiprofissional, foi de R\$ 20.000 por hospital participante (aproximadamente US\$ 3.700).

Entre abril e julho de 2020, foram registradas 105.486 visualizações na plataforma de livre acesso da EEP-HCFMUSP e efetuadas 3.484 inscrições para o curso de ensino à distância na plataforma da SES-SP. O aplicativo para celular foi instalado por mais de 3.000 usuários até julho do mesmo ano.

Durante o período do estudo, foram discutidos os casos de 454 pacientes. Entre esses, 326 (74%) tiveram

o diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR, 113 pacientes tiveram o diagnóstico de COVID-19 descartado, e 15 não apresentavam informações suficientes para essa análise. O fluxograma de inclusão de pacientes é apresentado na Figura 1.

Na Tabela 1 são apresentados os dados demográficos, clínicos e laboratoriais na admissão na UTI e no primeiro dia de discussão por telemedicina sobre os 326 pacientes com COVID-19. São apresentados também os dados de VMI, manobras de resgate para hipoxemia e realização de traqueostomia. Dentre os 326 pacientes atendidos, 273 (83,7%) necessitaram VMI. Com relação aos parâmetros de VMI no primeiro dia de discussão por telemedicina, notou-se que a mediana de V_T por peso ideal predito foi de 6,1 mL/kg (5,6-6,9 mL/kg), a mediana de pressão de platô foi de 25 cmH₂O (21-28 cmH₂O), e a mediana de pressão de distensão foi de 13 cmH₂O (11-15 cmH₂O).

A mortalidade na UTI foi de 65%, e a mortalidade hospitalar foi de 68% durante o período estudado. A mortalidade na UTI foi de 73,2% em abril para 58,7% em julho, e a mortalidade hospitalar foi de 73,2% em abril para 64,8% em julho. Considerando somente os pacientes submetidos à VMI, a mortalidade na UTI e a mortalidade hospitalar foram de 76% e 78%, respectivamente. Na UTI, a mortalidade foi de 88% em abril para 67% em julho, enquanto a mortalidade hospitalar foi de 88% em abril para 71% em julho. As medianas do SAPS 3 foram de 55 (49-67) em abril, 54 (46-65) em maio, 53 (47-61) em junho e 53 (45-62) em julho.

A Figura 2 apresenta as taxas de mortalidade na UTI e mortalidade hospitalar ao longo dos meses. A Figura 3 apresenta o tempo de permanência na UTI e de permanência hospitalar ao longo dos meses.

DISCUSSÃO

Em março de 2020, foi implantado o serviço de telemedicina de UTI no InCor-HCFMUSP para atender a alta demanda por recursos especializados para o atendimento de pacientes com COVID-19. A capacitação facilitou a padronização da assistência ao paciente com COVID-19 e a rápida difusão do protocolo de atendimento e de VMP aos profissionais de saúde. No período de análise, a gravidade dos pacientes na admissão avaliada pelo SAPS 3 manteve-se similar, ao passo que a mortalidade na UTI e a mortalidade hospitalar diminuíram, sugerindo que, durante aquele período, fatores relacionados à capacitação e à assistência da telemedicina de UTI podem ter contribuído para isso, além de fatores como o ganho de informação científica e experiência clínica no manejo da doença. O tempo de permanência na UTI apresentou queda de 1 dia no decorrer do período do estudo e o de internação hospitalar foi reduzido em 5 dias no mesmo período.

O serviço de telemedicina encontrou soluções para diversificar a forma de disseminação desse protocolo assistencial através de videoaulas, fóruns de discussão na plataforma de ensino à distância, aulas oferecidas durante os teleatendimentos e uso do aplicativo para celular. Essas ações podem ter influenciado a adesão

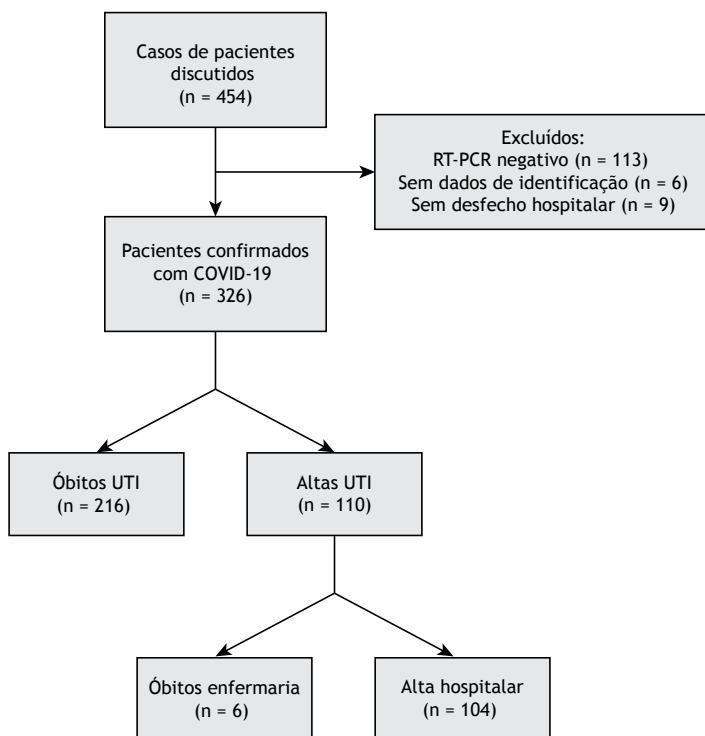


Figura 1. Fluxograma dos pacientes assistidos pelo programa de telemedicina durante o período de estudo.

Tabela 1. Características demográficas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas, assim como dados de uso de ventilação mecânica, na admissão em UTI e no primeiro dia de discussão na telemedicina, referentes a pacientes com COVID-19 atendidos durante o período do estudo.^a

Variáveis	N = 326
Idade, anos	60 [49-68]
Sexo masculino	182 (56,0)
IMC, kg/m ²	27,7 [24,7-32,6]
Paciente independente para atividades básicas da vida diária	265 (97,4)
SAPS 3	53 [47-64]
Comorbidades	
Hipertensão arterial sistêmica	160 (49,1)
Diabetes	125 (38,4)
Obesidade (IMC > 30 kg/m ²)	90 (27,6)
DPOC	22 (6,7)
Doenças cardíacas	21 (6,4)
Dislipidemia	11 (3,4)
Doença renal crônica	12 (3,6)
Sem comorbidades	32 (9,8)
Exames laboratoriais no primeiro dia de discussão	
Creatinina, mg/dL	1,1 [0,8-2,8]
pH	7,34 [7,26-7,42]
PO ₂ , mmHg	84 [69-115]
PCO ₂ , mmHg	48 [42-58]
Bicarbonato, mmol/L	26 [23-30]
Excesso de bases, mmol/L	0,5 [-3,8 a 4,2]
Parâmetros de VMI no primeiro dia de discussão	
Complacência, mL/cmH ₂ O	30 [25-37]
V _T por peso ideal predito, mL/kg	6,1 [5,6-6,9]
Pressão de platô, cmH ₂ O	25 [21-28]
Pressão de distensão, cmH ₂ O	13 [11-15]
PEEP, cmH ₂ O	12 [10-14]
FiO ₂ %	60 [40-80]
PaO ₂ /FiO ₂	148 [104-223]
Uso de terapias de suporte orgânico durante a internação na UTI	
Uso de VMI	273 (83,7)
Duração da VMI, dias	13 [8-20]
Hemodiálise	72 (22,1)
Vasopressores	170 (52,1)
Corticosteroides	211 (64,7)
Manobras de resgate da insuficiência respiratória	
Posição prona	82 (30,0)
Titulação de PEEP	120 (44,0)
Recrutamento alveolar	19 (7,0)
Uso de bloqueador neuromuscular	101 (37,0)
Traqueostomia	29 (10,6)

SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*; e VMI: ventilação mecânica invasiva. ^aValores expressos como mediana [IIQ] ou n (%).

dos profissionais à estratégia de VMP e a melhora do resultado observado, como sugerido em um estudo que mostrou melhora de desfechos clínicos, maior adoção de boas práticas e até redução de custos com atividades de educação por telemedicina de UTI.⁽²⁸⁾

Em relação aos dados demográficos, nossos resultados são comparáveis aos de coortes de pacientes críticos com COVID-19.⁽²⁹⁻³²⁾ De maneira similar a outros estudos,^(33,34) no nosso grupo de pacientes houve um

grande uso de terapias de suporte à vida, como o uso de drogas vasoativas e de terapia renal substitutiva, ambas associadas à maior mortalidade hospitalar. Como os pacientes atendidos pelo nosso programa preferencialmente deveriam estar em VMI, notamos um uso de VMI superior ao descrito nas UTIs públicas brasileiras (83,7% vs. 64,3%).⁽⁷⁾ A relação PaO₂/FiO₂ dos pacientes do programa foi baixa e inferior ao descrito num estudo multicêntrico na Itália.⁽³¹⁾

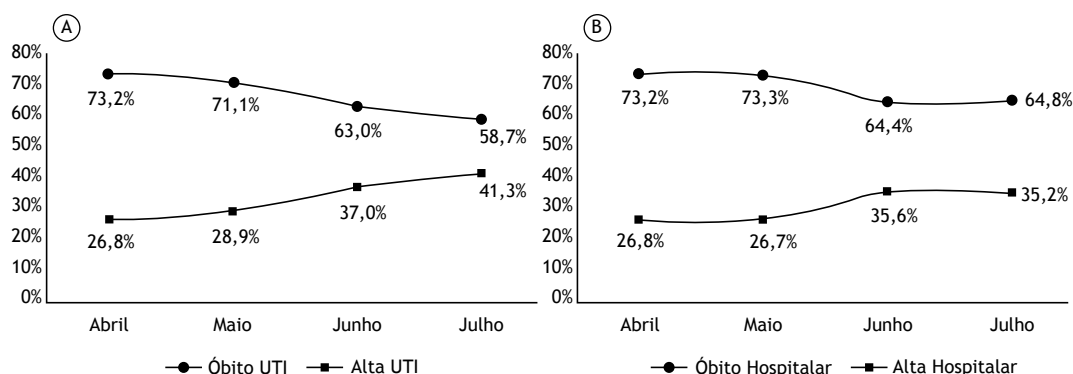


Figura 2. Mortalidade em UTI (em A) e mortalidade hospitalar (em B) durante o período do estudo.

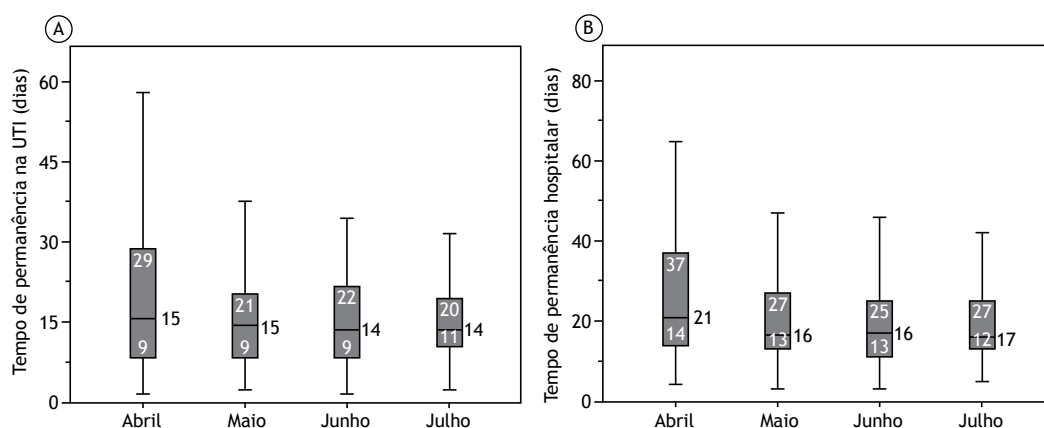


Figura 3. Tempo de permanência em UTI (em A) e tempo de permanência hospitalar (em B) durante o período do estudo.

A mediana da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ da amostra foi compatível com SDRA moderada a grave.⁽³⁵⁾ A mortalidade dessa condição no Brasil é de 53% a 60%,⁽⁷⁾ e um ensaio clínico randomizado com pacientes com SDRA por COVID-19 indicou mortalidade em 28 dias de até 61,5%,⁽³⁶⁾ semelhante à mortalidade que observamos.

Sabidamente, a VMP reduz a mortalidade, aumenta o número de dias livres de VMI^(17,37) e aumenta a sobrevida de longo prazo.⁽³⁸⁾ Apesar desse benefício, estudos internacionais demonstram que até dois terços dos pacientes não recebiam VMP.⁽¹⁸⁾ Um estudo em 45 UTIs brasileiras mostrou que 30% dos pacientes internados em UTI apresentavam SDRA e a mediana de V_T estava acima do aplicado nos nossos pacientes atendidos por telemedicina.⁽¹⁹⁾ Reforçamos diariamente a adesão ao protocolo de VMP⁽³⁹⁾ e conseguimos atingir 75% dos pacientes da amostra recebendo V_T protetor (abaixo de 7 mL/kg de peso ideal) e com medidas de pressão de platô e pressão de distensão protetoras.^(37,40) Esses parâmetros protetores mantiveram-se nos 3 primeiros dias de acompanhamento (Tabela S2).

Na base de dados da rede de UTIs brasileiras, a mortalidade hospitalar nas UTIs públicas em pacientes com COVID-19 sob VMI foi de 69,3% até novembro de 2020.⁽⁷⁾ A amostra de pacientes com COVID-19 sob VMI cujos casos foram discutidos na telemedicina

de UTI apresentava como viés a seleção do caso por parte da equipe na origem, que priorizava casos de maior gravidade e complexidade. Observamos na nossa amostra que a mortalidade hospitalar foi superior nos dois primeiros meses de funcionamento do programa, diminuiu no terceiro e permaneceu estável no quarto mês.

Como limitação do estudo, temos o fato de que nem todos os casos dos pacientes com COVID-19 internados em UTI foram objeto de discussão na telemedicina, ou seja, atendemos uma subamostra de casos mais graves selecionados pelo médico na origem. A troca das informações durante os teleatendimentos nem sempre era ideal, uma vez que o prontuário do paciente não foi disponibilizado e os dados no REDCap poderiam estar incompletos. Descontinuações das discussões diárias dos casos também ocorreram devido a intercorrências no hospital de origem e sobrecarga de trabalho dos profissionais.

No nosso conhecimento, este é o primeiro serviço de telemedicina de UTI que alia atividades de capacitação e assistenciais com atuação na rede pública em um estado brasileiro em meio à pandemia de COVID-19. A efetividade dessa implantação fica evidenciada pela observação de que a VMP para casos de insuficiência respiratória grave foi realmente utilizada. Esperamos, com esses dados, incentivar a criação de projetos

semelhantes que aliem práticas baseadas em evidências, protocolos, capacitação e teleatendimentos.

e Vânia Quinato Malacize, assim como a parceria com o InovaInCor e a Intel.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à equipe de telemedicina de UTI do InCor HCFMUSP: Bruna Provenci, Daniela Helena Machado de Freitas, Ellen Pierre de Oliveira, Julia Bamberg Cunha Melo, Juliana Patrícia Pires, Larissa Barbosa Talharo, Marcela Araújo de Castro, Mauro Roberto Tucci, Renato Miranda de Lima, Ricardo Antônio Bonifácio de Moura, Roberta Fittipaldi, Roberta Pontes Lisboa, Sergio Martins Pereira, Thaís Cristina da Silva

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

BRM, MVFG, MLG, MLAS, TFA, PGS, PC e CRRC: concepção e planejamento do estudo, assim como interpretação das evidências; BRM, MVFG, MLG, MV, MLAS, TFA, MAG, APB, PGS, PC e CRRC: redação/ revisão das versões preliminares e definitivas; e BRM, MVFG, MLG, MV, MLAS, TFA, MAG, APB, PGS, PC e CRRC: aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ, White A, Popovich J Jr; Committee on Manpower for Pulmonary and Critical Care Societies (COMPACCS). Caring for the critically ill patient. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: can we meet the requirements of an aging population?. *JAMA*. 2000;284(21):2762-2770. <https://doi.org/10.1001/jama.284.21.2762>
- Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):e42]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):506-517. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2)
- Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related?. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(6):729-734. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.026>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2020 [cited 2020 Sep 25]. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/>
- Coronavírus Brasil [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2020 [cited 2020 Sep 25]. Painel Coronavírus. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>
- Rivello ED, Letchford S, Achieng L, Newton MW. Critical care in resource-poor settings: lessons learned and future directions. *Crit Care Med*. 2011;39(4):860-867. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206d6d5>
- UTIs Brasileiras [homepage on the Internet]. São Paulo: Associação de Medicina Intensiva Brasileira; c2020 [cited 2020 Sep 10]. Perfil das UTIs. Available from: <http://www.utisbrasil.com.br/>
- Loeb AE, Rao SS, Ficke JR, Morris CD, Riley LH 3rd, Levin AS. Departmental Experience and Lessons Learned With Accelerated Introduction of Telemedicine During the COVID-19 Crisis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020;28(11):e469-e476. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-20-00380>
- Barnett ML, Ray KN, Souza J, Mehrotra A. Trends in Telemedicine Use in a Large Commercially Insured Population, 2005-2017. *JAMA*. 2018;320(20):2147-2149. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.12354>
- Kahn JM, Le TQ, Barnato AE, Hravnak M, Kuza CC, Pike F, et al. ICU Telemedicine and Critical Care Mortality: A National Effectiveness Study. *Med Care*. 2016;54(3):319-325. <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000485>
- Becker CD, Fusaro MV, Scurlock C. Telemedicine in the ICU: clinical outcomes, economic aspects, and trainee education. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019;32(2):129-135. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000704>
- Lilly CM, McLaughlin JM, Zhao H, Baker SP, Cody S, Irwin RS, et al. A multicenter study of ICU telemedicine reengineering of adult critical care. *Chest*. 2014;145(3):500-507. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1973>
- Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1679-1681. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2003539>
- Song X, Liu X, Wang C. The role of telemedicine during the COVID-19 epidemic in China-experience from Shandong province. *Crit Care*. 2020;24(1):178. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02884-9>
- Becker CD, Forman L, Gollapudi L, Nevins B, Scurlock C. Rapid Implementation and Adaptation of a Telehospitalist Service to Coordinate and Optimize Care for COVID-19 Patients [published online ahead of print, 2020 Aug 14]. *Telemed J E Health*. 2020;10.1089/tmj.2020.0232. <https://doi.org/10.1089/tmj.2020.0232>
- 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>
- 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>
- 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>
- Azevedo LC, Park M, Salluh JI, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, Varaschin P, et al. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R63. <https://doi.org/10.1186/cc12594>
- Tallo FS, de Campos Vieira Abib S, de Andrade Negri AJ, Cesar P Filho, Lopes RD, Lopes AC. Evaluation of self-perception of mechanical ventilation knowledge among Brazilian final-year medical students, residents and emergency physicians. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72(2):65-70. <https://doi.org/10.6061/clinics/2017/02/01>
- Kalhan R, Mikkelsen M, Dedhiya P, Christie J, Gaughan C, Lanken PN, et al. Underuse of lung protective ventilation: analysis of potential factors to explain physician behavior. *Crit Care Med*. 2006;34(2):300-306. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000198328.83571.4A>
- Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>
- Nishi PG, Shinzato GT. Atlantes (2020) COVID19VM (version 0.0.9.0) [mobile application software]. Available from: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.myccompany.covid19vm>
- 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)
- MAHONEY FI, BARTHEL DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J*. 1965;14:61-5. PMID: 14258950. <https://doi.org/10.1037/t02366-000>
- Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission [published correction appears

- in *Intensive Care Med.* 2006 May;32(5):796]. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1345-1355. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2763-5>
27. Ogrinc G, Davies L, Goodman D, Batalden P, Davidoff F, Stevens D. SQUIRE 2.0 (Standards for QQuality Improvement Reporting Excellence): revised publication guidelines from a detailed consensus process. *BMJ Qual Saf.* 2016;25(12):986-992. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2015-004411>
28. Kovacevic P, Dragic S, Kovacevic T, Momcicevic D, Festic E, Kashyap R, et al. Impact of weekly case-based tele-education on quality of care in a limited resource medical intensive care unit. *Crit Care.* 2019;23(1):220. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2494-6>
29. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2098]. *JAMA.* 2020;323(20):2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
30. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
31. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574-1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
32. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
33. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, Robichaux C, Kraft C, Jacob JT, et al. ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):e799-e804. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004457>
34. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1339-1348. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>
35. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
36. 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>
37. Fan E, Del Sorbo L, 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>
38. Needham DM, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Dinglas VD, Sevransky JE, Dennison Himmelfarb CR, et al. Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *BMJ.* 2012;344:e2124. <https://doi.org/10.1136/bmj.e2124>
39. Carvalho CRR, Scudeller PG, Rabello G, Gutierrez MA, Jatene FB. Use of telemedicine to combat the COVID-19 pandemic in Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2020;75:e2217. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2217>
40. Barbas CS, Isola AM, Farias AM, Cavalcanti AB, Gama AM, Duarte AC, et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(2):89-121.



Diferenciação entre linfoma e sarcoidose em linfonodos mediastinais por RMN

Francisco de Souza Santos¹, Nupur Verma², Edson Marchiori³,
Guilherme Watte¹, Tássia M Medeiros¹, Tan-Lucien H Mohammed²,
Bruno Hochegger¹

1. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Department of Radiology, University of Florida, Gainesville (FL) USA.
3. Departamento de Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Recebido: 11 fevereiro 2020.
Aprovado: 29 novembro 2020.

Trabalho realizado no Instituto do Cérebro – InsCer – Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: A avaliação de linfonodomegalias mediastinais é crucial para o manejo dos pacientes. O linfoma maligno e a sarcoidose costumam ser difíceis de diferenciar. Nosso objetivo foi determinar a precisão diagnóstica da RMN para diferenciar sarcoidose de linfoma maligno. **Métodos:** Estudo retrospectivo com 47 pacientes submetidos a RMN de tórax e diagnosticados com uma das doenças entre 2017 e 2019. Foi medida a intensidade do sinal em T1, T2 e difusão. Foram calculados o coeficiente de difusão aparente (ADC, do inglês *apparent diffusion coefficient*) e a razão T2. O desempenho diagnóstico da RMN foi determinado pela análise da curva ROC. **Resultados:** A média da razão T2 foi significativamente menor no grupo sarcoidose que no grupo linfoma ($p = 0,009$). A razão T2 = 7,1 foi o melhor valor de corte para diferenciar linfonodomegalias relacionadas com linfoma daquelas relacionadas com sarcoidose, com sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e precisão de 58,3%, 95,6%, 76,5%, 93,3% e 68,7%, respectivamente. A média do ADC foi significativamente menor no grupo linfoma que no grupo sarcoidose ($p = 0,002$). O ADC = 1,205 foi o melhor valor de corte para diferenciar linfonodomegalias relacionadas com linfoma daquelas relacionadas com sarcoidose, com sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e precisão de 87,5%, 82,6%, 85,1%, 84,0% e 86,3%, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à intensidade do sinal em T1, intensidade do sinal em T2 e diâmetro dos linfonodos. **Conclusões:** Parâmetros de RMN como ADC, difusão e razão T2 podem ser úteis na diferenciação entre sarcoidose e linfoma na avaliação de linfonodomegalias.

Descritores: Imagem de difusão por ressonância magnética; Linfoma; Linfonodos; Sarcoidose.

INTRODUÇÃO

É clinicamente essencial avaliar os linfonodos mediastinais para que a doença seja manejada de forma eficaz e o prognóstico seja preciso.⁽¹⁾ Diversas doenças infecciosas, inflamatórias e malignas podem causar linfonodomegalias mediastinais. A sarcoidose é uma doença sistêmica benigna de etiologia desconhecida frequentemente subjacente a doenças torácicas, sendo observadas alterações torácicas em 85-95% dos pacientes submetidos a radiografia de tórax.⁽²⁾ Já o linfoma é um tumor maligno do sistema linfático que surge nos linfócitos. Curiosamente, as duas doenças afetam os linfonodos, e a idade de início também se sobrepõe. Assim, a adenopatia causada pelo linfoma pode ser confundida com sarcoidose na detecção inicial, mesmo após exames de imagem.⁽³⁾

Quando ocorre linfonodomegalia mediastinal, a análise histopatológica é o meio recomendado para o diagnóstico definitivo, prognóstico e escolha do tratamento mais adequado para o manejo da doença.

No entanto, o acesso intervencionista ao mediastino tem riscos inerentes e causa erro de amostragem. É também um fardo psicológico para o paciente durante o período entre a detecção da adenopatia por métodos de imagem e os resultados da amostragem. As técnicas de imagem são muito eficientes na localização e avaliação de linfonodomegalias mediastinais.⁽⁴⁻⁶⁾

A TC é uma técnica primordial prontamente disponível para a avaliação de doenças torácicas. Embora seja uma técnica bem estabelecida para a avaliação pulmonar quando usada para avaliar linfonodos, a TC depende de características morfológicas tais como localização, tamanho e distribuição dos linfonodos. Casos de sarcoidose com achados atípicos e diagnóstico incerto podem simular outras patologias; linfonodos podem até mesmo ter aspecto tomográfico semelhante ao de doença maligna.^(7,8) Assim, o uso da TC é limitado quando se trata de distinguir linfonodomegalias malignas de benignas.^(7,9-12) A PET-TC, uma técnica de imagem metabólica, tem potencial diagnóstico promissor, porém controverso, para diferenciar doença granulomatosa de doença maligna.

Endereço para correspondência:

Francisco de Souza Santos. Instituto do Cérebro – InsCer – Avenida Ipiranga, 6690, CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 98411-7187. Fax: 55 51 3320-3454. E-mail: franciscodesouzasantos@gmail.com

Apoio financeiro: Francisco de Souza Santos e Tássia Machado Medeiros receberam apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Código de Financiamento 001). Edson Marchiori e Bruno Hochegger receberam apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

(13,14) Embora seja útil para detectar doenças malignas, a PET-TC é mais cara, menos acessível e carece de especificidade em comparação com a TC tradicional.^(15,16) Nesse cenário, a RMN é uma técnica livre de radiação, altamente reprodutível e adequada para a avaliação de linfonodos.⁽¹⁷⁾ A ausência de radiação ionizante a torna particularmente atraente para avaliar adultos jovens com sintomas que somente se assemelham a doença maligna. As sequências de RMN, tais como a difusão (DWI, do inglês *diffusion-weighted imaging*), também podem fornecer medidas quantitativas que facilitam a caracterização eficaz dos linfonodos.⁽¹⁸⁻²⁴⁾

O objetivo do presente estudo foi determinar a precisão diagnóstica da RMN para diferenciar sarcoidose de linfoma por avaliação quantitativa dos linfonodos mediastinais em pacientes com sarcoidose ou linfoma.

MÉTODOS

A junta de revisão de nossa instituição aprovou este estudo. O consentimento livre e esclarecido foi dispensado em virtude da natureza retrospectiva do estudo. Os autores não têm nenhum conflito de interesses.

População do estudo

Este estudo retrospectivo incluiu 47 pacientes adultos consecutivos de nossa instituição que foram submetidos a RMN de tórax e receberam diagnóstico histopatológico de sarcoidose ou linfoma ao longo de dois anos (entre janeiro de 2017 e janeiro de 2019). O diagnóstico de sarcoidose baseou-se nos três principais critérios recomendados pela *American Thoracic Society*⁽²⁵⁾: apresentação clínica compatível, exclusão de causas alternativas de nódulos granulomatosos e evidências histopatológicas de inflamação granulomatosa não necrosante. Os pacientes cuja avaliação por RMN foi realizada após o início do tratamento foram excluídos da análise. Também foram excluídos os pacientes com intervenções torácicas recentes, radioterapia iniciada antes da aquisição das imagens de RMN ou doença infecciosa concomitante ativa. Os dados clínicos foram extraídos dos prontuários médicos eletrônicos dos pacientes (Tasy EMR, Philips Clinical Informatics, Blumenau, Brasil).

Protocolo de RMN

A RMN foi realizada em um aparelho de 1,5 T (Magnetom AERA; Siemens Healthineers, Erlangen, Alemanha). Para a recepção do sinal, foi usado um sistema especial de bobinas matrizes integradas com 8 elementos cobrindo todo o tórax. Foi usada uma sequência HASTE. Os parâmetros da sequência foram os seguintes: tempo de repetição (TR)/tempo de eco (TE)/ângulo de inclinação (*flip angle*) = infinito/92 ms/150°; fator de aquisição paralela = 2; espessura de corte = 5 mm; distância (*distance factor*) = 20%; matrizes de 380 × 256 mm (transversalmente) e 400 × 320 mm (coronalmente). Uma sequência VIBE foi escolhida para a obtenção de imagens rápidas

ponderadas em T1. Os parâmetros de imagem da sequência VIBE foram os seguintes: TR/TE = 5,12 ms/2,51 ms, ângulo de inclinação = 10°, espessura de corte = 5 mm (sem intervalo entre os cortes) e matriz de 256 × 116 mm, com técnica tridimensional e pausa respiratória. Também foi usada uma sequência PROPELLER ponderada em T2 com saturação de gordura (BLADE; Siemens Healthineers), cujos parâmetros de imagem foram os seguintes: TR/TE = 4.670 ms/113 ms e espessura de corte = 5 mm, sem intervalo entre os cortes. A DWI foi realizada por meio da técnica ecoplanar de disparo único, com espessura de corte = 6 mm, recuperação de inversão atenuada espectral e escaneamento acionado pela respiração. Os parâmetros da DWI foram os seguintes: TR/TE/ângulo de inclinação = 3.000-4.500 ms/65 ms/90°, gradiente de difusão em três planos ortogonais, b = 0 e 800 s/mm², campo de visão (*field of view*) = 350 mm e matriz de 128 × 128 mm. Os parâmetros de imagem estão resumidos na Tabela 1.

Análise das imagens

Os arquivos de RMN foram analisados de forma independente por dois radiologistas torácicos subspecializados que desconheciam as informações clínicas a respeito dos pacientes e seus diagnósticos finais. As diferenças de opinião entre os radiologistas foram resolvidas por consenso.

O maior linfonodo de cada paciente foi selecionado visualmente pelo radiologista na imagem ponderada em T2. Uma região de interesse elíptica bidimensional foi desenhada em torno da área linfonodal escolhida nas reconstruções das imagens ponderadas em T2 e T1, da DWI e dos mapas de coeficiente de difusão aparente (ADC, do inglês *apparent diffusion coefficient*). As regiões necróticas foram evitadas. Uma região de interesse elíptica também foi colocada ao redor do músculo grande dorsal adjacente para o cálculo da razão T2. A razão T2 foi calculada pela intensidade do sinal do linfonodo ($S_{T2 \text{ linfonodo}}$) dividida pela intensidade do sinal do músculo grande dorsal ($S_{T2 \text{ músculo esquelético}}$) em uma imagem ponderada em T2 (isto é, razão T2 = $S_{T2 \text{ linfonodo}}/S_{T2 \text{ músculo esquelético}}$). Foram registradas a localização, dimensões e intensidade do sinal (em T1, T2 e difusão) do linfonodo, bem como o ADC.

Análise estatística

Os dados são apresentados em forma de frequência e proporção, média ± dp ou mediana [IIQ]. As relações entre as variáveis categóricas foram avaliadas por meio de testes do qui-quadrado. Para comparar as variáveis contínuas, foi usado o teste t de Student ou o teste t para variâncias desiguais. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos achados de RMN foram calculados em relação ao diagnóstico histopatológico correspondente. Os coeficientes kappa foram calculados a fim de determinar a concordância entre os dois examinadores, com uma tabela de contingência 2 × 2. Foi usado um IC95%. Em todos os casos, o nível de significância estatística

adotado foi de $p < 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa IBM SPSS Statistics, versão 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Foram inicialmente incluídos no estudo 51 pacientes consecutivos. Três pacientes foram excluídos porque iniciaram o tratamento antes de serem submetidos à RMN. Um paciente com diagnóstico prévio de sarcoidose foi excluído porque posteriormente recebeu o diagnóstico definitivo de tuberculose. Os demais 47 pacientes com diagnóstico histopatológico de sarcoidose ou linfoma foram incluídos no estudo. O fluxograma

do processo de seleção de pacientes é apresentado na Figura 1. Em nossa amostra, 27 pacientes (57%) eram homens. A média de idade dos pacientes foi de 51 ± 17 anos. Todos os pacientes foram submetidos a biópsia por meio de mediastinoscopia. Dos 47 pacientes incluídos, 23 (47%) apresentavam sarcoidose e 24 (53%) apresentavam linfoma. No grupo linfoma, 20 pacientes apresentavam linfoma não Hodgkin de células B e 4 apresentavam linfoma de Hodgkin subtipo esclerose nodular.

A média do diâmetro (do eixo curto e longo) foi de $1,62 \pm 0,60$ cm no grupo sarcoidose e de $2,78 \pm 0,83$ cm no grupo linfoma. No grupo sarcoidose, os maiores linfonodos foram encontrados na região subcarinal

Tabela 1. Parâmetros de imagem do protocolo de RMN do estudo.

Parâmetro	VIBE ponderada em T1	PROPELLER ponderada em T2 com saturação de gordura	HASTE		DWI
Orientação	Transversal	Transversal	Transversal	Coronal	Transversal
TR (ms)/TE (ms)/FA (°)	5,12/2,51/10	4.670/113	infinito/92/150	infinito/92/150	3.000- 4.500/65/90
FOV (mm)	Adaptado ao paciente	Adaptado ao paciente	Adaptado ao paciente	Adaptado ao paciente	350
Matriz (mm)	256 × 116	256 × 256	380 × 256	400 × 320	128 × 128
Espessura de corte (mm)	5	5	5	5	6
Gating	Não	Respiratório	Não	Não	Respiratório
Pausa respiratória	Sim	Não	Sim	Sim	Não

VIBE: (sequência) *volumetric interpolated breath-hold examination*; PROPELLER: (sequência) *periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction*; HASTE: (sequência) *half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo*; DWI: *diffusion-weighted imaging*; TR: tempo de repetição; TE: tempo de eco; FA: *flip angle* (ângulo de inclinação); e FOV: *field of view* (campo de visão).

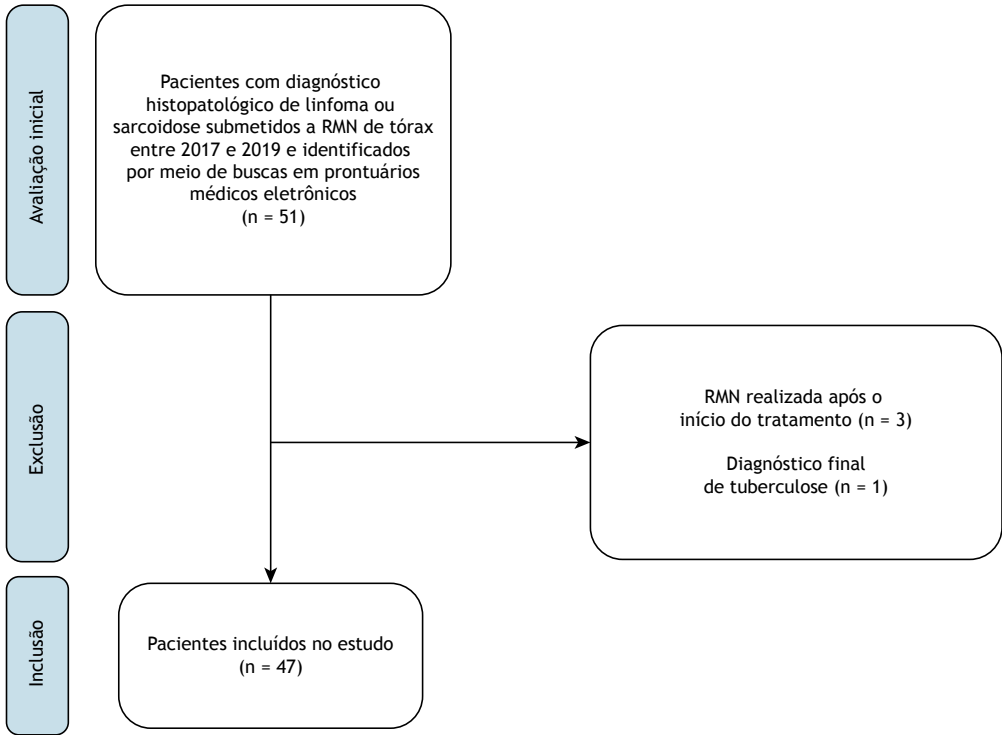


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de pacientes.

(n = 20) e paratraqueal direita (n = 4). No grupo linfoma, os maiores linfonodos foram encontrados na região subcarinal (n = 19), hilar direita (n = 2), paratraqueal esquerda (n = 1) e hilar esquerda (n = 1). Dos 23 pacientes com sarcoidose, 20 apresentaram achados típicos de micronódulos intersticiais na TC do parênquima pulmonar.⁽²⁶⁾ Um paciente apresentou fibrose pulmonar, e 2 pacientes não apresentaram nenhum sinal de doença pulmonar.

Não houve diferenças significativas entre os dois grupos quanto à intensidade do sinal em T1, intensidade do sinal em T2, localização ou tamanho dos linfonodos. A média da razão T2 foi significativamente menor no grupo sarcoidose que no grupo linfoma [5,0 (3,7-5,3) e 8,3 (4,9-11,9), respectivamente; p = 0,009], assim como o foi a média de difusão dos linfonodos [22 (19-54) e 58 (24-96), respectivamente; p = 0,003]. A média do ADC foi significativamente menor no grupo linfoma que no grupo sarcoidose ($0,993 \pm 0,508 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1,668 \pm 0,732 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; p = 0,002). Pela curva ROC, o ADC = $1,205 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ foi o melhor valor de corte para diferenciar linfonodos afetados por linfoma daqueles afetados por sarcoidose. Com esse valor de corte, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e precisão foram de 87,5%, 82,6%, 85,1%, 84,0% e 86,3%, respectivamente. A razão T2 = 7,1 foi o melhor valor de corte para diferenciar linfonodos afetados por linfoma daqueles afetados por sarcoidose, com sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e precisão de 58,3%, 95,6%, 76,5%, 93,3% e 68,7%, respectivamente. O coeficiente kappa = 0,69 refletiu concordância substancial entre os dois examinadores. A Tabela 2 apresenta uma comparação ampla dos grupos sarcoidose e linfoma quanto aos achados de RMN. As Figuras 2 e 3 exemplificam nossos achados.

DISCUSSÃO

Como a sarcoidose pulmonar pode simular várias outras patologias, inclusive causas malignas de adenopatia,⁽⁸⁾ a diferenciação entre sarcoidose e tais patologias é crucial para garantir os melhores desfechos para os pacientes. A importância de diagnósticos precisos

baseados em exames de imagem motivou extensas pesquisas sobre meios mais específicos e sensíveis de determinar as causas subjacentes à linfonodomegalia. Mehrian & Ebrahimzadeh⁽¹²⁾ usaram a TC para identificar variações na localização e morfologia de linfonodos torácicos que se correlacionavam diferencialmente com sarcoidose e linfoma. Koo et al.⁽¹⁴⁾ usaram PET-TC e demonstraram que não houve diferença significativa entre linfonodos afetados por sarcoidose e aqueles afetados por linfoma maligno, reforçando a semelhança entre essas patologias e a dificuldade de chegar ao diagnóstico definitivo mesmo com técnicas avançadas de imagem. No presente estudo, a avaliação por RMN iluminou características das linfonodomegalias mediastinais que distinguiram sarcoidose de linfoma de forma confiável e reprodutível.

Estudos anteriores também usaram a RMN para diferenciar patologias linfonodais malignas de benignas com êxito por meio de medidas quantitativas baseadas em DWI e ADC.⁽¹⁸⁻²⁴⁾ A difusão revela a mobilidade das moléculas de água dentro dos tecidos. A celularidade é uma característica patológica comum típica das neoplasias, que restringe o movimento das moléculas de água e reduz, assim, sua difusão. No entanto, é mais provável que as linfonodomegalias causadas por doenças benignas (infecção, insuficiência cardíaca congestiva e linfadenopatia induzida por drogas, por exemplo) aumentem a difusão. Em virtude da já mencionada característica de celularidade, a RMN não é eficaz na diferenciação de subtipos de neoplasias. Por exemplo, Matoba et al.⁽²⁷⁾ observaram que os valores de ADC de linfonodos afetados por carcinomas metastáticos de células pequenas não foram significativamente diferentes dos de linfonodos afetados por carcinomas de células não pequenas. Nossos resultados confirmaram que os valores de ADC de linfonodos afetados por linfoma maligno foram significativamente menores que os daqueles afetados por sarcoidose. As medidas de difusão também diferiram significativamente, com valores mais baixos no grupo sarcoidose que no grupo linfoma maligno. Os achados do presente estudo apoiam o uso de mapas de DWI e ADC como um recurso eficaz e preciso para distinguir linfonodos mediastinais afetados por doenças malignas daqueles afetados por doenças benignas.

Tabela 2. Comparação de parâmetros em pacientes com diagnóstico de sarcoidose (n = 23) ou linfoma (n = 24).^a

Parâmetro	Sarcoidose	Linfoma	p
Sexo masculino	12 (52)	15 (62)	0,561
Idade, anos	49 ± 14	53 ± 18	0,406
Diâmetro do eixo curto, cm	1,54 ± 0,48	1,69 ± 0,69	0,940
Diâmetro do eixo longo, cm	2,73 ± 1,00	2,83 ± 0,65	0,474
T1	215 ± 96	159 ± 73	0,031
T2	190 [156-260]	126 [96-222]	0,123
DWI	22 [19-54]	58 [24-96]	0,003
ADC, $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	1,668 ± 0,732	0,993 ± 0,508	0,002
Razão T2	5,0 [3,7-5,3]	8,3 [4,9-11,9]	0,009

DWI: *diffusion-weighted imaging*; e ADC: *apparent diffusion coefficient* (coeficiente de difusão aparente). ^aValores expressos em forma de n (%), média ± dp ou mediana [IIQ].

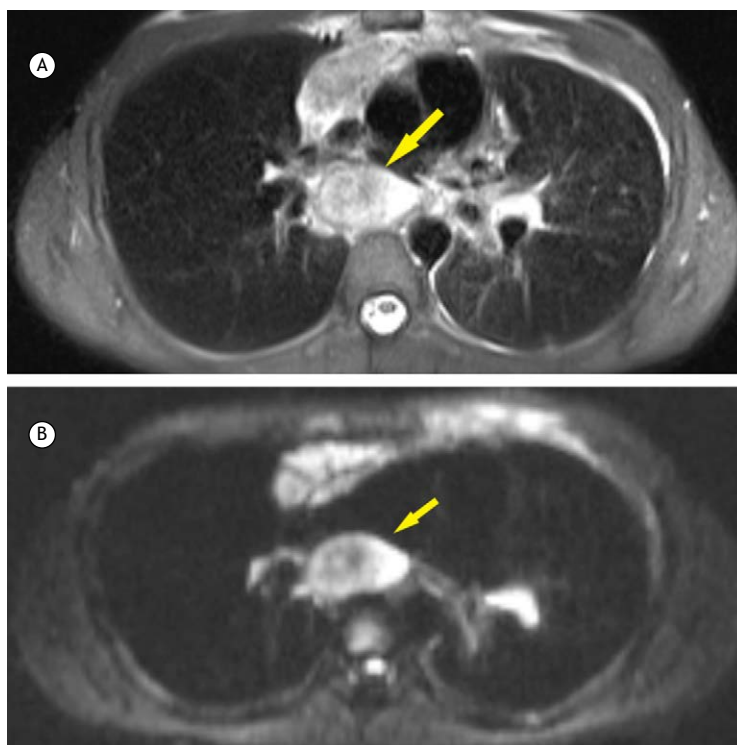


Figura 2. Imagens transversais de RMN de um homem de 35 anos de idade com sarcoidose. Em A, RMN PROPELLER ponderada em T2 de um linfonodo mediastinal aumentado. Em B, reconstrução do mapa do coeficiente de difusão aparente (ADC, do inglês *apparent diffusion coefficient*) do linfonodo. PROPELLER: *periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction*. $ADC = 1,74 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

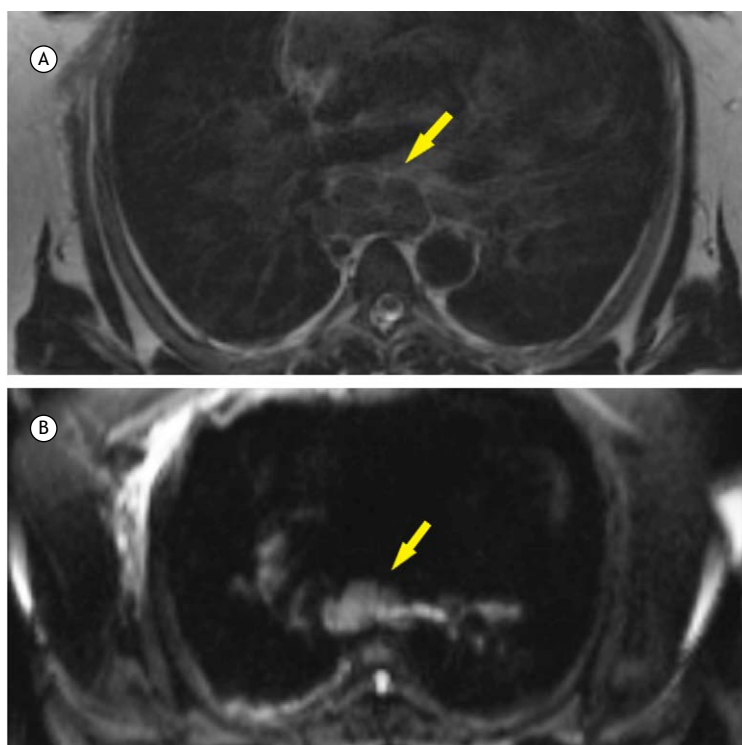


Figura 3. Imagens transversais de RMN de um homem de 17 anos de idade com linfoma de Hodgkin. Em A, RMN PROPELLER ponderada em T2 de um linfonodo mediastinal aumentado. Em B, reconstrução do mapa do coeficiente de difusão aparente (ADC, do inglês *apparent diffusion coefficient*) do linfonodo. PROPELLER: *periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction*. $ADC = 0,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Apenas os pacientes submetidos a RMN antes de iniciar o tratamento foram incluídos no presente estudo, porque o impacto do tratamento nos achados de DWI permanece indeterminado. O tamanho do linfonodo e a celularidade podem mudar com a intervenção terapêutica, assim como o podem o tamanho do tumor e os valores do ADC. Um estudo⁽²⁸⁾ usou DWI para avaliar a erradicação dos linfonodos após radioquimioterapia em pacientes com câncer retal localmente avançado, mas a adição de DWI aos achados de imagem em T2 não conferiu nenhum benefício diagnóstico adicional. Por outro lado, outro estudo⁽²⁹⁾ mostrou que a DWI é mais precisa que a TC na avaliação da resposta à radioterapia, quimioterapia ou ambas.

Um achado importante deste estudo é que a razão T2 é menor em linfonodos afetados por sarcoidose que nos afetados por linfoma. Justifica-se o uso da razão T2 em nosso estudo para evitar diferenças entre indivíduos, tais como aquelas frequentemente causadas pelo viés da bobina receptora. É provável que a correlação entre o conteúdo fibrótico e calcificado nas linfonodomegalias causadas por sarcoidose seja o motivo pelo qual a razão T2 encontrada em nosso estudo tenha sido menor, o que está de acordo com a literatura citada. A razão T2 foi mais específica, porém menos precisa que o ADC na diferenciação entre linfonodomegalias mediastinais causadas por linfoma e aquelas causadas por sarcoidose.

Chung et al.⁽³⁰⁾ descreveram o “*dark lymph node sign*” (sinal do linfonodo escuro), um achado de RMN característico de linfonodos afetados por sarcoidose. Uma possível correlação com o conteúdo fibrótico pode estar subjacente ao sinal do linfonodo escuro, um linfonodo com baixa intensidade interna e hiperintensidade ao longo da borda periférica em imagens ponderadas em T2. Esse estudo,⁽³⁰⁾ porém, não incluiu pacientes com doenças malignas, tais como linfoma, o que restringe os achados às doenças granulomatosas. Além disso, a intensidade do sinal não foi medida, e os achados foram baseados em uma avaliação essencialmente qualitativa do exame de imagem.

Nosso estudo tem algumas limitações. A natureza retrospectiva do estudo traz consigo vieses de seleção

inerentes, e os dados extraídos dos prontuários médicos eletrônicos dos pacientes podem ser imprecisos, o que pode afetar nossos resultados. Outra limitação foi o pequeno número de pacientes com achados atípicos de sarcoidose na RMN. Embora nenhum paciente apresentasse tuberculosa ativa, os participantes foram recrutados em uma população altamente afetada pela doença. Qualquer viés de seleção em nossos critérios de pesquisa poderia ter impedido a inclusão de pacientes durante o período de estudo se os termos “linfonodos”, “sarcoidose” ou “linfoma” não tivessem sido citados nos laudos médicos. Embora a avaliação da RMN pelos radiologistas tenha sido controlada por meio de parâmetros quantitativos de medida, outra limitação é a variabilidade entre os dois examinadores quanto à seleção do maior linfonodo, medidas dos linfonodos e quantificação do sinal de RMN. Estudos futuros devem incluir casos de pacientes com linfonodomegalias mediastinais causadas por outras doenças (metástases, doenças infecciosas e outras doenças inflamatórias, por exemplo). A avaliação quantitativa de linfonodomegalias causadas por doenças que não a sarcoidose e o linfoma representa um acréscimo importante à compreensão do comportamento das linfadenopatias no contexto de diferentes doenças torácicas.

Em suma, valores de difusão e razão T2 baseados em RMN podem facilitar a diferenciação entre linfonodomegalias mediastinais relacionadas com sarcoidose e linfoma. Embora a razão T2 tenha sido mais específica, porém menos precisa que o ADC, a capacidade combinada de ambos de fazer essa distinção clínica crucial por meio de dados de RMN representa um avanço diagnóstico inestimável particularmente relevante em pacientes jovens com sarcoidose ou linfoma, cujos sintomas são muito semelhantes.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

FSS e BH: concepção e desenho do estudo, pesquisa bibliográfica e aquisição e interpretação dos dados; GW: análises estatísticas; FSS, GW, TMM e THM: redação do manuscrito; BH, EM, NV, THM e TMM: revisão crítica do manuscrito; BH: supervisão, integridade dos dados e autor responsável pelo artigo.

REFERÊNCIAS

1. Pannu HK, Wang KP, Borman TL, Bluemke DA. MR imaging of mediastinal lymph nodes: evaluation using a superparamagnetic contrast agent. *J Magn Reson Imaging*. 2000;12(6):899-904. [https://doi.org/10.1002/1522-2586\(200012\)12:6<899::AID-JMRI13>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1522-2586(200012)12:6<899::AID-JMRI13>3.0.CO;2-R)
2. Lynch JP 3rd, Ma YL, Koss MN, White ES. Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(1):53-74. <https://doi.org/10.1055/s-2007-970333>
3. Frampas E. Lymphomas: Basic points that radiologists should know. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(2):131-144. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2012.11.006>
4. Major Complications of Videomediastinoscopy and their Resolution - a 5 year experience. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc*. 2017;24(3-4):138.
5. Gupta S, Seaberg K, Wallace MJ, Madoff DC, Morello FA Jr, Ahrar K, et al. Imaging-guided percutaneous biopsy of mediastinal lesions: different approaches and anatomic considerations. *Radiographics*. 2005;25(3):763-788. <https://doi.org/10.1148/rq.253045030>
6. Goldberg SN, Raptopoulos V, Boiselle PM, Edinburgh KJ, Ernst A. Mediastinal lymphadenopathy: diagnostic yield of transbronchial mediastinal lymph node biopsy with CT fluoroscopic guidance-initial experience. *Radiology*. 2000;216(3):764-767. <https://doi.org/10.1148/radiology.216.3.r00se32764>
7. Ganeshan D, Menias CO, Lubner MG, Pickhardt PJ, Sandrasegaran K, Bhalla S. Sarcoidosis from Head to Toe: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics*. 2018;38(4):1180-1200. <https://doi.org/10.1148/rq.2018170157>
8. Hawtin KE, Roddie ME, Mauri FA, Copley SJ. Pulmonary sarcoidosis: the ‘Great Pretender’. *Clin Radiol*. 2010;65(8):642-650. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2010.03.004>
9. Prenzel KL, Möning SP, Sinning JM, Baldus SE, Brochhagen HG, Schneider PM, et al. Lymph node size and metastatic infiltration in non-small cell lung cancer. *Chest*. 2003;123(2):463-467. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2003.03.004>

- org/10.1378/chest.123.2.463
10. Seely JM, Mayo JR, Miller RR, Müller NL. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT. *Radiology*. 1993;186(1):129-132. <https://doi.org/10.1148/radiology.186.1.8416552>
 11. Wu Y, Li P, Zhang H, Shi Y, Wu H, Zhang J, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer*. 2013;132(2):E37-E47. <https://doi.org/10.1002/ijc.27779>
 12. Mehrian P, Ebrahimzadeh SA. Differentiation between sarcoidosis and Hodgkin's lymphoma based on mediastinal lymph node involvement pattern: Evaluation using spiral CT scan. *Pol J Radiol*. 2013;78(3):15-20. <https://doi.org/10.12659/PJR.889056>
 13. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, von Schulthess GK, et al. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology*. 1997;202(2):441-446. <https://doi.org/10.1148/radiology.202.2.9015071>
 14. Koo HJ, Kim MY, Shin SY, Shin S, Kim SS, Lee SW, et al. Evaluation of Mediastinal Lymph Nodes in Sarcoidosis, Sarcoid Reaction, and Malignant Lymph Nodes Using CT and FDG-PET/CT. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(27):e1095. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001095>
 15. Roberts PF, Follette DM, von Haag D, Park JA, Valk PE, Pounds TR, et al. Factors associated with false-positive staging of lung cancer by positron emission tomography. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(4):1154-1160. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(00\)01769-0](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(00)01769-0)
 16. Nomori H, Mori T, Ikeda K, Kawanaka K, Shiraishi S, Katahira K, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging can be used in place of positron emission tomography for N staging of non-small cell lung cancer with fewer false-positive results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(4):816-822. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.10.035>
 17. Guimaraes MD, Schuch A, Hochegger B, Gross JL, Chojniak R, Marchiori E. Functional magnetic resonance imaging in oncology: state of the art. *Radiol Bras*. 2014;47(2):101-111. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842014000200013>
 18. Nakayama J, Miyasaka K, Omatsu T, Onodera Y, Terae S, Matsuno Y, et al. Metastases in mediastinal and hilar lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer: quantitative assessment with diffusion-weighted magnetic resonance imaging and apparent diffusion coefficient. *J Comput Assist Tomogr*. 2010;34(1):1-8. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e3181a9cc07>
 19. Abdel Razek AA, Gaballa G, Elashry R, Elkharmy S. Diffusion-weighted MR imaging of mediastinal lymphadenopathy in children. *Jpn J Radiol*. 2015;33(8):449-454. <https://doi.org/10.1007/s11604-015-0434-1>
 20. Sigovan M, Akl P, Mesmann C, Tronc F, Si-Mohamed S, Douek P, et al. Benign and malignant enlarged chest nodes staging by diffusion-weighted MRI: an alternative to mediastinoscopy?. *Br J Radiol*. 2018;91(1082):20160919. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160919>
 21. Usuda K, Maeda S, Motono N, Ueno M, Tanaka M, Machida Y, et al. Diagnostic Performance of Diffusion-Weighted Imaging for Multiple Hilar and Mediastinal Lymph Nodes with FDG Accumulation. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(15):6401-6406. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.15.6401>
 22. Qi LP, Yan WP, Chen KN, Zhong Z, Li XT, Cai K, et al. Discrimination of Malignant versus Benign Mediastinal Lymph Nodes Using Diffusion MRI with an IVIM Model. *Eur Radiol*. 2018;28(3):1301-1309. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5049-8>
 23. Abdel Razek AA, Elkamary AS, Elmorsy AS, Elshafey M, Elhadeedy T. Characterization of mediastinal lymphadenopathy with diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Imaging*. 2011;29(2):167-172. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2010.08.002>
 24. Kosucu P, Tekinbaş C, Erol M, Sari A, Kavgaci H, Oztuna F, et al. Mediastinal lymph nodes: assessment with diffusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(2):292-297. <https://doi.org/10.1002/jmri.21850>
 25. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(8):e26-e51. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0251ST>
 26. Criado E, Sánchez M, Ramírez J, Arguis P, de Caralt TM, Perea RJ, et al. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics*. 2010;30(6):1567-1586. <https://doi.org/10.1148/rg.306105512>
 27. Matoba M, Tonami H, Kondou T, Yokota H, Higashi K, Toga H, et al. Lung carcinoma: diffusion-weighted mr imaging—preliminary evaluation with apparent diffusion coefficient. *Radiology*. 2007;243(2):570-577. <https://doi.org/10.1148/radiol.2432060131>
 28. Ryu KH, Kim SH, Yoon JH, Lee Y, Paik JH, Lim YJ, et al. Diffusion-weighted imaging for evaluating lymph node eradication after neoadjuvant chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Acta Radiol*. 2016;57(2):133-141. <https://doi.org/10.1177/0284185114568908>
 29. Usuda K, Iwai S, Funasaki A, Sekimura A, Motono N, Matoba M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is useful for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent lesions of lung cancer. *Transl Oncol*. 2019;12(5):699-704. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.02.005>
 30. Chung JH, Cox CW, Forssen AV, Biederer J, Puderbach M, Lynch DA. The dark lymph node sign on magnetic resonance imaging: a novel finding in patients with sarcoidosis. *J Thorac Imaging*. 2014;29(2):125-129. <https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e3182a4378b>



Tuberculose no Brasil: um país, múltiplas realidades

Andreza Oliveira Cortez¹, Angelita Cristine de Melo^{1,2},
Leonardo de Oliveira Neves³, Karina Aparecida Resende²,
Paulo Camargos¹

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Grupo de Pesquisa em Tuberculose e Doenças Infecciosas, Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis (MG) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Grupo de Pesquisa em Farmácia Clínica, Assistência Farmacêutica e Saúde Coletiva, Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis (MG) Brasil.
3. Grupo de Pesquisa em Micrometeorologia de Ecossistemas, Instituto Federal Catarinense, Rio do Sul (SC) Brasil.

Recebido: 17 março 2020.

Aprovado: 1 julho 2020.

Trabalho realizado na Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis (MG) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Identificar os determinantes das variáveis da tuberculose nas diversas regiões do Brasil e avaliar as tendências dessas variáveis ao longo dos dez anos anteriores ao término do prazo definido para os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) das Nações Unidas. **Métodos:** Estudo analítico ecológico no qual utilizamos oito bancos de dados públicos nacionais para investigar os 716.971 casos novos de tuberculose notificados entre 2006 e 2015. **Resultados:** Durante o período estudado, houve ligeiras reduções na prevalência, incidência e mortalidade associadas à tuberculose. O Brasil não atingiu o ODM de mortalidade por tuberculose. Entre os indicadores de desempenho no controle da tuberculose, houve melhora apenas naqueles relacionados a tratamento e abandono de tratamento. Em termos da magnitude da tuberculose, foram observadas diferenças regionais substanciais. A taxa de incidência de tuberculose foi maior na região Norte, assim como a temperatura média anual e a umidade relativa do ar. Essa região também apresentou a segunda menor média do índice de desenvolvimento humano, a menor cobertura de atenção primária à saúde (APS) e o menor número de hospitalizações por tuberculose. A região Nordeste apresentou a maior cobertura de APS, o maior número de hospitalizações por condições sensíveis à atenção primária e a maior taxa de mortalidade por tuberculose. A região Sul apresentou as menores reduções nos indicadores epidemiológicos, juntamente com os maiores aumentos na frequência de abandono de tratamento e de retratamento. A região Centro-Oeste apresentou a menor magnitude geral de tuberculose e melhores indicadores de monitoramento. **Conclusões:** A situação da tuberculose difere entre as cinco regiões do Brasil. Essas diferenças podem dificultar o controle da doença no país e podem explicar o fato de o Brasil não ter atingido o ODM de mortalidade por tuberculose. As medidas de controle da tuberculose devem ser adaptadas para dar conta das diferenças regionais.

Descritores: Tuberculose/epidemiologia; Tuberculose pulmonar/epidemiologia; Indicadores básicos de saúde; Determinantes sociais da saúde; Disparidades em assistência à saúde.

INTRODUÇÃO

Em 1993, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a tuberculose como uma epidemia global.^(1,2) Apesar do progresso notável, a tuberculose ainda é um problema de saúde pública que continua sendo uma das doenças transmissíveis mais letais do mundo.⁽³⁾ O Brasil ocupa a 20ª posição mundial em incidência de tuberculose.⁽²⁾ A OMS relatou que o Brasil se encontra entre os 22 países onde a carga de tuberculose é alta, e, portanto, o foco é reduzir a incidência de tuberculose no país.⁽⁴⁾ Com base nesses dados, o combate à tuberculose tornou-se um dos oito Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) das Nações Unidas, com meta de redução de 50% nas taxas de incidência, prevalência e mortalidade associadas à doença até 2015 (em relação às taxas relatadas para 1990).

O Brasil cobre aproximadamente 50% da América do Sul e é subdividido em cinco regiões administrativas/geográficas (regiões Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste). Essas cinco regiões apresentam diferentes padrões climáticos, características socioeconômicas, dinâmicas políticas e estruturas administrativas.⁽⁵⁾ Embora a organização dos serviços de saúde também seja substancialmente diferente entre as regiões, a maioria (71%) da população depende dos serviços públicos de saúde prestados pelo Sistema Único de Saúde. O sistema de atenção primária à saúde (APS) é muitas vezes o primeiro ponto de contato para as pessoas que interagem com o sistema de saúde.⁽⁶⁾

Os cuidados prestados aos pacientes com suspeita de tuberculose, àqueles com diagnóstico confirmado de tuberculose e aos contatos dos pacientes com tuberculose

Endereço para correspondência:

Angelita C. Melo. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de São João del-Rei, Avenida Sebastião Gonçalves Coelho, 400, CEP 35501-296, Divinópolis, MG, Brasil.

Tel./Fax: 55 37 3221-1164. E-mail: angelitamelo@ufsj.edu.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Código de Financiamento 001; Edital Pibic no. 014/2017/PROPE/PROAE) e da Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG; Processo no. 01/2016, APQ-03958-16). Karina A. Resende recebeu uma bolsa de mestrado da Universidade Federal de São João del-Rei (Resolução no. 005 em 25 fevereiro 2013; Resolução no. 003 em 24 fevereiro 2017; e Resolução no. 006 em 9 julho 2018).

influenciam a carga e os níveis de controle da doença, assim como a morbidade e mortalidade associadas à doença.⁽⁷⁾ Portanto, as taxas de abandono de tratamento e de retratamento, assim como outros indicadores importantes, são avaliadas como parte das estratégias de controle da tuberculose, sendo que essas estratégias incluem baciloscopia de escarro (para o diagnóstico e durante o tratamento até a confirmação da cura clínica e bacteriológica), *directly observed therapy* (DOT, terapia diretamente observada) e baciloscopia/cultura de escarro imediata em todos os casos de retratamento.

A diminuição na incidência de tuberculose tem sido lenta⁽³⁾ e varia consideravelmente entre os países em razão de diferenças no Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), aspectos socioculturais, estrutura política, organização dos serviços de saúde e implementação de programas nacionais de controle da tuberculose (PNCT).⁽⁸⁾ Não obstante, uma abordagem multifatorial é importante para fortalecer as estratégias de enfrentamento da epidemia de tuberculose. Embora estudos epidemiológicos tenham avaliado e relatado resultados relacionados à dinâmica da tuberculose em nível nacional,⁽⁹⁾ até o momento, não há estudos que tenham utilizado uma abordagem multifatorial para abordar essa questão em longo prazo.

O objetivo deste estudo foi contribuir para o conjunto de evidências disponíveis na literatura sobre a tuberculose por meio da coleta de informações não publicadas contidas em diversos bancos de dados nacionais no Brasil. Combinamos muitas variáveis de diferentes contextos em um único estudo para fornecer uma visão ampliada dos muitos determinantes da carga de tuberculose no Brasil. Além disso, avaliamos as tendências epidemiológicas ao longo dos dez anos anteriores ao término do prazo proposto pela OMS para que os ODM fossem alcançados e tentamos determinar se o Brasil cumpriu as metas propostas.

MÉTODOS

Este estudo ecológico reuniu oito bancos de dados de domínio público para analisar os casos novos de tuberculose registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação entre 2006 e 2015.⁽¹⁰⁾ Os dados foram coletados dos bancos de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do Ministério da Saúde,⁽¹⁰⁾ do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística⁽¹¹⁾ e do Instituto Nacional de Meteorologia.⁽¹²⁾

Os bancos de dados do DATASUS utilizados foram os do Sistema de Informação de Agravos de Notificação da Tuberculose,⁽¹⁰⁾ da Sala de Apoio à Gestão Estratégica,⁽¹⁾ da Lista de Indicadores e Objetivos de Saúde,⁽¹³⁾ do Programa Nacional de Imunização,⁽¹⁴⁾ do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde⁽¹⁵⁾ e do Serviço de Informação Hospitalar.⁽¹⁶⁾ Todas as variáveis, incluindo descrições detalhadas e as fórmulas utilizadas para os cálculos, juntamente com observações e fontes de informação relevantes, são apresentadas na Tabela 1. As análises foram realizadas no Microsoft

Excel e também por meio de plotagens gráficas. Não foi necessário obter a aprovação de nenhum comitê de ética em pesquisa, pois pesquisas que utilizam informações de domínio público não são avaliadas no sistema da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

Durante o período de 10 anos estudado, foram notificados 716.971 casos de tuberculose no Brasil (sendo os registros classificados como casos novos, casos de recidiva, casos de retratamento após abandono de tratamento, casos não classificados, casos de transferência ou casos notificados *post-mortem*). Se forem considerados apenas os casos classificados como novos, o número médio anual de casos foi de 85.721. A Tabela 2 mostra diversos aspectos da epidemia de tuberculose em relação à organização dos serviços de saúde, sociais, econômicos e ambientais nas cinco regiões do país. As Figuras 1 a 4, que analisam as tendências da epidemia, também mostram claramente que as diferenças de dinâmica entre as regiões influenciaram essas tendências.

O Brasil não atingiu o ODM relacionado à mortalidade por tuberculose. Foram observadas diferenças substanciais entre as regiões, e diferenças regionais devem ser levadas em consideração quando medidas de controle da tuberculose estão sendo planejadas. Durante o período estudado, houve uma ligeira redução na prevalência de tuberculose no Brasil como um todo (de 46,1% em 2006 para 39,9% em 2015), sendo a redução maior (de 48,1% para 37,4%) na região Nordeste e a menor (de 37,5% para 36,4%) na região Sul. A incidência de tuberculose também diminuiu ligeiramente no Brasil como um todo (de 38,6 casos/100.000 habitantes em 2006 para 33,1 casos/100.000 habitantes em 2015), sendo a diminuição maior (de 45,8 para 38,8 casos/100.000 habitantes) na região Norte e a menor (de 23,9 para 21,3 casos/100.000 habitantes) na região Centro-Oeste. Além disso, houve uma ligeira redução na taxa de mortalidade por tuberculose no Brasil como um todo (de 2,5 óbitos/100.000 habitantes em 2006 para 2,2 óbitos/100.000 habitantes em 2015), sendo a redução maior (de 3,1 para 2,6 óbitos/100.000 habitantes) na região Nordeste e a menor (de 1,5 para 1,4 óbitos/100.000 habitantes) na região Centro-Oeste (Figura 1).

Em 2006, 2007 e 2008 (antes da inclusão do etambutol no esquema de tratamento da tuberculose no Brasil), as taxas nacionais de mortalidade por tuberculose (óbitos por 100.000 habitantes) foram de 2,58, 2,57 e 2,57, respectivamente (média: $2,573 \pm 0,004$). A taxa nacional de mortalidade por tuberculose foi de 2,5 em 2009 (primeiro ano de uso do etambutol), e, a partir de então, houve ligeiras reduções. Em 2010, 2011, 2012 e 2013, a taxa nacional de mortalidade por tuberculose (variação anual) foi de 2,44 (0,06%), 2,37 (0,07%), 2,27 (-0,10%) e 2,29 (+0,02%), respectivamente. Essa taxa foi menor em 2014 e 2015 (2,20 para ambos), correspondendo a uma redução de 0,3% em relação

Tabela 1. Descrição das variáveis e das fontes de informação relacionadas à tuberculose no Brasil.

Variável	Numerador	Denominador	Unidade	Fonte
Magnitude da tuberculose (2006-2015)				
Prevalência de TB	Número atual de casos de TB	População residente no mesmo local e ano	Casos/100.000 habitantes	(1,11)
Prevalência de TBP	Número atual de casos de TBP	População residente no mesmo local e ano	Casos/100.000 habitantes	(10,11)
Incidência de TB	Total de casos novos de TB (todas as formas) em um determinado período, local e ano	População residente no mesmo local e ano	Casos/100.000 habitantes	(1)
Incidência de TBP com baciloscopia positiva	Total de casos novos de TBP com baciloscopia positiva em um determinado local e ano	População residente no mesmo local e ano	Casos/100.000 habitantes	(1)
Mortalidade por TB	Número de óbitos por TB em um determinado local e ano	População residente no mesmo local e ano	Óbitos/100.000 habitantes	(1) para 2006-2014 (32) para 2015
Indicadores de controle da TB (2006-2015)				
1ª baciloscopia de escarro positiva	Número total de 1ªs baciloscopias de escarro positivas em um determinado local e ano	Número de casos de TBP ou TBP+TBEP no mesmo local e ano	%	(11)
Baciloscopia de escarro no 2º mês	Número de baciloscopias de escarro realizadas ao final do 2º mês de tratamento em um determinado local e ano	Número de 1ªs baciloscopias de escarro positivas no mesmo local e ano	%	(11)
Baciloscopia de escarro no 6º mês	Número de baciloscopias de escarro realizadas ao final do 6º mês de tratamento em um determinado local e ano	Número de 1ªs baciloscopias de escarro positivas no mesmo local e ano	%	(11)
Pacientes em DOT	Número de casos de TB nos quais se utilizou DOT em um determinado local e ano	Número de casos de TB no mesmo local e ano	%	(11)
Retratamento após recidiva ou abandono de tratamento	Número de casos de recidiva ou de abandono de tratamento notificados em um determinado local e ano	Número de casos de TB notificados no mesmo local e ano	%	(11)
Cultura de escarro em pacientes com tratamento anterior para TB	Número de casos com tratamento anterior para TB (recidiva ou readmissão após abandono de tratamento) submetidos a cultura de escarro em um determinado local e ano	Número de casos com tratamento anterior para TB no mesmo local e ano	%	(11)
Abandono de tratamento	Número de casos encerrados por abandono de tratamento em um determinado local e ano	Número de casos encerrados no mesmo local e ano	%	(11)
Indicadores de saúde (2008-2015)				
Cobertura da vacina BCG	Número de doses da vacina BCG em crianças < 1 ano de idade em um determinado local e ano	População residente < 1 ano de idade no mesmo local e ano	%	(14)
Densidade de médicos	Número de médicos registrados no CNES em um determinado local e ano	População residente no mesmo local e ano	Médicos/10.000 habitantes	(15,11)
Densidade de enfermeiros	Número de enfermeiros registrados no CNES em um determinado local e ano	População residente no mesmo local e ano	Enfermeiros/10.000 habitantes	(15,11)
Densidade de farmacêuticos	Número de farmacêuticos registrados no CNES em um determinado local e ano	População residente no mesmo local e ano	Farmacêuticos/10.000 habitantes	(15,11)
Cobertura de APS	Número de pessoas atendidas por equipes de APS × 3.000 em um determinado local e ano	População residente no mesmo local e ano	%	(13)

Continuar ►

Variável	Numerador	Denominador	Unidade	Fonte
Hospitalização por CSAP	Número de hospitalizações por CSAP em um determinado local e ano	Total de hospitalizações clínicas no mesmo local e ano	%	(13)
Indicadores socioeconômicos (2006-2015)				
Hospitalizações por TB	Total de hospitalizações por TB em um determinado local e ano	Número de casos de TB no mesmo local e ano	Hospitalizações/100 casos de TB	(10,16)
Tempo de internação hospitalar	Dias passados no hospital por causa da TB em um determinado local e ano	Número de hospitalizações por TB no mesmo local e ano	Número médio de dias	(16)
Custo da internação hospitalar por TB	Quantia gasta com hospitalizações por TB em um determinado local e ano	Número de dias de hospitalização por TB no mesmo local e ano	US\$/dia	(16)
Mortalidade hospitalar	Número de óbitos por TB em um determinado local e ano	Número de internações hospitalares por TB no mesmo local e ano	100	(16)
Resumo (2008-2015)				
Taxa de incidência de TB	Total de casos novos de TB (todas as formas) em um determinado período, local e ano	População residente no mesmo local e ano	Casos/100.000 habitantes	(1)
Taxa de mortalidade por TB	Número de óbitos por TB em um determinado local e ano	População residente no mesmo local e ano	Casos/100.000 habitantes	(1,41)
Densidade de médicos	Número de médicos registrados no CNES em um determinado local e ano	População residente no mesmo local e ano	Médicos/10.000 habitantes	(15,10)
Densidade de enfermeiros	Número de enfermeiros registrados no CNES em um determinado local e ano	População residente no mesmo local e ano	Enfermeiros/10.000 habitantes	(15,10)
Densidade de farmacêuticos	Número de farmacêuticos registrados no CNES em um determinado local e ano	População residente no mesmo local e ano	Farmacêuticos/10.000 habitantes	(15,10)
Cobertura de APS	Número de pessoas atendidas por equipes de APS x 3.000 em um determinado local e ano	População residente no mesmo local e ano	%	(13)
Hospitalizações for TB	Número de hospitalizações por tratamento da TB em um determinado local e ano	Número de casos de TB no mesmo local e ano	Internações/100 casos de TB	(10,15)
Custo da hospitalização por TB	Quantia gasta com hospitalizações por TB em um determinado local e ano	Número de dias de hospitalização por TB no mesmo local e ano	US\$/dia	(11)
Densidade demográfica	População da região	Área da região em km ²	Habitantes/km ²	(11)
IDH	Média geométrica dos índices de renda, educação e longevidade	-	-	-
Temperatura	-	-	°C	(12)
Umidade relativa	Pressão real de vapor	Pressão de saturação de vapor em temperatura ambiente	%	(12)
Latitude	Distância do Equador	-	Grau	-

TB: tuberculose; TBP: tuberculose pulmonar; TBEP: tuberculose extrapulmonar; DOT: *directly observed therapy* (terapia diretamente observada); APS: atenção primária à saúde; CSAP: condições sensíveis à atenção primária; CNES: Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde; e HDI: Índice de Desenvolvimento Humano.

à taxa de 2009 (2,345). Conforme ilustrado na Figura 1, também houve reduções na incidência e prevalência de tuberculose nos anos após a inclusão do etambutol. No entanto, não houve mudanças significativas entre 2010 e 2014 em termos da proporção de pacientes com tuberculose que abandonaram o tratamento, embora essa proporção tenha sido menor em 2015 (Figura 2).

A Tabela 2 mostra as características sociodemográficas, climáticas e de cuidados em saúde das cinco regiões do Brasil. A região Norte do país apresentou a maior média anual de temperatura (28°C) e de umidade relativa (81,5%), assim como a segunda menor média de IDH (0,701), a menor média de cobertura de APS (59,5%) e a menor média anual de hospitalizações

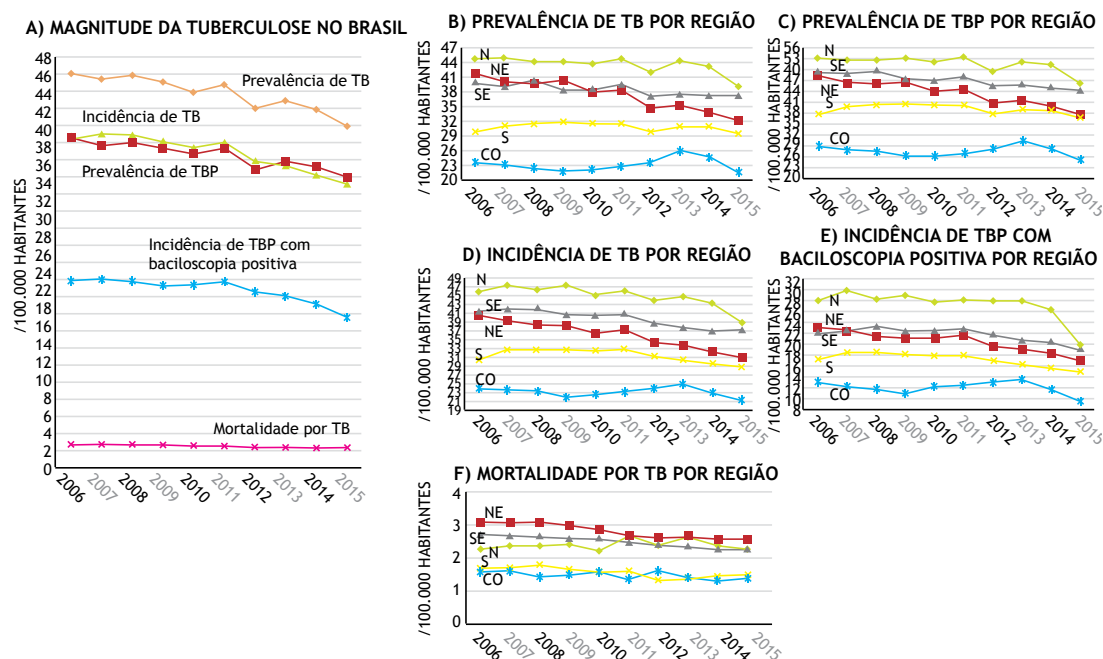


Figura 1. Magnitude da tuberculose no Brasil como um todo e por região, 2006-2015. TB: tuberculose; TBP: tuberculose pulmonar; N: Norte; NE: Nordeste; SE: Sudeste; S: Sul; e CO: Centro-Oeste.

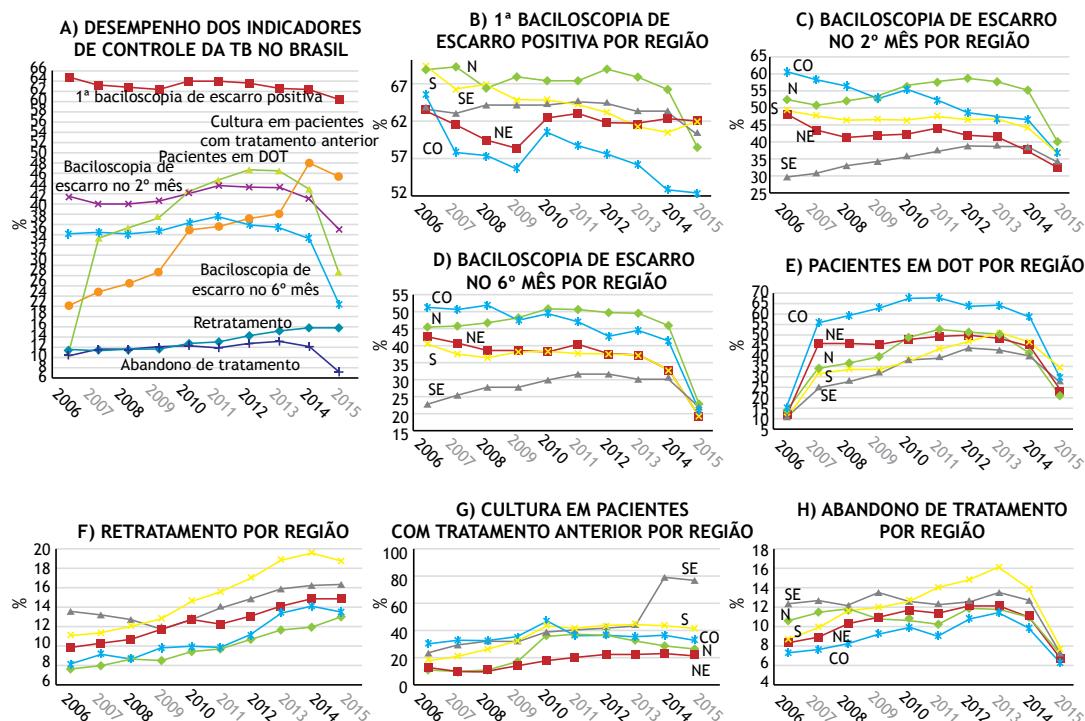


Figura 2. Indicadores de desempenho no controle da tuberculose no Brasil como um todo e por região, 2006-2015. TB: tuberculose; DOT: *directly observed therapy* (terapia diretamente observada); TBP: tuberculose pulmonar; N: Norte; NE: Nordeste; SE: Sudeste; S: Sul; e CO: Centro-Oeste. ^aEntre os casos de TBP. ^bEntre os casos nos quais a 1ª baciloscopia de escarro foi positiva. ^cEntre todos os casos de TB.

por tuberculose (11,3). A região Nordeste apresentou a maior média de cobertura de APS (75,2%), a maior média anual de hospitalizações por tuberculose (17,0) e a maior taxa média de mortalidade por tuberculose

(2,9 óbitos/100.000 habitantes). A densidade populacional média foi maior (89,4 habitantes/km²) na região Sudeste. Constatamos que as reduções nos indicadores de incidência foram menores na região Sul.

Tabela 2. Características demográficas, socioeconômicas, climáticas e de cuidados em saúde do Brasil e de suas regiões em relação à tuberculose.^a

Características	Brasil como um todo	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste
Incidência de TB (casos/100.000 habitantes)	36,8 (33,2-39,0)	44,9 (38,9-47,5)	36,2 (31,0-40,7)	39,8 (37,1-42,1)	31,4 (28,8-32,9)	23,1 (21,3-24,9)
Mortalidade por TB (óbitos/100.000 habitantes)	2,4 (2,2-2,6)	2,4 (2,2-2,7)	2,9 (2,6-3,1)	2,5 (2,3-2,7)	1,6 (1,3-1,8)	1,5 (1,3-1,6)
Hospitalizações por TB ^b (internações/100 casos de TB)	14,0 (12,8-15,4)	11,3 (10,1-12,6)	17,0 (13,9-20,2)	12,4 (10,9-13,6)	15,1 (13,3-17,5)	15,7 (13,9-17,8)
Custo/dia de hospitalização por TB ^b (US\$)	38,4 (26,0-49,3)	28,6 (16,0-40,6)	40,2 (28,0-48,9)	36,9 (25,6-49,6)	42,1 (27,4-52,7)	34,5 (19,6-42,0)
Cobertura de APS (%)	67,5 (64,8-73,0)	59,5 (56,1-68,2)	75,2 (72,7-80,3)	62,8 (59,7-68,2)	72,4 (69,1-78,4)	65,4 (62,5-68,7)
Densidade de profissionais de saúde ^b						
Médicos (funcionários/10.000 habitantes)	15,3 (13,7-17,1)	8,0 (7,2-9,4)	10,0 (8,9-11,4)	19,8 (17,8-21,8)	16,5 (14,6-18,9)	15,7 (14,0-17,4)
Enfermeiros (funcionários/10.000 habitantes)	7,4 (5,3-9,8)	5,6 (4,2-7,5)	6,6 (4,8-8,6)	8,2 (5,8-11,0)	7,7 (5,6-10,5)	6,9 (4,8-9,2)
Farmacêuticos (funcionários/10.000 habitantes)	1,5 (1,0-1,8)	1,3 (0,9-1,6)	1,2 (0,7-1,5)	1,4 (1,2-1,7)	2,1 (1,3-2,7)	1,7 (1,0-2,2)
Densidade demográfica (habitantes/km ²)	23,0 (22,0-24,0)	4,2 (3,9-4,5)	35,2 (33,8-36,4)	89,4 (85,8-92,7)	48,9 (47,0-50,7)	9,0 (8,3-9,6)
IDH ^c	0,744 (0,705-0,761)	0,701 (0,684-0,718)	0,685 (0,660-0,703)	0,773 (0,754-0,786)	0,779 (0,756-0,795)	0,769 (0,753-0,780)
Temperatura (°C)	25,9 (14,3-34,2)	28,0 (21,7-33,6)	27,0 (19,8-34,2)	24,0 (16,4-29,7)	21,3 (14,3-24,9)	26,9 (20,1-31,0)
Umidade relativa do ar (%)	74,5 (63,0-84,8)	81,5 (77,2-84,7)	72,6 (63,0-78,7)	73,5 (68,6-78,0)	79,0 (77,1-80,7)	69,7% (65,0-76,1)
Latitude, intervalo de extremos	5,2188 ↔ -33,5861	5,2188 ↔ -13,3218	1,2015 ↔ -18,1367	14,3747 ↔ -25,0318	-22,5937 ↔ -33,5861	-7,7107 ↔ -23,8424

^aOs valores são expressos em média (intervalo), exceto onde indicado, e as variáveis são referentes ao período 2006-2015, exceto onde indicado. ^bPara o período 2010-2015. ^cPara o período 2008-2015.

Nessa região, a redução na incidência de tuberculose foi de 5,46 casos/100.000 habitantes contra 23,86 casos/100.000 habitantes (o maior valor) na região Nordeste, e a redução na incidência de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva foi de 10,97 casos/100.000 habitantes contra 28,60 casos/100.000 habitantes (também o maior valor) na região Nordeste. A região Sul também apresentou a menor diminuição na frequência de abandono de tratamento/retratamento (de 8,7% para 7,8%), como se pode observar na Figura 2. As taxas de incidência e de mortalidade foram menores (23,1 casos/100.000 habitantes e 1,5 óbitos/100.000 habitantes, respectivamente) na região Centro-Oeste.

No Brasil como um todo, as taxas médias de uso de DOT e de abandono de tratamento foram de 36,7% e 11,4%, respectivamente, e taxas semelhantes foram observadas em todas as regiões. Na maioria dos anos, a frequência de retratamento foi maior na região Sul. Entre 2006 e 2009, houve uma tendência temporária de diminuição na frequência de retratamento na região Sudeste, embora essa tendência não tenha ocorrido em nenhuma das outras regiões. Todas as regiões apresentaram tendências de aumento na proporção de pacientes que realizaram cultura de escarro, sendo esse aumento maior (média: 214,2%) na região Sudeste, especialmente em 2014 e 2015 (Figura 2).

Um dos principais métodos de prevenção da tuberculose, coordenado pela APS, é a imunização com a vacina BCG, a qual apresentou uma ligeira tendência de diminuição no país, mas manteve-se próxima a 100,0%. Os dados coletados mostraram uma tendência de melhora nos indicadores relacionados a profissionais de saúde (exceto farmacêuticos), cobertura de APS e hospitalizações por condições sensíveis à atenção primária (CSAP). Durante o período estudado, a cobertura de APS, a densidade de médicos e a densidade de enfermeiros aumentaram 12,7%, 24,8% e 84,9%, respectivamente, enquanto o número de hospitalizações diminuiu 14,5% e a densidade de farmacêuticos diminuiu 21,4% (Figura 3).

De 2006 a 2015, houve uma tendência de aumento no número de hospitalizações para tratamento da tuberculose, embora a taxa de mortalidade hospitalar por tuberculose tenha permanecido estável. O tempo médio de internação hospitalar foi de 23,3 dias, e houve uma evidente redução nos custos de hospitalização a partir de 2011 (Figura 4). A frequência média de hospitalização para tratamento da tuberculose foi menor na região Norte, assim como o tempo médio de internação hospitalar e o custo total médio da hospitalização. Dos pacientes com tuberculose ativa, 14,0% foram internados em hospital para tratamento, gerando um custo médio de US\$ 38,40 por dia (Figura 4).

DISCUSSÃO

Até onde sabemos, nenhum estudo anterior incluiu todas as variáveis avaliadas no presente estudo, estratificou os achados por região e analisou as

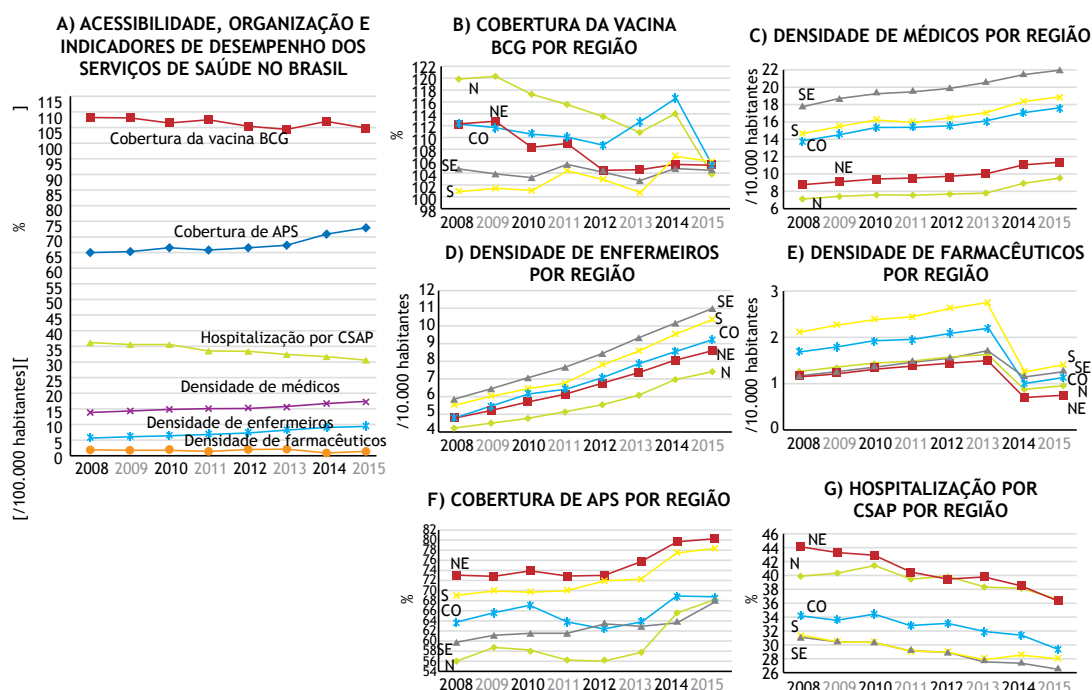


Figura 3. Acessibilidade, organização e indicadores de desempenho dos serviços de saúde no Brasil como um todo e por região, 2006-2015. APS: atenção primária à saúde; CSAP: condições sensíveis à atenção primária; N: Norte; NE: Nordeste; SE: Sudeste; S: Sul; e CO: Centro-Oeste.

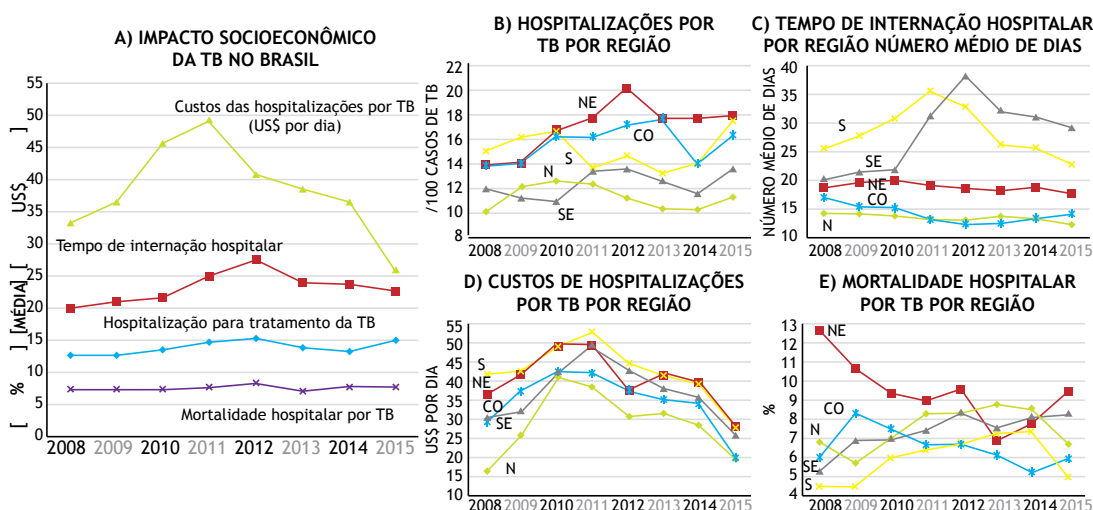


Figura 4. Impacto socioeconômico da tuberculose no Brasil como um todo e por região, 2006-2015. TB: tuberculose; N: Norte; NE: Nordeste; SE: Sudeste; S: Sul; e CO: Centro-Oeste.

tendências de longo prazo no Brasil. Embora a OMS tenha relatado que todos os ODM relacionados à tuberculose foram alcançados,⁽⁴⁾ nossos achados mostram que o Brasil não atingiu o objetivo da taxa de mortalidade. A única região do país que alcançou o objetivo de reduzir a taxa de mortalidade por tuberculose em 50,0% em relação à taxa de 1990, conforme proposto nos ODM, foi a região Sudeste, onde ela foi reduzida de 4,6 para 2,3 óbitos/100.000 habitantes.

Além da diversidade climática e socioeconômica, observamos diferenças substanciais entre as regiões

do Brasil em termos da magnitude da tuberculose e de indicadores gerais do desempenho da APS, assim como em termos de custo da tuberculose, do controle da tuberculose e de indicadores específicos, como o número de hospitalizações por tuberculose. Em 2015, o Brasil foi classificado como um país com alto nível de desenvolvimento humano geral, ocupando a 79ª posição no ranking mundial de países pelo IDH,⁽¹⁷⁾ embora esse nível tenha sido classificado como baixo nas regiões Norte e Nordeste. O IDH foi maior nas regiões Sul e Centro-Oeste, onde a incidência e a mortalidade

associadas à tuberculose foram menores. Um estudo, o qual analisou dados de 165 países para o período 2005-2011, identificou uma associação significativa entre o IDH e a morbidade por tuberculose.⁽¹⁸⁾ Outro estudo, o qual utilizou dados dos 22 países com maior carga de tuberculose, detectou uma correlação inversa significativa entre o IDH e a incidência de tuberculose, mostrando que o aumento de um ponto no IDH faz com que a incidência diminua 11,0% (IC95%: 2,03-19,06).⁽¹⁹⁾

A heterogeneidade demográfica pode ser outro fator que influencia a incidência e a mortalidade associadas à tuberculose no Brasil, onde a densidade populacional é alta em algumas regiões e baixa em outras. A transmissão da tuberculose está associada à aglomeração, como a observada nas áreas metropolitanas do Brasil,⁽²⁰⁾ sendo que a região com a segunda maior taxa de incidência de tuberculose é a região Sudeste, que é a região mais populosa do país. Um estudo realizado em 36 províncias turcas (avaliando um total coletivo de 43.560.619 habitantes) demonstrou uma correlação positiva entre a densidade populacional e a incidência de tuberculose, sendo a densidade considerada um preditor independente da incidência.⁽⁸⁾

No presente estudo, mostramos que as taxas de abandono de tratamento no Brasil diminuíram a partir de 2012. No entanto, também constatamos que a taxa anual de retratamento no país aumentou, especialmente a partir de 2009, atingindo 15,9% em 2015, superior aos 12,0 % relatados para o Marrocos,⁽²¹⁾ embora a carga de tuberculose seja maior no Brasil. Na região Sul do Brasil, observamos um aumento considerável na taxa de abandono de tratamento e uma maior taxa de retratamento. Um estudo local realizado no estado do Rio Grande do Sul (o quinto estado mais populoso do país) revelou grandes falhas no Programa Estadual de Controle da Tuberculose do Rio Grande do Sul.⁽²²⁾

Embora o uso de DOT tenha aumentado no Brasil, até 2012 ele ainda estava abaixo do objetivo de 100% que a OMS esperava ter sido alcançado no mundo todo até 2010.⁽²³⁾ Na China, apenas 13,9% da população era coberta pela estratégia DOT em 2012.⁽²⁴⁾ Na Etiópia, a cobertura era melhor, sendo 70,0% da população coberta por DOT em 2011.⁽²⁵⁾ Os desafios para melhorar a cobertura de DOT incluem barreiras financeiras e logísticas para o acesso a cuidados de saúde,⁽²⁶⁾ assim como o necessário comprometimento duradouro de recursos humanos,^(26,27) a necessidade de uma abordagem mista público-privada e a necessidade de conscientização profissional da importância da estratégia DOT em todos os pacientes com tuberculose (não apenas naqueles com baciloscopia positiva).⁽²⁸⁾

O PNCT brasileiro recomenda que as medidas de controle da tuberculose, incluindo o diagnóstico e o acompanhamento do tratamento, sejam descentralizadas.⁽²⁹⁾ No entanto, a ampliação das ações para enfrentamento da tuberculose nas unidades de APS e descentralização das medidas de controle continua sendo um desafio no Brasil,⁽³⁰⁾ onde os níveis heterogêneos de organização, em razão de diferentes condições administrativas regionais, impedem o

processo de descentralização.⁽³¹⁾ Portanto, o PNCT opera em diferentes formatos em muitas áreas das cinco regiões e há relatos de dificuldades em realizar o manejo oportuno de casos.⁽³²⁾

Grande parte da população brasileira depende dos serviços públicos de saúde,⁽⁶⁾ e o sistema de APS é a porta de entrada para esses serviços. Portanto, o nível de cobertura de APS da população representa um marcador importante de acesso aos serviços de saúde no país. Em 2015, a cobertura de APS no Brasil foi de 73,0%, correspondendo a um aumento de 12,7% em comparação à de 2006.

Entre as cinco regiões examinadas, a cobertura de APS foi menor na região Norte, que também apresentou as menores concentrações de médicos e enfermeiros, potencialmente atrasando o diagnóstico e a avaliação dos contatos de casos de tuberculose, favorecendo assim a manutenção da cadeia de transmissão e provavelmente explicando nosso achado de que as taxas de incidência foram maiores nessa região. Além disso, a combinação de um maior número de pacientes com tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva, altas taxas de abandono de tratamento e altas taxas de retratamento também afeta a taxa de possíveis transmissões, o que pode explicar as maiores taxas de incidência e mortalidade na região. Além do mais, outras doenças infecciosas são endêmicas na região Norte, e a experiência dos clínicos com essas outras doenças pode favorecer o diagnóstico local de tuberculose, o que pode ter aumentado a taxa de incidência de tuberculose na região.

Estratégias destinadas apenas a aumentar a cobertura de APS e a conscientização dos profissionais de saúde nem sempre produzem ações condizentes com as necessidades da população, e, portanto, é preciso seguir as recomendações traçadas nas diretrizes para tuberculose.⁽³³⁾ Postulamos que uma maior cobertura de APS não leva necessariamente a maiores impactos positivos na saúde, dadas as diferenças regionais em hospitalizações por CSAP. Regiões com cobertura de APS extremamente diferente exibem taxas igualmente altas de hospitalização por CSAP. A região Nordeste possui boa cobertura de APS, mas apresentou a menor ampliação da estratégia DOT, um alto número de hospitalizações por CSAP e maiores taxas de internações hospitalares e mortalidade por tuberculose. Diante desses achados, o problema da tuberculose na região Nordeste parece ser único, não apenas em termos das medidas específicas de controle da tuberculose necessárias, mas também em termos da qualidade e eficácia geral dos serviços de saúde. Um estudo anterior demonstrou que o sistema público de saúde na região Nordeste é ineficiente em razão da baixa densidade de profissionais de saúde e do baixo número de indivíduos que se graduam na área de saúde.⁽³⁴⁾

A falha em diagnosticar e tratar a tuberculose com precisão e em tempo hábil mantém a cadeia de transmissão, aumentando assim o número de hospitalizações, os gastos com saúde e até as taxas

de mortalidade. Além disso, a tuberculose afeta a força de trabalho ativa e pode, portanto, ter um impacto socioeconômico negativo.^(26,35) As taxas de hospitalização por tuberculose são de 33,3% na China e de 66,5% na Espanha, substancialmente superiores à taxa no Brasil, e as hospitalizações são responsáveis por uma parcela significativa dos custos totais associados à doença.^(36,37) No Brasil, as internações hospitalares por tuberculose são evitadas, sendo limitadas a situações especiais e a pacientes com complicações da doença.⁽²⁹⁾ Por outro lado, a hospitalização é uma medida de rotina durante a fase intensiva do tratamento da tuberculose em alguns países da Europa Oriental e da Ásia Central.

O maior tempo de internação hospitalar observado nas regiões Sul e Sudeste do Brasil pode ser explicado pela falta de recursos financeiros para infraestrutura, pelo desequilíbrio entre a densidade de prestadores de serviços de saúde e a da população e pela migração de habitantes de outras regiões.⁽³⁴⁾ A alta densidade populacional pode reduzir o número de leitos disponíveis, atrasando o início do tratamento adequado nos pacientes que necessitam de hospitalização, aumentando assim o tempo de internação hospitalar, os custos de hospitalização e o risco de morte. No entanto, estudos que investigaram hospitalização por outras causas também mostraram que os custos de hospitalização são maiores na região Sul do que na região Norte, provavelmente por causa da menor complexidade tecnológica dos hospitais desta última.⁽³⁸⁾

Um fator influente nas estimativas dos aspectos epidemiológicos da tuberculose é o tratamento farmacológico utilizado. Em 1979, o esquema básico de tratamento recomendado para casos novos no Brasil era dois meses de rifampicina, isoniazida e pirazinamida, seguidos de quatro meses de rifampicina e isoniazida. A inclusão do etambutol era recomendada para pacientes em retratamento e para aqueles com meningoencefalite, sendo a segunda fase do tratamento estendida para sete meses nessa fase. Os pacientes nos quais esses tratamentos falhavam eram tratados com um esquema de três meses de estreptomicina, pirazinamida, etionamida e etionamida, seguidos de nove meses de etambutol e etionamida. Nas décadas de 1980 e 1990, houve mudanças pontuais no tratamento empregado em casos de tuberculose resistente ao tratamento. O etambutol não foi adicionado ao esquema básico de tratamento para uso na fase de indução do tratamento (para pacientes ≥ 10 anos de idade) até 2009, mesmo ano em que foi introduzido o uso de comprimidos em dose fixa combinada.⁽³⁹⁾

Os resultados do presente estudo mostram que houve ligeiras reduções nas taxas de incidência, prevalência e mortalidade associadas à tuberculose no Brasil. Essas reduções podem estar relacionadas, em parte, à introdução do etambutol e dos comprimidos em dose fixa combinada, que podem ter aumentado a adesão do paciente ao tratamento ao reduzir o risco de esquecimento.⁽⁴⁰⁾

O Ministério da Saúde deve incentivar os pesquisadores da tuberculose a avaliar fatores relacionados ao grau

de descentralização e às causas da não adesão às recomendações do PNCT, assim como diferenças nos motivos e na frequência das hospitalizações por tuberculose, juntamente com o tempo médio de internação hospitalar, os custos de hospitalização e a mortalidade hospitalar, a fim de obter um melhor entendimento das diferenças regionais no país. Recomendamos uma parceria entre o Ministério da Saúde e universidades ou grupos de pesquisa em tuberculose a fim de aumentar a validade dos estudos. Prevemos que esses estudos identificarão medidas específicas para melhorar o controle da tuberculose no Brasil.

Apesar de todas fazerem parte do mesmo país, as cinco regiões do Brasil apresentam distintos cenários de tuberculose. Diferenças regionais podem ter contribuído para dificuldades no controle da doença no país e para a falha em atingir o ODM de mortalidade por tuberculose. Essas diferenças devem ser levadas em consideração a fim de adaptar as medidas de controle da tuberculose a esses distintos cenários. Algumas variáveis que influenciam a dinâmica da tuberculose são intrínsecas e difíceis de contornar, enquanto outras, como os indicadores de desempenho das atividades propostas pelo PNCT e implementadas nas unidades de APS, podem e devem ser modificadas.

Investigações destinadas a explicar as diferenças operacionais do PNCT podem contribuir para a melhoria da situação da tuberculose nacionalmente, embora já seja evidente a necessidade de melhorar o desempenho das unidades de saúde no manejo clínico da tuberculose. Em países grandes como o Brasil, onde as condições socioeconômicas, climáticas e de saúde são contrastantes, há também a necessidade de uma análise estratificada de variáveis semelhantes para determinar a adesão a medidas e planos de ação de controle da tuberculose.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao DATASUS do Ministério da Saúde, ao Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e ao Instituto Nacional de Meteorologia a disponibilização pública dos dados. Somos também gratos ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de São João del-Rei pelo apoio bibliográfico fornecido.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

AOC: coleta/análise/interpretação dos dados, redação do manuscrito e aprovação da versão final; ACM: concepção/desenho do estudo, análise/interpretação dos dados, redação/revisão do manuscrito e aprovação da versão final; LON: coleta de dados, interpretação dos dados climáticos e aprovação da versão final; KAR: interpretação dos dados, redação do manuscrito e aprovação da versão final; PC: análise/interpretação dos dados, redação/revisão do manuscrito e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- Brasil. Ministério da Saúde. Sala de Apoio à Gestão Estratégica (SAGE) [homepage on the Internet]. Brasília: SAGE; c2017 [cited 2017 Aug 28]. Situação de saúde e indicadores de morbidade da tuberculose. Available from: <http://sage.saude.gov.br/>
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
- Cazabon D, Alsdurf H, Satyanarayana S, Nathavitharana R, Subbaraman R, Daftary A, et al. Quality of tuberculosis care in high burden countries: the urgent need to address gaps in the care cascade. *Int J Infect Dis*. 2017;56:111-116. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.016>
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
- Peres P, Ricci P, Rennó LR. A variação da volatilidade eleitoral no Brasil: Um teste das explicações políticas, econômicas e sociais. *Lat Am Res Rev*. 2011;46(3):46-68. <https://doi.org/10.1353/lar.2011.0049>
- Brasil. Presidência da República. Casa Civil [homepage on the Internet]. Brasília: a Presidência; c2015 [cited 2017 Nov 22]. 71% dos brasileiros têm os serviços públicos de saúde como referência. Available from: <https://www.gov.br/casacivil/pt-br/assuntos/noticias/2015/junho/71-dos-brasileiros-tem-os-servicos-publicos-de-saude-como-referencia>
- Matteelli A, Rendon A, Tiberi S, Al-Abri S, Voniatis C, Carvalho ACC, et al. Tuberculosis elimination: where are we now?. *Eur Respir Rev*. 2018;27(148):180035. <https://doi.org/10.1183/16000617.0035-2018>
- Taylan M, Demir M, Yılmaz S, Kaya H, Sen HS, Oruc M, et al. Effect of human development index parameters on tuberculosis incidence in Turkish provinces. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(11):1183-1190. <https://doi.org/10.3855/jidc.8101>
- Fernandes FMC, Martins ES, Pedrosa DMAS, Evangelista MDSN. Relationship between climatic factors and air quality with tuberculosis in the Federal District, Brazil, 2003-2012. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(4):369-375. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.03.017>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS) [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS; 2016 [cited 2017 Aug 21]. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN): Tuberculose. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/tubercbr.def>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; c2017 [cited 2017 Aug 23]. Available from: <https://www2.ibge.gov.br/home/default.php>
- Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instituto Nacional de Meteorologia (INMET) [homepage on the Internet]. Brasília: INMET; c2017 [cited 2017 Sep 19]. Banco de Dados Meteorológicos. Available from: <https://bdmep.inmet.gov.br/>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS) [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS; c2016 [cited 2017 Aug 28]. Indicadores Regionais, Estaduais e Nacionais DO Rol DE Diretrizes, Objetivos, Metas e Indicadores 2015. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?pacto/2015/cnv/coapcirbr.def>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS) [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS; c2017 [cited 2009 Jul 20]. Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunização. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pni/cnv/cpnuf.def>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS) [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS; c2017 [cited 2017 Aug 23]. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES). Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?cnes/cnv/prid02br.def>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS) [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS; c2016 [cited 2017 Aug 28]. Procedimentos Hospitalares do SUS. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sh/cnv/qiuf.def>
- United Nations Development Programme. Human Development Report 2016. Human Development Report for Everyone. New York City: United Nations Development Programme; 2016. 193p.
- Castañeda-Hernández DM, Tobón-García D, Rodríguez-Morales AJ. Association between tuberculosis incidence and the Human Development Index in 165 countries of the World [Article in Spanish]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30(4):560-568. <https://doi.org/10.17843/rpmpes.2013.304.233>
- Bozorgmehr K, San Sebastian M. Trade liberalization and tuberculosis incidence: a longitudinal multi-level analysis in 22 high burden countries between 1990 and 2010. *Health Policy Plan*. 2014;29(3):328-351. <https://doi.org/10.1093/heapol/czt020>
- Gonçalves MJ, Leon AC, Penna ML. A multilevel analysis of tuberculosis associated factors. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2009;11(6):918-930. <https://doi.org/10.1590/S0124-00642009000600008>
- Dooley KE, Lahlou O, Ghali I, Knudsen J, Elmessaoudi MD, Cherkaoui I, et al. Risk factors for tuberculosis treatment failure, default, or relapse and outcomes of retreatment in Morocco. *BMC Public Health*. 2011;11:140. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-140>
- Mendes AM, Bastos JL, Bresan D, Leite MS. Epidemiologic situation of tuberculosis in Rio Grande do Sul: an analysis about Sinan's data between 2003 and 2012 focusing on indigenous peoples. *Rev Bras Epidemiol*. 2016;19(3):658-669. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201600030015>
- DOTS Expansion Working Group, World Health Organization & Stop TB Partnership. DOTS Expansion Working Group strategic plan, 2006-2015. Geneva: World Health Organization; 2006. 91p.
- Lei X, Huang K, Liu Q, Jie YF, Tang SL. Are tuberculosis patients adherent to prescribed treatments in China? Results of a prospective cohort study. *Infect Dis Poverty*. 2016;5:38. <https://doi.org/10.1186/s40249-016-0134-9>
- Hamusse SD, Demissie M, Teshome D, Lindtjörn B. Fifteen-year trend in treatment outcomes among patients with pulmonary smear-positive tuberculosis and its determinants in Arsi Zone, Central Ethiopia. *Glob Health Action*. 2014;7:25382. <https://doi.org/10.3402/gha.v7.25382>
- Karumbi J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(5):CD003343. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003343.pub4>
- de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-667. <https://doi.org/10.2471/BLT.07.043497>
- Onozaki I, Raviglione M. Stopping tuberculosis in the 21st century: goals and strategies. *Respirology*. 2010;15(1):32-43. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01673.x>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. Vol 2. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasil livre da tuberculose: Plano Nacional pelo fim da Tuberculose como problema de Saúde Pública. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 40p.
- Spedo SM, Tanaka OY, Pinto NR. The challenge of decentralization of the Unified National Health System in large cities: the case of São Paulo, Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2009;25(8):1781-1790. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009000800014>
- Arakawa T, Magnabosco GT, Andrade RL, Brunello ME, Monroe AA, Ruffino-Netto A, et al. Tuberculosis control program in the municipal context: performance evaluation. *Rev Saude Publica*. 2017;51(0):23. <https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051006553>
- Satyanarayana S, Subbaraman R, Shete P, Gore G, Das J, Cattamanchi A, et al. Quality of tuberculosis care in India: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(7):751-763. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0186>
- Gramani MC. Inter-regional performance of the public health system in a high-inequality country. *PLoS One*. 2014;9(1):e86687. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086687>
- DiStefano MJ, Schmidt H, mHealth for Tuberculosis Treatment Adherence: A Framework to Guide Ethical Planning, Implementation, and Evaluation. *Glob Health Sci Pract*. 2016;4(2):211-221. <https://doi.org/10.9745/GHSP-D-16-00018>
- Ronald LA, FitzGerald JM, Benedetti A, Boivin JF, Schwartzman K, Bartlett-Esquilant G, et al. Predictors of hospitalization of tuberculosis patients in Montreal, Canada: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):679. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1997-x>
- Culqui DR, Rodríguez-Valín E, Martínez de Aragón MV. Epidemiología de las hospitalizaciones por tuberculosis en España: análisis del conjunto mínimo básico de datos 1999-2009. *Enferm Infecc Microbiol*

- Clin. 2015;33(1):9-15. <http://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.12.015>.
38. Peixoto SV, Giatti L, Afradique ME, Lima-Costa M. Cost of Public Hospitalization Among Elderly in Brazil's Unified Health System [Article in Portuguese]. *Epidemiol Serv Saude*. 2004;13(4):239-246. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742004000400006>
39. Ballesterio JGA, Garcia JM, Bollela VR, Ruffino-Netto A, Dalcolmo MMP, Moncaio ACS, et al. Management of multidrug-resistant tuberculosis: main recommendations of the Brazilian guidelines. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20190290. <http://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20190290>
40. Mendes NM, Costa RR, Dias AM, Lopes CB, Souza DM, Silva MR, et al. Perfil de resistência a fármacos antituberculose em um hospital de referência do Estado de Minas Gerais. *Rev Med Minas Gerais*. 2014;24(Suppl 5):43-46. <http://www.dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20140072>
41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo para vigilância do óbito com menção de tuberculose nas causas de morte. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 70p.



Desempenho da quantificação de adenosina desaminase e determinação da relação lactato desidrogenase/adenosina desaminase para o diagnóstico de tuberculose pleural em crianças e adolescentes

Julia Lima Vieira¹, Luiza Foschiera¹, Isabel Cristina Schutz Ferreira¹,
Valentina Coutinho Baldoto Gava Chakr^{1,2}

1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 14 novembro 2020.

Aprovado: 16 fevereiro 2021.

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e no Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a acurácia da determinação do nível de adenosina desaminase (ADA), da relação 2'-desoxiadenosina/ADA e da relação LDH/ADA no líquido pleural para o diagnóstico de tuberculose pleural (TP) em crianças e adolescentes. **Métodos:** Estudo transversal retrospectivo realizado em um hospital terciário em uma área de alta incidência de tuberculose entre 2001 e 2018. Todos os pacientes com determinação de ADA no líquido pleural e com diagnóstico confirmado de TP (TPc) ou de derrame parapneumônico (DPP) foram incluídos. **Resultados:** Os grupos TPc e DPP foram compostos por 25 e 68 indivíduos, respectivamente. Num ponto de corte de 40 U/L, a medida de ADA mostrou o seguinte: sensibilidade, 88%; especificidade, 31%; valor preditivo positivo (VPP), 32%; valor preditivo negativo (VPN), 88%; e acurácia geral, 46%. Os melhores pontos de corte foram ADA de 125 U/L, relação 2'-desoxiadenosina/ADA de 0,5 e relação LDH/ADA de 8,3, com ASC de 0,67, 0,75 e 0,82, respectivamente. A sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia geral do ponto de corte de 125 U/L para ADA foram de 84%, 65%, 47%, 92% e 70%, respectivamente, em comparação com 79%, 79%, 59%, 91% e 79%, respectivamente, para o ponto de corte de 8,3 para a relação LDH/ADA. Ao alterar o ponto de corte da relação LDH/ADA para 3,0 a especificidade aumentou para 98%. **Conclusões:** O nível de ADA e a relação 2'-desoxiadenosina/ADA não são bons biomarcadores para o diagnóstico de PT em pacientes pediátricos. A determinação da relação LDH/ADA fornece a melhor acurácia geral para o diagnóstico de PT nesses pacientes.

Descritores: Adenosina desaminase; Derrame pleural; Tuberculose pleural/diagnóstico; Criança; Adolescente.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença causada pela infecção por *Mycobacterium tuberculosis*.⁽¹⁾ Apesar do sucesso da farmacoterapia nas últimas sete décadas, a tuberculose é a principal causa de morte por doenças infecciosas no mundo.⁽²⁾ O Brasil está na lista dos 30 países com as maiores cargas de tuberculose.⁽¹⁾ Em 2017, a incidência de tuberculose na cidade de Porto Alegre, capital do estado do Rio Grande do Sul, foi de 90 casos por 100.000 habitantes.⁽³⁾

As manifestações graves da tuberculose são mais comuns na faixa etária pediátrica. A tuberculose extrapulmonar ocorre em aproximadamente 20% dos casos de tuberculose na infância.⁽¹⁾ Estudos realizados em países de baixa e média renda constataram que a tuberculose pleural (TP) é o tipo mais comum de tuberculose extrapulmonar em crianças e adolescentes.⁽⁴⁻⁶⁾

Um diagnóstico definitivo de TP é feito por meio da identificação de bacilos *M. tuberculosis* em escarro,

líquido pleural ou espécimes de biópsia pleural.⁽⁷⁾ É difícil diagnosticar a tuberculose em pacientes pediátricos, e o uso de estratégias de diagnóstico que foram desenvolvidas para adultos pode resultar na perda de muitos casos pediátricos.⁽⁸⁾ A análise do aspirado gástrico e de amostras de escarro tem baixo rendimento diagnóstico⁽⁹⁾: 40-50% e 20-30%, respectivamente. Portanto, o diagnóstico de TP em pacientes pediátricos é geralmente baseado na história de contato com um adulto com tuberculose pulmonar, juntamente com achados clínicos sugestivos do diagnóstico, reação positiva no teste tuberculínico (TT) e análise do líquido pleural (mostrando derrame pleural [DP] exsudativo unilateral com predomínio de linfócitos e alto teor de proteína). Crianças com TP geralmente apresentam baixo número de bacilos. Portanto, a microscopia de amostras de líquido pleural raramente identifica BAAR, e as culturas costumam ser negativas. Embora a biópsia pleural ofereça um melhor perfil de sensibilidade, ela é invasiva e inviável em certos contextos.^(9,10) Consequentemente, a quantificação

Endereço para correspondência:

Valentina Coutinho Baldoto Gava Chakr. Rua Ramiro Barcelos, 2350, 10º andar, sala 1035, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3359-8293. E-mail: vchakr@hcpa.edu.br
Apoio financeiro: Nenhum.

de biomarcadores do líquido pleural tornou-se uma alternativa atraente à biópsia pleural.⁽¹¹⁾

A análise da adenosina desaminase (ADA) no líquido pleural, utilizando-se um ponto de corte de 40 U/L, demonstrou ter altas sensibilidade e especificidade (89-99% e 88-99%, respectivamente) para o diagnóstico de TP em adultos. Em crianças e adolescentes, o diagnóstico diferencial de atividade elevada de ADA costuma ser entre TP e empiema, pois outras causas são raras nessa população. Os poucos estudos envolvendo pacientes pediátricos mostram que a medição de ADA não é muito precisa nesses pacientes.^(12,13) Além disso, a medição da atividade das isoenzimas ADA1 e ADA2 pode ser valiosa em casos de suspeita de resultados falso-negativos ou falso-positivos.⁽¹⁰⁾ Relatos pontuais sugeriram que o nível de LDH no líquido pleural é geralmente menor na TP do que em outros tipos de DP inflamatório em que o nível de ADA está elevado e que a avaliação dessa relação tem utilidade diagnóstica.⁽¹⁴⁾

O objetivo do presente estudo foi avaliar a determinação dos níveis de ADA, dos níveis das isoenzimas ADA e da relação LDH/ADA no líquido pleural como parâmetros para discriminar entre DP tuberculoso e derrame parapneumônico (DPP) em crianças e adolescentes. Nossa hipótese era a de que a determinação dos níveis de isoenzimas ADA e a relação LDH/ADA teriam maior acurácia para o diagnóstico de TP do que a quantificação de ADA.

MÉTODOS

Estudo transversal retrospectivo de todos os indivíduos ≤ 18 anos de idade para os quais os níveis de ADA foram medidos em amostras de líquido pleural no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, um hospital universitário terciário na cidade de Porto Alegre, Brasil, entre janeiro de 2001 e junho de 2018. Os participantes elegíveis foram identificados por meio da análise dos prontuários médicos eletrônicos.

A população do estudo consistiu em dois subgrupos: pacientes com diagnóstico confirmado de TP e pacientes com diagnóstico de DPP. Indivíduos com derrame transudativo, conforme definido pelos critérios de Light,⁽¹⁵⁾ foram excluídos, assim como aqueles com DP maligno, doenças reumatológicas, DP tuberculoso provável ou DP de etiologia desconhecida.

A etiologia do DP foi definida da seguinte forma:

- TP confirmada (TPc) — *M. tuberculosis* identificado por cultura, PCR ou baciloscopia (coloração de Ziehl-Neelsen) em amostras de líquido pleural, biópsia pleural, escarro, LBA ou líquido de lavagem gástrica; ou amostra de biópsia pleural demonstrando granuloma, com ou sem necrose, e quadro clínico sugestivo de PT
- TP provável — diagnóstico clínico de tuberculose e boa resposta clínica ao tratamento com medicamentos antituberculoze
- DPP — DP exsudativo associado a uma infecção no parênquima pulmonar relacionada a qualquer patógeno, exceto *M. tuberculosis*, bem como

ausência de uma causa alternativa identificada ao longo do curso clínico

- Empiema — DP purulento, conforme evidenciado pela presença macroscópica de pus, ou um resultado de coloração de gram positivo ou resultado de cultura em líquido pleural positivo
- DP de etiologia desconhecida — nenhum diagnóstico clínico ou patológico determinado a partir do prontuário médico
- DP maligno — citologia do líquido pleural positiva, histologia do tecido pleural positiva ou malignidade confirmada em outro sítio com evidência radiológica de envolvimento torácico metastático

Durante o período do estudo, a LDH foi analisada por fotometria; A ADA foi determinada pelo método colorimétrico descrito por Giusti e Galanti⁽¹⁶⁾; e a atividade das isoenzimas ADA foi quantificada pelo cálculo da relação 2'-desoxiadenosina/ADA.⁽¹⁷⁾ Os profissionais do laboratório não foram cegados quanto aos dados clínicos dos pacientes, pois os exames eram solicitados de acordo com a rotina de tratamento. Nesse contexto, é obrigatório que o médico assistente indique a importância de um exame específico para a investigação do caso.

Os seguintes dados clínicos e bioquímicos foram recuperados dos prontuários médicos eletrônicos: em amostras de líquido pleural — pH, proteína total, glicose, LDH, contagem total de leucócitos com citologia diferencial, resultado de triagem de células malignas, ADA, relação 2'-desoxiadenosina/ADA, relação LDH/ADA, resultado de PCR para *M. tuberculosis*, resultado de baciloscopia e resultado de cultura para bactérias aeróbicas e *M. tuberculosis*; em amostras de biópsia pleural — achados de exame histopatológico e resultados de baciloscopia/cultura para *M. tuberculosis*; e outros — TT, baciloscopia, cultura (para *M. tuberculosis*) e PCR (para *M. tuberculosis*) em amostras de líquido de lavagem gástrica, escarro e LBA.

As análises estatísticas foram realizadas com o pacote estatístico IBM SPSS Statistics, versão 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). As variáveis categóricas estão expressas como frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas estão expressas como mediana e intervalo interquartil se sua distribuição for não normal, enquanto variáveis contínuas com distribuição simétrica estão expressas como média e desvio-padrão ou intervalo de confiança de 95% se sua distribuição for normal. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para determinar se as variáveis tinham distribuição normal. O teste do qui-quadrado foi aplicado para comparar as variáveis categóricas, o teste de Mann-Whitney foi utilizado para detectar diferenças significativas entre as medianas, enquanto o teste t para amostras independentes foi utilizado para detectar diferenças significativas entre as médias.

O desempenho da determinação do nível de ADA, relação LDH/ADA e relação 2'-desoxiadenosina/ADA para a diferenciação entre TPc e DPP foi avaliada pela construção de curvas ROC. Utilizamos o pacote estatístico MedCalc, versão 19.2.6 (MedCalc, Mariakerke,

Bélgica) para estimar o tamanho da amostra. Para um nível alfa de 0,05, com um poder de 90%, três vezes mais casos negativos do que casos positivos, e uma ASC alvo de 0,8 para a relação LDH/ADA, significativamente diferente do valor da hipótese nula (0,5), o tamanho necessário de amostra no grupo positivo (TPc) e no grupo negativo (DPP) foi de 12 e 36, respectivamente. Os melhores pontos de corte foram determinados pelo cálculo do índice de Youden. As seguintes características de teste foram calculadas: acurácia geral, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN). Na análise da acurácia da determinação das relações 2'-desoxiadenosina/ADA e LDH/ADA, excluímos os pacientes cujos dados estavam ausentes.

A correlação entre o nível de ADA e a idade foi determinada pelo coeficiente de correlação de Spearman (r), que foi classificado como fraco ($r \leq 0,3$), moderado ($r = 0,4-0,6$) ou forte ($r > 0,6$). Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Referência nº 19814619.8.0000.5327). Devido à natureza retrospectiva do estudo, a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensada.

RESULTADOS

Identificamos 131 pacientes cujos dados sobre os níveis de ADA estavam disponíveis. Desses 131 pacientes, 38 (29%) foram excluídos pelos seguintes motivos: ter DP de etiologia desconhecida ($n = 18$); ter TP provável ($n = 10$); ter DP maligno ($n = 2$); e ter DP transudativo ($n = 7$). Um caso (do grupo DPP) foi excluído devido a um nível anormalmente alto de ADA (771 U/L), que foi considerado um erro laboratorial. Portanto, revisamos os dados de um total de 93 pacientes (25 com TPc e 68 com DPP). Dos 25 pacientes no grupo TPc, 1 (4,0%) estava infectado

pelo HIV, assim como 2 (2,9%) dos 68 pacientes no grupo DPP. Outras comorbidades significativas entre os pacientes do grupo DPP foram doença neoplásica ($n = 5$), doença falciforme ($n = 3$), síndrome de Down ($n = 2$), fibrose cística ($n = 1$), anemia de Fanconi ($n = 1$), doença mitocondrial ($n = 1$) e doença congênita de glicosilação ($n = 1$). Os critérios para o diagnóstico clínico de tuberculose incluíram febre (observada em todos os pacientes), tosse (em 78%), dor no peito (em 82%), dispneia (em 43%), suores noturnos (em 8%), perda de peso (em 17%) e hemoptise (em nenhum). A Tabela 1 mostra as principais características de cada grupo. Os métodos utilizados para a confirmação do diagnóstico de PT estão apresentados na Tabela 2. O DP foi classificado como empiema em 9 (13,2%) dos pacientes do grupo DPP. Foi realizada cultura do líquido pleural em 66 (97,1%) dos pacientes do grupo DPP, e o crescimento bacteriano foi detectado em apenas 9 (13,6%): *Streptococcus pneumoniae* ($n = 4$); *Staphylococcus aureus* ($n = 2$); *Haemophilus* sp. ($n = 1$); *Stenotrophomonas maltophilia* ($n = 1$); e *Enterobacter* sp. ($n = 1$).

Quando aplicamos o ponto de corte mais amplamente utilizado para ADA (40 U/L), encontramos o seguinte em relação a sua capacidade de diagnosticar TP: sensibilidade de 88% (IC95%: 69-98); especificidade de 31% (IC95%: 20-43); VPP de 32% (IC95%: 27-37); VPN de 88% (IC95%: 70-96); e acurácia geral de 46% (IC95%: 36-57). Como é sabido que o empiema resulta em níveis elevados de ADA, o que poderia piorar o desempenho diagnóstico de sua medição, a análise foi repetida após a exclusão dos casos de DP purulento. No ponto de corte de 40 U/L, a sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia geral foram de 88% (IC95%: 69-98), 36% (IC95%: 24-49), 37% (IC95%: 31-42), 88% (IC95%: 70-96) e 51% (IC95%: 40-62), respectivamente.

Conforme demonstrado na Figura 1, a análise da curva ROC da determinação do nível de ADA, relação

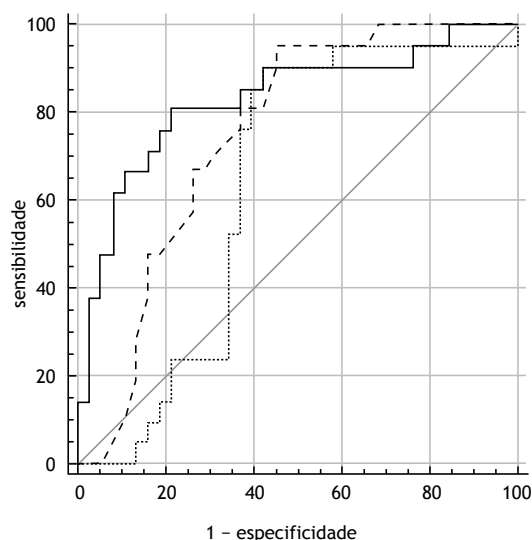
Tabela 1. Características dos pacientes e das amostras do líquido pleural.

Variáveis	DPP (n = 68)	TPc (n = 25)	p
Pacientes do sexo masculino, n (%)	44 (64,8)	12 (48,0)	0,22*
Idade do paciente (anos); mediana (IIQ)	5,4 (2,4-13,9)	13,4 (7,4-14,7)	0,02†
Enduração TT ≥ 10 mm, n (%) ^a	1 (8,3)	11 (73,3)	<0,001*
pH, mediana (IIQ) ^b	7,30 (7,11-7,42)	7,34 (7,26-7,38)	0,72†
Glicose (mg/dL), média $\pm$ dp ^c	68,2 $\pm$ 47,6	68,9 $\pm$ 26,2	0,93†
Proteínas (g/dL), média $\pm$ dp ^d	4,3 $\pm$ 1,3	5,3 $\pm$ 0,8	< 0,01†
Células mononucleares $\geq 50\%$, n (%) ^e	2 (13,3)	11 (78,6)	< 0,01*
LDH, mediana (IIQ) ^f	883,5 (407,8-6097,3)	679,5 (484,8-1193,8)	0,29†
ADA (U/L), média $\pm$ dp	117,6 $\pm$ 107,5	159,7 $\pm$ 66,3	0,03†
Relação LDH/ADA, mediana (IIQ)	22,8 (10,4-43,5)	4,9 (2,7-8,3)	< 0,01†
Relação 2'-desoxiadenosina/ADA, média $\pm$ dp ^g	0,51 $\pm$ 0,18	0,35 $\pm$ 0,08	< 0,01†

DPP: derrame parapneumônico; TPc: tuberculose pleural confirmada; TT: teste tuberculínico; e ADA: adenosina desaminase. ^aDados disponíveis para apenas 23 pacientes do grupo DPP e para 15 do grupo TPc. ^bDados disponíveis para apenas 46 pacientes do grupo DPP e para 16 do grupo TPc. ^cDados disponíveis para apenas 61 pacientes do grupo DPP e para 24 do grupo TPc. ^dDados disponíveis para apenas 63 pacientes do grupo DPP e para 24 do grupo TPc. ^eDados disponíveis para apenas 15 pacientes do grupo DPP e para 14 do grupo TPc. ^fDados disponíveis para apenas 62 pacientes do grupo DPP e para 24 do grupo TPc. ^gDados disponíveis para apenas 40 pacientes do grupo DPP e para 22 do grupo TPc. *Teste do qui-quadrado. †Teste de Mann-Whitney.

Tabela 2. Métodos laboratoriais utilizados para confirmar o diagnóstico de derrame pleural tuberculoso (n = 25).

Métodos	Tipos de amostra	n (%)
Baciloscopia	Líquido de lavagem gástrica	1 (4,0)
Cultura	Líquido pleural	10 (40,0)
Cultura	Líquido de lavagem gástrica	2 (8,0)
Cultura	BAL	1 (4,0)
Cultura	Biópsia pleural	6 (24,0)
PCR	Líquido pleural	2 (8,0)
PCR	BAL	1 (4,0)
Histopatologia	Biópsia pleural	5 (20,0)


Figura 1. Análise das curvas ROC da determinação do nível de adenosina desaminase (linha pontilhada), relação 2'-desoxiadenosina/adenosina desaminase (linha tracejada) e relação LDH/adenosina desaminase (linha contínua) em amostras de líquido pleural.

2'-desoxiadenosina/ADA e relação LDH/ADA mostrou que os melhores pontos de corte, respectivamente, foram os seguintes: 125 U/L (ASC = 0,67; IC95%: 0,57-0,77; $p = 0,003$), 0,5 (ASC = 0,75; IC95%: 0,62-0,85; $p = 0,0001$) e 8,3 (ASC = 0,82; IC95%: 0,73-0,90; $p < 0,0001$). As características dos testes em seus melhores pontos de corte são apresentadas na Tabela 3. Depois que casos de DP purulento foram excluídos da análise, o melhor ponto de corte para ADA (125 U/L) mostrou um desempenho diagnóstico ligeiramente melhor, com uma ASC de 0,73, sensibilidade de 84% e especificidade de 73%, enquanto o desempenho do melhor ponto de corte para a relação 2'-desoxiadenosina/ADA (0,5) e da relação LDH/ADA (8,3) não melhorou, com ASC de 0,72 e 0,81, respectivamente.

Como os testes de diagnóstico de tuberculose baseados em biomarcadores, sem a utilização de escarro, deveriam ter alta especificidade ($\geq 98\%$), sem uma sensibilidade alvo mínima,⁽¹⁸⁾ realizamos uma análise adicional da determinação da relação LDH/ADA com um ponto de corte de 3,0, que apresentou sensibilidade de 33% (IC95%: 16-55), especificidade de 98% (IC95%: 91-100), VPP de 89% (IC95%:

51-98), VPN de 79% (IC95%: 74-84) e acurácia geral de 80% (IC95%: 70-88). Por sua vez, uma mudança no ponto de corte não melhorou a especificidade da medição de ADA. Por fim, encontramos uma correlação inversa entre idade e nível de ADA no líquido pleural ($r = -0,24$; $p = 0,02$).

DISCUSSÃO

Os principais resultados do presente estudo sugerem que a determinação do nível de ADA e da relação 2'-desoxiadenosina/ADA em amostras de líquido pleural não é suficientemente precisa para ser utilizada no diagnóstico de TP em crianças e adolescentes. No entanto, a determinação da razão LDH/ADA teve boa acurácia para discriminar entre DP tuberculoso e DPP, especialmente quando o ponto de corte foi ajustado para favorecer a especificidade.

Está bem estabelecido que a medida de ADA no líquido pleural (com um ponto de corte de 40 U/L) tem um bom desempenho na detecção de TP em adultos, com valores de sensibilidade e especificidade acima de 86%, bem como valores preditivos acima de 88%.^(1,9,19) No entanto, muitos estudos em adultos incluíram pacientes com DP transudativo e não excluíram pacientes com provável diagnóstico de tuberculose.⁽¹⁹⁾ Isso poderia explicar o fato de que, em nossa amostra, a medida de ADA teve um desempenho ruim, mesmo após o ponto de corte ter sido ajustado para 125 U/L, de acordo com o índice de Youden. Outra possível explicação para esse fato é que excluímos pacientes com DP maligno, visto que se sabe que os níveis de ADA são consideravelmente mais baixos em pacientes com DP maligno do que naqueles com DP tuberculoso.^(20,21)

Wu et al.⁽¹³⁾ sugeriram que a quantificação de ADA no líquido pleural não é um método preciso para o diagnóstico de PT em pacientes pediátricos. No entanto, a amostra naquele estudo incluiu pacientes com diagnóstico de tuberculose provável. Além disso, os autores não forneceram dados sobre a sensibilidade, especificidade, VPP ou VPN do teste.⁽¹³⁾ Por sua vez, Mishra et al.⁽¹²⁾ demonstraram que a acurácia da quantificação de ADA no líquido pleural é maior em pacientes com TP confirmada do que naqueles com TP provável (85% vs. 75%), embora o grupo de TP confirmada no estudo fosse de apenas 8 indivíduos.

Pesquisadores e médicos enfatizam a necessidade de testes adicionais para o diagnóstico da tuberculose,

Tabela 3. Características dos testes e seus melhores pontos de corte, determinados pelo cálculo do índice de Youden.

Parâmetros testados	PC	ASC (IC95%)	Sensibilidade % (IC95%)	Especificidade % (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)	Acurácia % (IC95%)
ADA (U/L)	> 125	0,67 (0,57-0,77)	84 (64-95)	65 (52-76)	47 (38-56)	92 (82-97)	70 (60-79)
Relação 2'-desoxiadenosina/ADA	≤ 0,5	0,75 (0,62-0,85)	95 (77-100)	50 (34-66)	51 (43-59)	95 (74-99)	66 (53-78)
Relação LDH/ADA	≤ 8,3	0,82 (0,73-0,90)	79 (58-93)	79 (67-88)	59 (46-71)	91 (82-96)	79 (69-87)

PC: ponto de corte; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; e ADA: adenosina desaminase.

especialmente para pacientes cuja doença pode ser difícil de diagnosticar (como em crianças). A OMS recomenda que novos testes diagnósticos para tuberculose em pacientes pediátricos tenham especificidade mínima de 98%, além de recomendar valores-alvo de sensibilidade e especificidade de 90% e 70%, respectivamente, para os testes de triagem.⁽²²⁾ No presente estudo, a determinação da razão LDH/ADA foi o teste que produziu os melhores resultados, sendo particularmente útil para excluir um diagnóstico de TP, para o qual se verificou um VPN de 91% e uma sensibilidade de 79% quando o ponto de corte foi de 8,3, bem como uma especificidade de 98% quando um ponto de corte de 3,0 foi usado. Corroborando nossos achados, dois estudos retrospectivos mostraram que as relações LDH/ADA foram significativamente menores em adultos com PT do que naqueles com DP de outras etiologias.^(14,23)

Outros autores relataram uma correlação inversa entre a idade e o nível de ADA no líquido pleural.^(20,24) Com base nesses dados, houve a hipótese de que um ponto de corte mais alto seria necessário para melhorar a acurácia diagnóstica de ADA em pacientes pediátricos. Da mesma forma, em nossa amostra, descobrimos que o nível de ADA no líquido pleural diminuiu significativamente com o aumento da idade. No entanto, a correlação foi fraca, o que indica que essa variação não é grande o suficiente para influenciar a interpretação do teste ou para explicar o fato de o fenômeno ter sido observado apenas quando utilizado o maior ponto de corte.

Nosso estudo tem algumas limitações. A natureza retrospectiva do estudo e o pequeno tamanho da amostra resultaram em amplos intervalos de confiança. Embora a tuberculose seja bastante prevalente na região em que nosso estudo foi realizado, a TP é menos comum. De acordo com o sistema de vigilância epidemiológica oficial da cidade de Porto Alegre,⁽²⁵⁾ ocorreram 352 casos de TP em indivíduos < 19 anos na cidade entre 2001 e 2018. Apenas 24 (6,8%) desses casos foram confirmados em laboratório. Deve-se ter em mente que nossa amostra foi restrita a indivíduos para os quais os valores de ADA estavam disponíveis e nos quais o diagnóstico de PT foi confirmado por extensos testes microbiológicos. Portanto, alguns pacientes que foram classificados como tendo PT no sistema de vigilância poderiam não ser incluídos em nosso estudo. Compreendemos a limitação intrínseca imposta pela natureza retrospectiva do estudo. No entanto, dado que a PT com necessidade de hospitalização é

um evento incomum em pacientes pediátricos, um desenho prospectivo implicaria em um período de acompanhamento muito longo e ainda poderia não ter resultado em um número adequado de pacientes para a análise de acurácia. Além disso, como nosso estudo abrangeu um período de 17 anos, a variabilidade dos métodos diagnósticos utilizados pode causar preocupação. Na verdade, não houve variações no método de avaliação de ADA, que foi a principal medida de desfecho do estudo. Quanto à análise de LDH, houve variabilidade no equipamento utilizado (um analisador Roche Cobas foi substituído por um analisador Siemens Advia, sendo este último utilizado por quatro anos), embora não tenha havido variação no método de análise (espectrofotometria ultravioleta). Portanto, não houve diferenças na interpretação dos resultados. Outra limitação é que apenas um pequeno número de pacientes foi submetido ao TT e à análise citológica do líquido pleural. Consequentemente, não foi possível estudar a acurácia da medida de ADA em um subgrupo de pacientes com resultados positivos de TT e de líquido pleural com predomínio de linfócitos. Além disso, não tínhamos uma amostra representativa de pacientes infectados pelo HIV.

Nosso estudo também tem alguns pontos fortes, como a seleção cuidadosa do grupo TPc, no qual incluímos apenas pacientes cujo diagnóstico foi confirmado por extensos testes microbiológicos em uma variedade de amostras biológicas (escarro, líquido de lavagem gástrica, líquido pleural, LBA e biópsia pleural).⁽¹⁸⁾ Além disso, ressaltamos o aspecto original do estudo em relação aos métodos diagnósticos não empregados anteriormente em pediatria, como a análise das relações LDH/ADA e 2'-desoxiadenosina/ADA.

Estamos cientes de que nossos resultados não representam a palavra final sobre o assunto. Em vez disso, pensamos que sua importância reside no fato de suscitar novas questões quanto à interpretação dos níveis de ADA no diagnóstico de PT em pacientes pediátricos, principalmente porque existem poucos estudos sobre o assunto para esses pacientes. Acreditamos que nossos achados irão encorajar o desenvolvimento de estudos prospectivos, com amostras maiores de pacientes, visando avaliar a reprodutibilidade de nossos achados em outras populações.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao professor Paulo José Cauduro Marostica, da Universidade Federal do Rio Grande do

Sul e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a revisão do artigo. Gostaríamos também de agradecer a Jorge Chakr pela revisão do artigo em inglês.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

JLV: curadoria de dados; investigação; validação; visualização; redação e revisão das versões preliminar e final; e aprovação da versão final. LF: curadoria de dados; análise formal; investigação; validação;

visualização; redação e revisão das versões preliminar e final; e aprovação da versão final. ICSF: curadoria de dados; investigação; *sourcing*; validação; visualização; redação e revisão das versões preliminar e final; e aprovação da versão final. VCBGC: conceituação; curadoria de dados; análise formal; investigação; metodologia; administração do projeto; *sourcing*; supervisão; validação; visualização; redação e revisão das versões preliminar e final; e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério, c2019 [cited 2020 Jan 20]. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2nd updated ed. [Adobe Acrobat document, 366p.]. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf
2. Glaziov P, Floyd K, Raviglione MC. Global Epidemiology of Tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(3):271-285. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1651492>
3. Brasil. Governo do Estado do Rio Grande do Sul. Programa Estadual de Controle da Tuberculose. Centro Estadual de Vigilância em Saúde. Hospital Sanatório Partenon [homepage on the Internet]. Porto Alegre: Centro Estadual de Vigilância em Saúde [updated 2019 Apr; cited 2020 Jan 20]. Informe Epidemiológico: Tuberculose 2019. Available from: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20190551/28115140-informetb2019.pdf>
4. Zombini EV, Almeida CH, Silva FP, Yamada ES, Komatsu NK, Figueiredo SM. Clinical epidemiological profile of tuberculosis in childhood and adolescence. *J Hum Growth Dev*. 2013;23(1):52-57. <https://doi.org/10.7322/jhgd.50391>
5. Sant'anna CC, Schmidt CM, March Mde F, Pereira SM, Barreto ML. Tuberculosis among adolescents in two Brazilian State capitals [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2013;29(1):111-116.
6. Biserio E, Luque G, Borda ME, Melillo K, Zapata A, Varela S. Tuberculosis in a Pediatric Population Treated at a Public Hospital. Adherence to Treatment. Descriptive Study [Article in Spanish]. *Rev Am Med Respir*. 2013;13(4):184-189.
7. Shaw JA, Irusen EM, Diacon AH, Koegelenberg CF. Pleural tuberculosis: A concise clinical review. *Clin Respir J*. 2018;12(5):1779-1786. <https://doi.org/10.1111/crj.12900>
8. Reuter A, Hughes J, Furin J. Challenges and controversies in childhood tuberculosis. *Lancet*. 2019;394(10202):967-978. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32045-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32045-8)
9. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):111-115. <https://doi.org/10.1093/cid/civ778>
10. Fischer GB, Andrade CF, Lima JB. Pleural tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(1):27-30. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2010.11.001>
11. Garcia-Zamalloa A, Taboada-Gomez J. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase and lymphocyte proportion in pleural fluid for tuberculous pleurisy in different prevalence scenarios. *PLoS One*. 2012;7(6):e38729. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038729>
12. Mishra OP, Kumar R, Ali Z, Prasad R, Nath G. Evaluation of polymerase chain reaction and adenosine deaminase assay for the diagnosis of tuberculous effusions in children. *Arch Dis Child*. 2006;91(12):985-989. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.079160>
13. Wu YH, Zhao GW, Wang XF, Wang MS. Pleural effusion adenosine deaminase is not accurate in diagnosis of pediatric tuberculous pleural effusion: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(9):1706-1710.
14. Blakiston M, Chiu W, Wong C, Morpeth S, Taylor S. Diagnostic Performance of Pleural Fluid Adenosine Deaminase for Tuberculous Pleural Effusion in a Low-Incidence Setting. *J Clin Microbiol*. 2018;56(8):e00258-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00258-18>
15. Hooper C, Lee YC, Maskell N; BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:i4-ii17. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.136978>
16. Giusti G, Galanti B. Adenosine deaminase: colorimetric method. *Methods Enzym Anal*. 1984;4:315-323.
17. Gakis C, Calla GM, Naitana AG, Ortu AR, Contu A. Serum and pleural adenosine deaminase activity. Correct interpretation of the findings. *Chest*. 1991;99(6):1555-1556. <https://doi.org/10.1378/chest.99.6.1555>
18. Drain PK, Gardiner J, Hannah H, Broger T, Dheda K, Fielding K, et al. Guidance for Studies Evaluating the Accuracy of Biomarker-Based Nonsputum Tests to Diagnose Tuberculosis. *J Infect Dis*. 2019;220(220 Suppl 3):S108-S115. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz356>
19. Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, Dhoria S. Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213728>
20. Zarić B, Kuruc V, Milovančev A, Markovic M, Šarčev T, Čanak V, et al. Differential diagnosis of tuberculous and malignant pleural effusions: what is the role of adenosine deaminase? *Lung*. 2008;186(4):233-240. <https://doi.org/10.1007/s00408-008-9085-7>
21. Yildiz PB, Yazar EE, Gorgun D, Secik F, Cakir G. Predictive role of adenosine deaminase for differential diagnosis of tuberculosis and malignant pleural effusion in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(2):419-423.
22. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO [updated 2014 Apr 28-29; cited 2020 Jan 20]. High-priority target product profiles for new tuberculosis diagnostics: report of a consensus meeting. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/135617/WHO_HTML_TB_2014.18_eng.pdf?sequence=1
23. Wang J, Liu J, Xie X, Shen P, He J, Zeng Y. The pleural fluid lactate dehydrogenase/adenosine deaminase ratio differentiates between tuberculous and parapneumonic pleural effusions. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):168. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0526-z>
24. Abrão FC, de Abreu IR, Miyake DH, Busico MA, Younes RN. Role of adenosine deaminase and the influence of age on the diagnosis of pleural tuberculosis [published correction appears in *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Dec;18(12):1526. Miyaki, D H [corrected to Miyake, D H]]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(11):1363-1369. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0257>
25. Brasil. Ministério da Saúde. Tecnologia da Informação a Serviço do SUS (DATASUS) [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2020 Nov 14]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>



Efeito da coexistência de câncer sólido extrapulmonar avançado na progressão da doença pulmonar por complexo *Mycobacterium avium*

Rei Inoue¹, Keisuke Watanabe¹, Yusuke Saigusa², Nobuyuki Hirama³, Yu Hara¹, Nobuaki Kobayashi¹, Makoto Kudo³, Takeshi Kaneko¹

1. Department of Pulmonology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Kanagawa, Japan.
2. Department of Biostatistics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Kanagawa, Japan.
3. Respiratory Disease Center, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Kanagawa, Japan.

Recebido: 24 junho 2020.

Aprovado: 3 novembro 2020.

Trabalho realizado na Yokohama City University Graduate School of Medicine e no Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Kanagawa, Japan.

RESUMO

Objetivo: Embora tenha sido demonstrado que a doença pulmonar por *Mycobacterium avium complex* (MAC, complexo *M. avium*) está associada a câncer de pulmão e neoplasias hematológicas, há poucos estudos sobre sua relação com outros tipos de câncer. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da coexistência de tumores sólidos extrapulmonares avançados na progressão da doença pulmonar por MAC. **Métodos:** Estudo retrospectivo de pacientes diagnosticados com doença pulmonar por MAC, segundo os critérios da *American Thoracic Society* (ATS), entre outubro de 2005 e março de 2019. Os pacientes foram divididos em três grupos: grupo câncer em estágio avançado (grupo CEA), grupo câncer em estágio inicial (grupo CEI) e grupo sem câncer (grupo controle). Progressão da doença pulmonar por MAC foi definida como exacerbação observada em exame de imagem. As características dos pacientes e o tempo para progressão foram comparados entre os três grupos. **Resultados:** Um total de 286 pacientes preencheu os critérios diagnósticos da ATS para doença pulmonar por MAC, sendo 128 deles excluídos. Dos 158 pacientes restantes, 20 (7,0%) eram do grupo CEA, 36 (12,6%), do grupo CEI e 102 (35,7%), do grupo controle. A mediana de tempo para progressão nos grupos CEA, CEI e controle foi de 432, 3.595 e 2.829 dias, respectivamente ($p < 0,01$). Um modelo de riscos proporcionais demonstrou que os preditores significativos de progressão da doença pulmonar por MAC foram câncer em estágio avançado (razão de risco [RR] = 6,096; 95%IC: 2,688-13,826; $p < 0,01$), lesões cavitárias (RR = 2,750; 95%IC: 1,306-5,791; $p < 0,01$) e pontuação alta no sistema Nódulo-Infiltração-Cavidade-Ectasia (RR = 1,046; 95%IC: 1,004-1,091; $p = 0,033$). **Conclusões:** A coexistência de tumor sólido extrapulmonar avançado poderia acelerar a progressão da doença pulmonar por MAC.

Descritores: Micobactérias não tuberculosas; Complexo *Mycobacterium avium*; Neoplasias; Radiografia.

INTRODUÇÃO

A prevalência de doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas (MNT) está aumentando em todo o mundo,⁽¹⁻⁴⁾ e a doença pulmonar por *Mycobacterium avium complex* (MAC, complexo *M. avium*) é o tipo mais comum.⁽⁵⁻⁸⁾ No entanto, avanços no tratamento têm melhorado o prognóstico de pacientes com tumores malignos.^(9,10) Embora a doença pulmonar por MNT esteja associada a câncer de pulmão e neoplasias hematológicas,⁽¹¹⁻¹⁵⁾ há poucos estudos sobre sua relação com outros tipos de câncer. Portanto, decidimos investigar a relação da doença pulmonar por MAC com neoplasias que não câncer de pulmão e neoplasias hematológicas. O objetivo específico deste estudo foi avaliar o efeito da coexistência de tumor sólido extrapulmonar avançado na progressão da doença pulmonar por MAC.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de pacientes que foram submetidos a pesquisa de BAAR entre outubro de 2005 e março de 2019 no Hospital da Universidade da Cidade de Yokohama e no Centro Médico da Universidade da Cidade de Yokohama. Selecionamos pacientes que preencheram os critérios da *American Thoracic Society* (ATS) para doença pulmonar por MNT.⁽¹⁶⁾ Em seguida, selecionamos apenas aqueles com doença pulmonar por MAC (causada por infecção por *M. avium* ou *M. intracellulare*), com ou sem câncer. Os pacientes que haviam sido diagnosticados com câncer após serem diagnosticados com doença pulmonar por MAC foram excluídos, como também aqueles com câncer de pulmão ou neoplasias hematológicas. Os pacientes com diagnóstico pré-existente de tumor maligno sólido extrapulmonar

Endereço para correspondência:

Keisuke Watanabe. Department of Pulmonology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, Kanagawa, 236-0004, Japan.

Tel.: 81 45 352-7962, Fax: 81 45 352-7963. E-mail: YCUmedRDCkw@yahoo.co.jp

Apoio financeiro: Nenhum.

foram divididos em dois grupos: grupo câncer em estágio avançado e grupo câncer em estágio inicial. O grupo câncer em estágio avançado incluiu pacientes sem indicação de tratamento curativo, incluindo cirurgia e radioterapia. O grupo câncer em estágio inicial consistiu em pacientes que podiam ser tratados de forma curativa. Separadamente dos grupos câncer em estágio avançado e câncer em estágio inicial, avaliamos um grupo controle de pacientes com doença pulmonar por MAC sem histórico de câncer ou complicações. Especificamente, foram excluídos pacientes com doenças respiratórias crônicas, doenças autoimunes ou doenças que podem alterar o sistema imunológico.

Os grupos foram comparados quanto a características basais dos pacientes como idade, sexo, tabagismo, número de segmentos pulmonares acometidos, espécie de *Mycobacterium* envolvida, sintomas, esfregaço para BAAR, doença cavitária, pontuação no sistema Nódulo-Infiltração-Cavidade-Ectasia (NICE)⁽¹⁷⁾ e histórico de quimioterapia (definido como recebimento de quimioterapia citotóxica antes do diagnóstico de doença pulmonar por MAC). Para a avaliação da progressão da doença, cada pulmão foi dividido em três segmentos (lobo superior, lobo médio e lobo inferior para o pulmão direito e segmento superior, segmento lingular e lobo inferior para o pulmão esquerdo) e os locais de lesão foram contados. As lesões contadas foram registradas em número de segmentos pulmonares acometidos. As lesões foram definidas como nódulos, cavidades ou bronquiectasias com múltiplos pequenos nódulos e foram avaliadas por TC de tórax.

O sistema de pontuação NICE foi utilizado como outro método de avaliação de imagem.⁽¹⁷⁾ O sistema é utilizado para classificar a extensão e os conteúdos da doença pulmonar por MNT nas radiografias de tórax. Resumidamente, cada pulmão foi dividido em três zonas, totalizando seis zonas. Os pulmões esquerdo e direito foram divididos em parte acima da carina, parte entre a carina e a veia pulmonar inferior e parte abaixo da veia pulmonar inferior. Em cada zona, cada um dos quatro itens (N, nódulo; I, infiltração; C, cavidade; E, ectasia) recebeu pontuação 0 se não houvesse achados anormais, 1 se houvesse acometimento de < 25% da zona, 2 se houvesse acometimento de 25-50% da zona, 3 se houvesse acometimento de 50-75% da zona ou 4 se houvesse acometimento de > 75% da zona. Portanto, a pontuação máxima era de 96 pontos (4 pontos para cada um dos quatro itens em cada uma das seis zonas).

O desfecho principal foi a progressão da doença pulmonar por MAC, definida como aumento progressivo de nódulos, infiltrações, cavidades ou bronquiectasias nas radiografias de tórax de acompanhamento,^(18,19) segundo dois pneumologistas. Fatores que poderiam ser preditores desse resultado foram identificados e analisados.

O estudo foi aprovado pelos comitês de revisão da Escola Médica de Pós-Graduação da Universidade da Cidade de Yokohama (Referência no. B171200032) e do Centro Médico da Universidade da Cidade de Yokohama

(Referência no. B190300054). Em razão da natureza retrospectiva deste estudo, foi concedida a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido.

Análise estatística

O tempo para progressão foi comparado entre os grupos câncer em estágio avançado, câncer em estágio inicial e controle por meio de curvas de Kaplan-Meier. Um modelo *time-to-event* foi escolhido com base em estudos anteriores.^(20,21) Foi realizada análise multivariada para avaliar o efeito da coexistência de tumor sólido extrapulmonar avançado na progressão da doença pulmonar por MAC. Variáveis foram extraídas por meio da análise de regressão *stepwise*, e utilizou-se um modelo de riscos proporcionais para as variáveis extraídas. A análise de regressão *stepwise* incluiu as seguintes variáveis: câncer em estágio avançado, câncer em estágio inicial, idade, sexo, tabagismo, número de segmentos pulmonares acometidos, espécie de *Mycobacterium* envolvida, sintomas, esfregaço para BAAR, doença cavitária, pontuação no sistema NICE e histórico de quimioterapia. Utilizando o modelo de riscos proporcionais para essas variáveis, com progressão da doença pulmonar por MAC como desfecho, conseguimos identificar e analisar os fatores que poderiam ser preditores dessa progressão.

Os dados são apresentados em forma de média $\pm$ desvio-padrão ou mediana (variação). Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa JMP, versão 15 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA). Variáveis contínuas foram comparadas por meio do teste t ou do teste U de Mann-Whitney. Para variáveis nominais, as comparações foram realizadas com o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos, e todos os testes foram bicaudais. Os preditores de progressão da doença pulmonar por MAC foram determinados por análise de regressão *stepwise* baseada no critério de informação de Akaike e em um modelo de riscos proporcionais. Curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas para comparar o tempo para progressão da doença pulmonar por MAC segundo o grupo. O teste de *log-rank* foi utilizado para comparar o tempo para progressão da doença pulmonar por MAC entre os grupos.

RESULTADOS

A Figura 1 apresenta o processo de seleção de pacientes. Um total de 286 pacientes preencheu os critérios da ATS, dos quais 83 foram diagnosticados com câncer antes de serem diagnosticados com doença pulmonar por MAC. Dos 83 pacientes com câncer elegíveis, 27 tinham câncer de pulmão ou neoplasia hematológica e, portanto, foram excluídos. Assim, incluímos 56 pacientes com diagnóstico pré-existente de tumor maligno sólido extrapulmonar. Desses 56 pacientes, 20 foram alocados no grupo câncer em estágio avançado e 36, no grupo câncer em estágio inicial. Um total de 197 pacientes não tinha câncer,

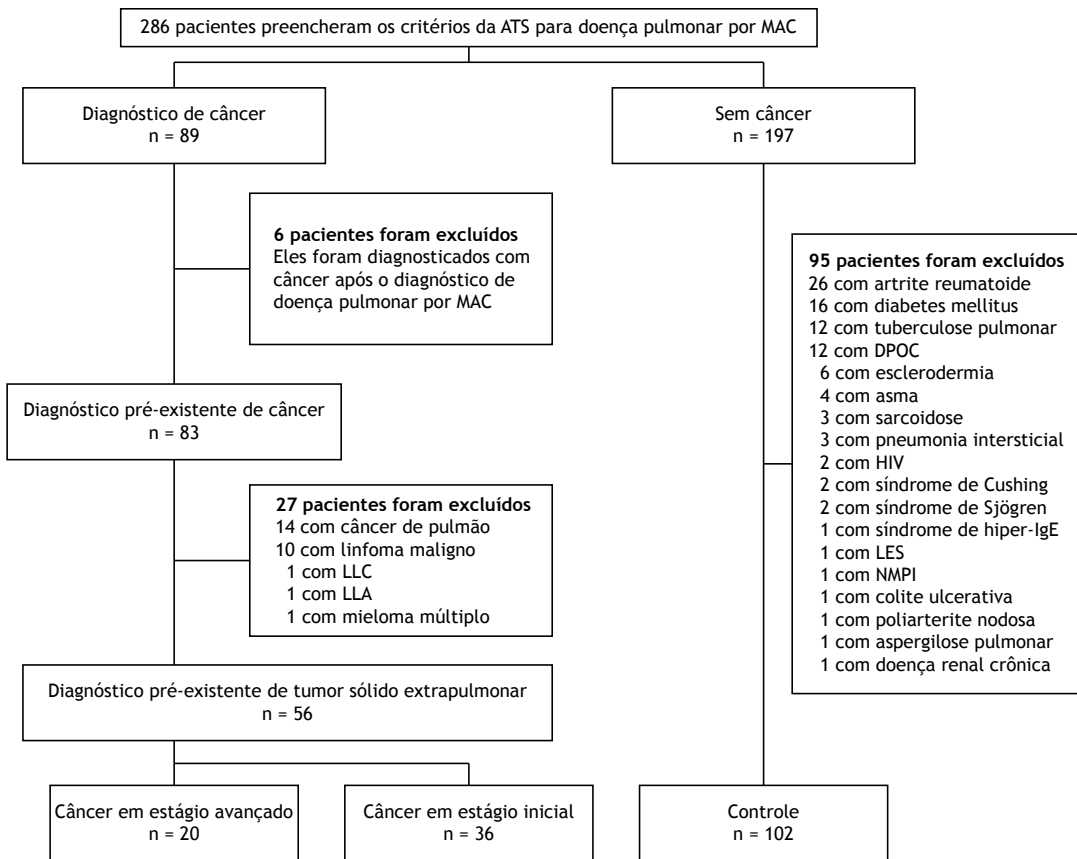


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de pacientes com doença pulmonar por *Mycobacterium avium complex* (MAC, complexo *M. avium*). ATS: American Thoracic Society; LLC: leucemia linfocítica crônica; LLA: leucemia linfocítica aguda; LES: lúpus eritematoso sistêmico; e NMPI: neoplasia mucinosa papilar intraductal.

embora 95 deles tivessem doença respiratória crônica ou doença que poderia levar a comprometimento da função imunológica e foram excluídos. Portanto, o grupo de pacientes sem complicações (o grupo controle) consistiu em 102 pacientes.

A Tabela 1 apresenta as características dos pacientes. Dos 20 pacientes do grupo câncer em estágio avançado, 10 (50,0%) eram do sexo feminino, contra 24 (66,7%) dos 36 pacientes do grupo câncer em estágio inicial e 79 (77,5%) dos 102 pacientes do grupo controle, sendo significativa a diferença entre o grupo câncer em estágio avançado e o grupo controle ($p = 0,042$). A média de idade foi significativamente maior no grupo câncer em estágio avançado do que no grupo controle ($74,8 \pm 7,9$ vs. $66,3 \pm 11,8$ anos; $p < 0,01$). Além disso, a proporção de pacientes que nunca fumaram foi menor no grupo câncer em estágio avançado do que no grupo controle (65,0% vs. 81,3%; $p = 0,045$). Ademais, a pontuação média no sistema NICE no momento do diagnóstico de doença pulmonar por MAC foi maior no grupo câncer em estágio avançado do que no grupo controle ($14,8 \pm 8,1$ vs. $10,2 \pm 7,2$; $p = 0,013$).

A Figura 2 apresenta as curvas de Kaplan-Meier para a comparação entre os três grupos quanto ao tempo para progressão da doença pulmonar por MAC. A mediana

de tempo para progressão nos grupos câncer em estágio avançado, câncer em estágio inicial e controle foi de 432, 3.595 e 2.829 dias, respectivamente ($p < 0,01$). Na análise final, observou-se progressão da doença pulmonar por MAC em 9 (45,0%), 11 (30,6%) e 30 (29,4%) dos pacientes dos grupos câncer em estágio avançado, câncer em estágio inicial e controle, respectivamente. O modelo de riscos proporcionais com regressão *stepwise* demonstrou que as seguintes variáveis foram preditores significativos de progressão da doença pulmonar por MAC (Tabela 2): câncer em estágio avançado (razão de risco [RR] = 6,096; IC95%: 2,688-13,826; $p < 0,01$), doença cavitária (RR = 2,750; IC95%: 1,306-5,791; $p < 0,01$) e pontuação no sistema NICE (RR = 1,046; IC95%: 1,004-1,091; $p = 0,033$).

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem que a coexistência de tumor sólido extrapulmonar avançado pode acelerar a progressão da doença pulmonar por MAC. Além disso, padrões de imagem radiológica gravemente anormais no momento do diagnóstico de doença pulmonar por MAC também pareceram estar relacionados à progressão.

Tabela 1. Características dos pacientes com doença pulmonar por complexo *Mycobacterium avium*, por grupo.^a

Características	CEA (n = 20)	Grupo CEI (n = 36)	Controle (n = 102)	p*
Sexo (masculino/feminino)	10/10	12/24	23/79	0,042
Idade (anos)	74,8 ± 7,9	72,1 ± 8,8	66,3 ± 11,8	< 0,01
Tabagismo (fumante/ex-fumante/nunca fumou)	0/7/13	1/14/21	0/18/78 [†]	0,045
Espécie ^b	14/6	29/7	92/10	0,055
Sintomático	9 (45,0)	13 (36,1)	44 (43,1) [‡]	0,642
Esfregaço positivo para BAAR	13 (65,0)	20 (55,6)	54 (52,9)	0,605
N. de segmentos pulmonares acometidos	3 [2-6]	4 [1-6]	4 [1-6]	0,099
Pontuação no sistema NICE	14,8 ± 8,1	9,9 ± 7,9	10,2 ± 7,2	0,013
Lesões cavitárias	6 (30,0)	14 (38,9)	19 (18,6)	0,051
Quimioterapia ^c	7 (35,0)	1 (2,8)	0 (0,0)	< 0,01
Tipo de câncer ^d				
Gastrointestinal	7 (35,0)	16 (44,4)		
De mama	2 (10,0)	10 (27,8)		
Do trato urinário	5 (25,0)	6 (16,7)		
De fígado, via biliar e pâncreas	6 (30,0)			
Ginecológico	3 (15,0)	3 (8,3)		
De cabeça e pescoço	4 (20,0)	3 (8,3)		
Da tireoide		1 (2,8)		
De pele		1 (2,8)		

CEA: câncer em estágio avançado; CEI: câncer em estágio inicial; e NICE: Nódulo-Infiltração-Cavidade-Ectasia. ^aDados apresentados em forma de n, média ± dp, mediana [variação] ou n (%). ^b*Mycobacterium avium* ou *M. intracellulare*. ^cQuimioterapia citotóxica. ^dNo grupo câncer em estágio avançado, havia 6 pacientes com histórico de dois ou mais tipos de câncer: 1 com câncer de próstata, gástrico e de esôfago; 1 com câncer de bexiga e laringe; 1 com câncer de mama e esôfago; 1 com câncer hepatocelular e de útero; 1 com câncer hepatocelular e de laringe; e 1 com câncer de pâncreas e próstata. No grupo câncer em estágio inicial, havia 4 pacientes com histórico de dois tipos de câncer: 1 com câncer de células renais e bexiga; 1 com câncer de língua e esôfago; 1 com câncer gástrico e colorretal; e 1 com câncer gástrico e de esôfago. *Para as variáveis idade, número de segmentos pulmonares acometidos e pontuação no sistema NICE, o valor de p representa a comparação entre o grupo câncer em estágio avançado e o grupo controle. [†]n = 96. [‡]n = 98.

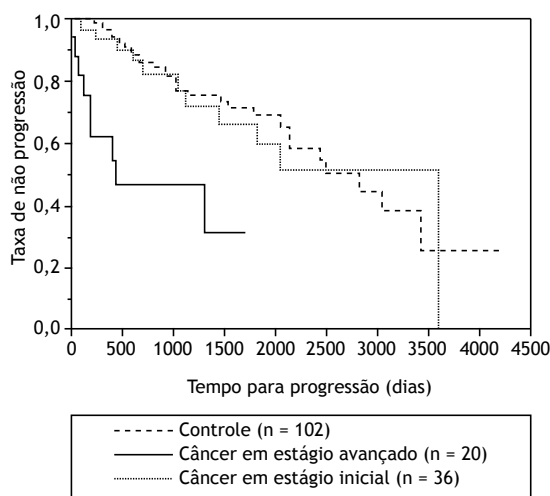


Figura 2. Comparação do tempo para progressão da doença pulmonar por complexo *Mycobacterium avium* em cada grupo.

Foi demonstrado que a incidência de câncer é maior em idades avançadas e em homens.⁽²²⁾ Além disso, acredita-se que o tabagismo esteja associado a aumento do risco de desenvolver não só câncer de pulmão, mas também outros tipos de câncer.^(23,24) Isso

pode explicar o fato de as proporções de homens e de ex-fumantes ou fumantes, bem como a média de idade, terem sido maiores no grupo câncer em estágio avançado do que no grupo controle. Não encontramos na literatura evidências claras de associação entre gravidade da radiografia de tórax no momento do diagnóstico de doença pulmonar por MAC e câncer em estágio avançado. No entanto, no presente estudo, as pontuações no sistema NICE foram maiores nos pacientes do grupo câncer em estágio avançado. Isso sugere que a doença pulmonar por MAC pode ser mais grave em pacientes com tumor sólido extrapulmonar avançado, embora mais estudos sejam necessários para testar essa hipótese.

No presente estudo, a coexistência de tumor sólido extrapulmonar avançado pareceu acelerar a progressão da doença pulmonar por MAC. Estudos anteriores sugeriram que um IMC baixo e a presença de doenças autoimunes também podem acelerar a progressão da doença pulmonar por MAC.^(18,25) Também foi demonstrado que a coexistência de tumores sólidos, incluindo câncer de pulmão, aumenta a probabilidade de reativação da tuberculose.⁽²⁶⁾ Também foi demonstrado que a exposição à quimioterapia acelera a progressão da tuberculose.^(26,27) Além disso, nossos achados sugerem que lesões cavitárias e pontuações altas no sistema

Tabela 2. Análise multivariada utilizando modelo de riscos proporcionais para identificar preditores de progressão da doença pulmonar por complexo *Mycobacterium avium*.

Variáveis	RR	IC95%	p
Câncer em estágio avançado	6,096	2,688-13,826	< 0,01
Lesões cavitárias	2,750	1,306-5,791	< 0,01
Pontuação no sistema NICE	1,046	1,004-1,091	0,033

RR: razão de risco; e NICE: Nódulo-Infiltração-Cavidade-Ectasia.

NICE no momento do diagnóstico de doença pulmonar por MAC favorecem a progressão. Estudos anteriores também demonstraram que a presença de lesões cavitárias leva a pior prognóstico na doença pulmonar por MAC⁽²⁸⁾ e que pontuações altas no sistema NICE estão relacionadas à progressão da doença pulmonar por MAC.⁽¹⁸⁾

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, nem todos os prontuários médicos continham dados completos sobre tabagismo e sintomas. Portanto, o número de pacientes avaliados não foi o mesmo para todas as variáveis. Além disso, o fato de alguns dos pacientes do grupo câncer em estágio avançado apresentar complicações além de tumor sólido extrapulmonar avançado pode representar um viés de seleção. No entanto, tomou-se a decisão de incluí-los a fim de manter o poder estatístico. Ademais, não ficou claro porque a coexistência de tumor sólido extrapulmonar avançado aceleraria a progressão da doença pulmonar por MAC. Por fim, o pequeno tamanho de nossa amostra de pacientes com câncer em estágio avançado pode explicar nosso achado de que a quimioterapia citotóxica não influenciou de forma significativa a progressão da doença pulmonar por MAC. Contudo, futuros estudos, que incluam amostras maiores de pacientes, podem revelar tal associação.

A taxa de mortalidade em cinco anos relatada para doença pulmonar por MAC excede 25%, e a presença de doença pulmonar por MAC pode estar relacionada a

aumento da taxa de mortalidade geral (todas as causas) e menor expectativa de vida.^(29,30) Além disso, conforme observado no presente estudo, a progressão da doença pulmonar por MAC pode ser acelerada pela coexistência de tumor sólido extrapulmonar avançado, e alguns pacientes com doença pulmonar por MAC se deterioraram rapidamente.^(31,32) Como avanços no tratamento têm melhorado o prognóstico de pacientes com câncer ano após ano,^(9,10) pode ser necessário abordar a doença pulmonar por MAC que piora durante o tratamento de um tumor sólido extrapulmonar avançado. Os clínicos devem considerar a possibilidade de progressão da doença pulmonar por MAC em pacientes com tumor sólido extrapulmonar avançado.

Concluindo, a coexistência de tumor sólido extrapulmonar avançado poderia acelerar a progressão da doença pulmonar por MAC. Portanto, os clínicos devem ter cautela no tratamento de pacientes com tumor sólido extrapulmonar avançado que também apresentam doença pulmonar por MAC.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

RI e KW: concepção, suporte administrativo, coleta de dados, análise de dados, redação/revisão do manuscrito; YS: coleta e análise de dados; NH: concepção e coleta de dados; YH: concepção e análise de dados; NK e MK: suporte administrativo; e TK: concepção e análise de dados.

REFERÊNCIAS

- Marras TK, Mendelson D, Marchand-Austin A, May K, Jamieson FB. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Ontario, Canada, 1998-2010. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(11):1889-1891. <https://doi.org/10.3201/eid1911.130737>
- Park YS, Lee CH, Lee SM, et al. Rapid increase of non-tuberculous mycobacterial lung diseases at a tertiary referral hospital in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(8):1069-1071.
- Prevots DR, Shaw PA, Strickland D, Jackson LA, Raebel MA, Blosky MA, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(7):970-976. <https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0310OC>
- Donohue MJ. Increasing nontuberculous mycobacteria reporting rates and species diversity identified in clinical laboratory reports. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):163. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3043-7>
- Lai CC, Tan CK, Chou CH, Hsu HL, Liao CH, Huang YT, et al. Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000-2008. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(2):294-296. <https://doi.org/10.3201/eid1602.090675>
- Thomson RM; NTM working group at Queensland TB Control Centre and Queensland Mycobacterial Reference Laboratory. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(10):1576-1583. <https://doi.org/10.3201/eid1610.091201>
- Lin C, Russell C, Soll B, Chow D, Bamrah S, Brostrom R, et al. Increasing Prevalence of Nontuberculous Mycobacteria in Respiratory Specimens from US-Affiliated Pacific Island Jurisdictions. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(3):485-491. <https://doi.org/10.3201/eid2403.171301>
- Ko RE, Moon SM, Ahn S, Jhun BW, Jeon K, Kwon OJ, et al. Changing Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Lung Diseases in a Tertiary Referral Hospital in Korea between 2001 and 2015. *J Korean Med Sci.* 2018;33(8):e65. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e65>
- Kawabata-Shoda E, Charvat H, Ikeda A, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, et al. Trends in cancer prognosis in a population-based cohort survey: can recent advances in cancer therapy affect the prognosis? *Cancer Epidemiol.* 2015;39(1):97-103. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2014.11.008>
- Gondos A, Bray F, Hakulinen T, Brenner H; EUNICE Survival Working Group. Trends in cancer survival in 11 European populations from 1990 to 2009: a model-based analysis. *Ann Oncol.* 2009;20(3):564-573. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn639>
- Meier E, Pennington K, Gallo de Moraes A, Escalante P. Characteristics of Mycobacterium avium complex (MAC) pulmonary disease in previously treated lung cancer patients. *Respir Med Case Rep.* 2017;22:70-73. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2017.06.012>
- Tamura A, Hebisawa A, Kusaka K, Hirose T, Suzuki J, Yamane A, et al. Relationship Between Lung Cancer and Mycobacterium Avium Complex Isolated Using Bronchoscopy. *Open Respir Med J.*

- 2016;10:20-28. <https://doi.org/10.2174/1874306401610010020>
13. Lande L, Peterson DD, Gogoi R, Daum G, Stamper K, Kwait R, et al. Association between pulmonary mycobacterium avium complex infection and lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012;7(9):1345-1351. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31825abd49>
 14. Lai CC, Tan CK, Cheng A, Chung KP, Chen CY, Liao CH, et al. Nontuberculous mycobacterial infections in cancer patients in a medical center in Taiwan, 2005-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;72(2):161-165. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.10.006>
 15. Chen CY, Sheng WH, Lai CC, Liao CH, Huang YT, Tsay W, et al. Mycobacterial infections in adult patients with hematological malignancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(6):1059-1066. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1407-7>
 16. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 1;175(7):744-5. Dosage error in article text]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>
 17. Kurashima A, Morimoto K, Horibe M, Hoshino Y, Shiraishi Y, Kudoh S. A method for visual scoring of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease: "NICE scoring system". *J Mycobact Dis*. 2013;3:127. <https://doi.org/10.4172/2161-1068.1000127>
 18. Kim SJ, Park J, Lee H, Lee YJ, Park JS, Cho YJ, et al. Risk factors for deterioration of nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(6):730-736. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0792>
 19. Pan SW, Shu CC, Feng JY, Wang JY, Chan YJ, Yu CJ, et al. Microbiological Persistence in Patients With *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease: The Predictors and the Impact on Radiographic Progression. *Clin Infect Dis*. 2017;65(6):927-934. <https://doi.org/10.1093/cid/cix479>
 20. Gochi M, Takayanagi N, Kanauchi T, Ishiguro T, Yanagisawa T, Sugita Y. Retrospective study of the predictors of mortality and radiographic deterioration in 782 patients with nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *BMJ Open*. 2015;5(8):e008058. <http://doi:10.1136/bmjopen-2015-008058>
 21. Yamakawa H, Takayanagi N, Miyahara Y, Ishiguro T, Kanauchi T, Hoshi T, et al. Prognostic factors and radiographic outcomes of nontuberculous mycobacterial lung disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(8):1307-1315. <http://doi: 10.3899/jrheum.121347>
 22. Cancer Information Service. National Cancer Center, Japan [homepage on the Internet]. National Cancer Center; c2014 [cited 2020 Feb 28]. *Cancer Registry and Statistics*. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
 23. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;154(2):213-224. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3628-4>
 24. Vučićević Boras V, Fučić A, Baranović S, Blivajs I, Milenović M, Bišof V, et al. Environmental and behavioural head and neck cancer risk factors. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27(2):106-109. <https://doi.org/10.21101/cejph.a5565>
 25. Takenaka S, Ogura T, Oshima H, Izumi K, Hirata A, Ito H, et al. Development and exacerbation of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2020;30(3):558-563. <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1619220>
 26. Kim HR, Hwang SS, Ro YK, Jeon CH, Ha DY, Park SJ, et al. Solid-organ malignancy as a risk factor for tuberculosis. *Respirology*. 2008;13(3):413-419. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01282.x>
 27. Jacobs RE, Gu P, Chachoua A. Reactivation of pulmonary tuberculosis during cancer treatment. *Int J Mycobact Dis*. 2015;4(4):337-340. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2015.05.015>
 28. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium*-intracellular in HIV-negative patients: five-year follow-up of patients receiving standardised treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(7):628-634.
 29. Diel R, Lipman M, Hoefsloot W. High mortality in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):206. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3113-x>
 30. Fleshner M, Olivier KN, Shaw PA, Adjernian J, Strollo S, Claypool RJ, et al. Mortality among patients with pulmonary non-tuberculous mycobacteria disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(5):582-587. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0807>
 31. Noguchi S, Yatera K, Yamasaki K, Kawanami T, Takahashi T, Shimabukuro I, et al. A Case of Rapid Exacerbation of Pulmonary *Mycobacterium Avium* Complex Infection Mimicking Pulmonary Aspergillosis. *J UOEH*. 2015;37(3):177-183. <https://doi.org/10.7888/juoe.37.177>
 32. Okubo H, Iwamoto M, Yoshio T, Okazaki H, Kato T, Bandoh M, et al. Rapidly aggravated *Mycobacterium avium* infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Mod Rheumatol*. 2005;15(1):62-64. <https://doi.org/ 10.1007/s10165-004-0360-z>



Desempenho diagnóstico do teste Xpert MTB/RIF em amostras de LBA de pacientes com suspeita clínica de tuberculose pulmonar: experiência na atenção terciária em uma área com alta carga de tuberculose

Guilherme Machado Xavier de Brito¹, Thiago Thomaz Mafort²,
Marcelo Ribeiro-Alves³, Larissa Vieira Tavares dos Reis², Janaína Leung²,
Robson Souza Leão⁴, Rogério Rufino², Luciana Silva Rodrigues¹

1. Laboratório de Imunopatologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Laboratório de Pesquisas Clínicas em DST/AIDS, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
4. Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Recebido: 21 novembro 2020.
Aprovado: 8 março 2021.

Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o desempenho diagnóstico do teste Xpert MTB/RIF — teste molecular rápido para tuberculose, comparando-o com o da pesquisa de BAAR e da cultura, em amostras de LBA de pacientes com suspeita clínica de tuberculose pulmonar (TBP) que apresentam baciloscopia de escarro negativa ou produzem amostras com quantidade insuficiente de escarro. **Métodos:** Estudo retrospectivo de 140 casos suspeitos de TBP em pacientes que apresentaram baciloscopia negativa ou produziram amostras de escarro insuficientes e foram avaliados em um hospital-escola terciário na cidade do Rio de Janeiro (RJ). Todos os pacientes foram submetidos à fibrobroncoscopia com LBA. Os espécimes de LBA foram avaliados por meio da realização de pesquisa de BAAR, cultura para micobactérias e teste Xpert MTB/RIF. **Resultados:** Entre os 140 pacientes, resultados de todos os três exames microbiológicos estavam disponíveis para 73 (52,1%), dos quais 22 apresentaram cultura positiva, 17, pesquisa de BAAR positiva, e 20, teste Xpert MTB/RIF positivo. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e precisão global da pesquisa de BAAR foram de 68,1%, 96,1%, 88,2%, 87,5% e 87,6%, respectivamente, contra 81,8%, 96,1%, 90,0%, 92,4% e 91,8%, respectivamente, do teste Xpert MTB/RIF. A concordância entre a pesquisa de BAAR e a cultura foi de 82,3% ($\kappa = 0,46$; $p < 0,0001$), enquanto a concordância entre o teste Xpert MTB/RIF e a cultura foi de 91,8% ($\kappa = 0,8$; $p < 0,0001$). **Conclusões:** Em amostras de LBA, o teste Xpert MTB/RIF tem melhor desempenho do que os métodos tradicionais, fornecendo uma alternativa confiável à análise do escarro em casos suspeitos de TBP. No entanto, a taxa de resultados discordantes merece uma reflexão cuidadosa.

Descritores: Tuberculose; Técnicas de diagnóstico molecular; Broncoscopia; Líquido da lavagem broncoalveolar; *Mycobacterium tuberculosis*.

INTRODUÇÃO

A tuberculose, doença causada pela infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, continua sendo um alarmante problema de saúde pública, com altas taxas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Estima-se que houve aproximadamente 10,0 milhões de novos casos de tuberculose em 2019, ano em que ocorreram 1,2 milhões e 208 mil óbitos por tuberculose entre indivíduos não infectados e infectados pelo HIV, respectivamente. Embora os esforços realizados tenham salvado milhões de vidas em todo o mundo, reduzindo a mortalidade por tuberculose em 42% desde o ano 2000, uma redução anual de aproximadamente 4-5%, em vez dos atuais 2%, seria necessária para atingir a meta da Estratégia End TB de redução de 95% até 2035. No Brasil, que é um dos 30 países com maior carga de tuberculose,⁽¹⁾

o número estimado de novos casos de tuberculose em 2019 foi de mais de 90 mil.⁽²⁾

Uma grande preocupação com relação ao manejo dos casos de tuberculose é que se obtém confirmação microbiológica em apenas 40-60% dos pacientes com tuberculose pulmonar (TBP), principal manifestação clínica e tipo de tuberculose mais relevante na cadeia de transmissão. Além disso, aproximadamente metade de todos os pacientes com TBP apresenta baciloscopia de escarro negativa para BAAR ou é incapaz de produzir amostras com quantidade suficiente de escarro,^(1,3) tornando o diagnóstico bastante desafiador. Nesses pacientes, a fibrobroncoscopia com LBA é um método rápido e confiável de coleta de espécimes úteis para o diagnóstico de TBP.⁽³⁻⁶⁾ No entanto, métodos convencionais, como a coloração de Ziehl-Neelsen, que detecta BAAR, e

Endereço para correspondência:

Luciana Silva Rodrigues. Avenida Professor Manuel de Abreu, 444, 4º andar, Vila Isabel, CEP 20550-170, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel.: 55 21 2868-8690. E-mail: lrodrigues.uerj@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

as culturas para micobactérias, têm baixo rendimento diagnóstico. A baciloscopia de escarro para BAAR é limitada por sua baixa sensibilidade (aproximadamente 40%), enquanto a cultura para micobactérias, considerada o padrão ouro, tem melhor desempenho (com sensibilidade de aproximadamente 86%), embora seja demorada, necessitando de 6-8 semanas para produzir um diagnóstico.^(7,8) Portanto, novos métodos têm sido propostos e, em alguns casos, implementados para melhorar a precisão diagnóstica, o que permitiria a instituição precoce do tratamento adequado, evitando, assim, a disseminação da tuberculose e minimizando os óbitos associados. O teste Xpert MTB/RIF (GeneXpert; Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA), teste automatizado e baseado em cartucho, o qual utiliza a PCR quantitativa semianinhada em tempo real, é um teste molecular rápido (≤ 2 h) para a detecção de *M. tuberculosis* e resistência à rifampicina.^(9,10) O teste Xpert MTB/RIF comprovadamente apresenta alta sensibilidade e especificidade, além de ser um teste de baixa complexidade, seguro e custo-efetivo para o diagnóstico e tratamento de casos suspeitos de tuberculose.⁽¹¹⁻¹³⁾ Atualmente, foi demonstrado que uma variedade de espécimes clínicos além do escarro espontâneo ou induzido, como líquido pleural, urina, liquor, aspirado traqueal e LBA, é adequada para análise com o teste Xpert MTB/RIF.^(14,15) No entanto, existem poucos dados na literatura sobre análise de amostras de LBA com o teste Xpert MTB/RIF para o diagnóstico de TBP, especialmente em serviços terciários, bem como sobre sua comparação com métodos microbiológicos convencionais. Portanto, o presente estudo teve o objetivo de avaliar o desempenho do teste Xpert MTB/RIF em amostras de LBA de pacientes com suspeita de TBP que apresentam baciloscopia de escarro negativa ou produzem amostras de escarro insuficientes. Para isso, avaliamos pacientes com esse perfil em um hospital universitário na cidade do Rio de Janeiro, que ocupa a segunda posição entre as cidades brasileiras em carga de tuberculose.⁽²⁾ Também avaliamos o teste Xpert MTB/RIF em comparação com a pesquisa de BAAR, processando as amostras de LBA em paralelo e utilizando a cultura para micobactérias como referência.

MÉTODOS

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, sob o número de referência 2.013.455. Todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Desenho e participantes do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo analítico com 149 pacientes que apresentaram baciloscopia de escarro negativa, apesar dos achados clínicos e radiológicos sugestivos de TBP. Os pacientes foram avaliados no Hospital Universitário Pedro Ernesto,

serviço terciário de referência na cidade do Rio de Janeiro (RJ), entre novembro de 2015 e outubro de 2017. Todos os pacientes foram submetidos a fibrobroncoscopia. As amostras de LBA coletadas foram avaliadas por meio da realização de pesquisa de BAAR, cultura para micobactérias e teste Xpert MTB/RIF. Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: suspeita de TBP com base em achados clínicos, físicos e radiológicos; baciloscopia de escarro negativa, amostras com quantidade insuficiente de escarro ou cultura de escarro negativa para *M. tuberculosis*; e encaminhamento para fibrobroncoscopia. Foram excluídos os pacientes com resultado positivo para *M. tuberculosis* em amostras de escarro (por baciloscopia ou cultura), os pacientes com malignidade, aqueles com infecção fúngica, aqueles em uso de esquema antituberculose há mais de 2 semanas e aqueles com diagnóstico confirmado de infecção por micobactérias não tuberculosas (MNT). Diagnóstico confirmado de TBP foi definido como crescimento de *M. tuberculosis* na cultura para micobactérias em amostra de LBA, que foi considerada o método de referência. Diagnóstico provável de TBP foi definido como o não preenchimento dos critérios para diagnóstico confirmado de TBP, mas com presença de achados clínicos e radiológicos sugestivos de tuberculose e também de resposta clínica ao tratamento antituberculose. As informações referentes a características clínicas e sociodemográficas, como sexo, idade, tabagismo, histórico de tuberculose, sorologia para HIV e presença de doença cavitária, foram extraídas dos prontuários hospitalares. Fumantes foram definidos como indivíduos que haviam fumado pelo menos 100 cigarros (ou equivalente) na vida, e ex-fumantes, como aqueles que haviam parado de fumar há mais de 12 meses.

Avaliação dos pacientes e coleta de amostras

Os investigadores clínicos utilizaram um fibrobroncoscópio para realizar broncoscopia transnasal (com os pacientes sob sedação intravenosa), durante a qual houve monitoramento contínuo da frequência cardíaca, da pressão arterial e da SpO_2 . Resumidamente, após a inspeção da árvore brônquica, foi realizada LBA instilando solução salina estéril (0,9%) em alíquotas seriadas de 20 mL (até um máximo de 200 mL). Pelo menos 50% do volume total de aspirado foi recuperado, sendo então dividido em três partes e enviado ao laboratório para realização de coloração de Ziehl-Neelsen (BAAR), cultura para micobactérias e teste Xpert MTB/RIF.

Baciloscopia

Os espécimes de LBA coletados de todos os pacientes foram centrifugados a $3.000 \times g$ por 15 min e, em seguida, submetidos a testes microbiológicos de acordo com as diretrizes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.⁽¹⁶⁾ O sobrenadante foi retirado cuidadosamente e, em seguida, processado em paralelo para cada teste subsequente. Para a pesquisa de BAAR, um esfregaço de LBA foi confeccionado em lâmina de

vidro para microscópio e deixado para secar, e, em seguida, foi realizada a coloração. Após a coloração, foram examinados no mínimo 100 campos com uma objetiva de imersão em óleo de 100× e o esfregaço foi escaneado sistematicamente. A observação de pelo menos um BAAR foi considerada como resultado positivo.

Cultura sólida

As amostras de LBA foram descontaminadas com hidróxido de sódio na concentração final de 4%. Após a centrifugação, o sobrenadante foi descartado e o material precipitado foi inoculado em tubos contendo o meio sólido de Löwenstein-Jensen. As culturas foram incubadas a 37°C por 60 dias, sendo examinadas semanalmente por até 8 semanas ou até se observar crescimento. O crescimento de *M. tuberculosis* foi identificado utilizando um kit de teste imunocromatográfico rápido que detecta o antígeno MPT64 (SD Bioline TB Ag MPT64 Rapid test; Standard Diagnostics Inc., Yongin-si, Coreia do Sul), de acordo com as instruções do fabricante.

Teste Xpert MTB/RIF

O sedimento das amostras de LBA foi processado com um protocolo de extração de DNA/RNA, e, em seguida, empregou-se a plataforma Xpert MTB/RIF de acordo com as instruções do fabricante. Resumidamente, as amostras foram diluídas com o reagente de amostra fornecido pelo fabricante. A mistura das amostras com o reagente foi agitada no misturador de vórtice por pelo menos 10 s e decantada em temperatura ambiente por 15 min. Como recomendado, todas as soluções foram transferidas para o cartucho Xpert e carregadas no equipamento GeneXpert para análise.

Análise estatística

Na comparação das características sociodemográficas, clínicas e bioquímicas entre os dois grupos (TBP confirmada por cultura e TBP não confirmada por cultura), testamos a hipótese de que as diferentes amostras na comparação foram retiradas da mesma distribuição ou de distribuições com a mesma mediana utilizando testes U de Mann-Whitney para variáveis contínuas. Testes exatos de Fisher foram utilizados para avaliar as frequências entre os dois grupos, testando a hipótese de independência entre os grupos e as variáveis categóricas. O coeficiente kappa foi utilizado nas análises de concordância entre a cultura para micobactérias, o teste Xpert MTB/RIF e a pesquisa de BAAR. Para a detecção do *M. tuberculosis* em amostras de LBA, estimou-se o desempenho do teste Xpert MTB/RIF e da pesquisa de BAAR, bem como de combinações dos dois, em comparação com o padrão ouro (cultura para micobactérias). Utilizamos validação cruzada *leave-one-out* para determinar a precisão, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN), bem como as taxas de resultados falso-positivos e falso-negativos, juntamente com os respectivos intervalos de confiança de 95%. Todas as análises estatísticas foram realizadas

com o programa R, versão 3.5.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria).

RESULTADOS

Desenho do estudo e características dos pacientes

Como ilustrado no fluxograma da Figura 1, incluímos 149 pacientes que apresentaram achados clínicos e radiológicos sugestivos de TBP, apresentaram baciloscopia de escarro negativa ou produziram amostras com quantidade insuficiente de escarro e foram submetidos à fibrobroncoscopia. Depois que as amostras de LBA foram processadas e avaliadas, 9 pacientes foram excluídos por ter recebido o diagnóstico final de infecção por MNT. Portanto, a população final do estudo foi composta por 140 pacientes com resultados disponíveis de testes em LBA. Resultados de cultura para micobactérias estavam disponíveis para 140 pacientes, sendo que *M. tuberculosis* foi identificado em 22 (15,7%) desses pacientes, contra 31 (23,8%) dos 130 pacientes com resultados de pesquisa de BAAR disponíveis e 20 (24,4%) dos 82 pacientes com resultados de Xpert MTB/RIF disponíveis. Os resultados de todos os três exames estavam disponíveis para 73 pacientes, dos quais 22 (30,1%) apresentaram cultura positiva, 17 (23,2%), pesquisa de BAAR positiva, e 20 (27,4%), teste Xpert MTB/RIF positivo. Nenhuma das cepas isoladas apresentou resistência à rifampicina.

A Tabela 1 mostra as características demográficas e clínicas da população estudada, segundo o resultado da cultura para micobactérias nas amostras de LBA. A mediana de idade dos pacientes foi de 56 anos (IIQ = 28,25 anos). Setenta e oito pacientes (55,7%) eram do sexo masculino, e não houve diferenças significativas entre os dois grupos quanto à distribuição por sexo. Todos os pacientes apresentavam pelo menos um sintoma sugestivo de tuberculose, sendo os sintomas mais comuns perda de peso (em 59,3%; $p = 0,008$), tosse (em 57,1%) e dispneia (em 53,6%). Doença cavitária foi observada em 25 pacientes (17,9%). Dos 140 pacientes da população estudada, 31 (22,1%) já haviam tido tuberculose: 28 do grupo cultura de LBA negativa e 3 do grupo cultura de LBA positiva.

Desempenho da pesquisa de BAAR e do teste Xpert MTB/RIF em amostras de LBA

Entre os pacientes da população estudada, os três métodos para detecção do *M. tuberculosis* foram utilizados de forma heterogênea (Figura 1). Primeiramente, os resultados dos testes foram analisados em diferentes combinações (pares) para avaliar a concordância global entre o teste Xpert MTB/RIF, a pesquisa de BAAR e a cultura para micobactérias em amostras de LBA de casos suspeitos de TBP. Como mostrado na Tabela 2, o teste Xpert MTB/RIF apresentou 91,78% de concordância com a cultura ($\kappa = 0,8$; $p < 0,0001$), contra 82,31% da pesquisa de BAAR ($\kappa = 0,46$; $p < 0,0001$), independentemente da análise da amostra total ($n = 140$) ou daqueles

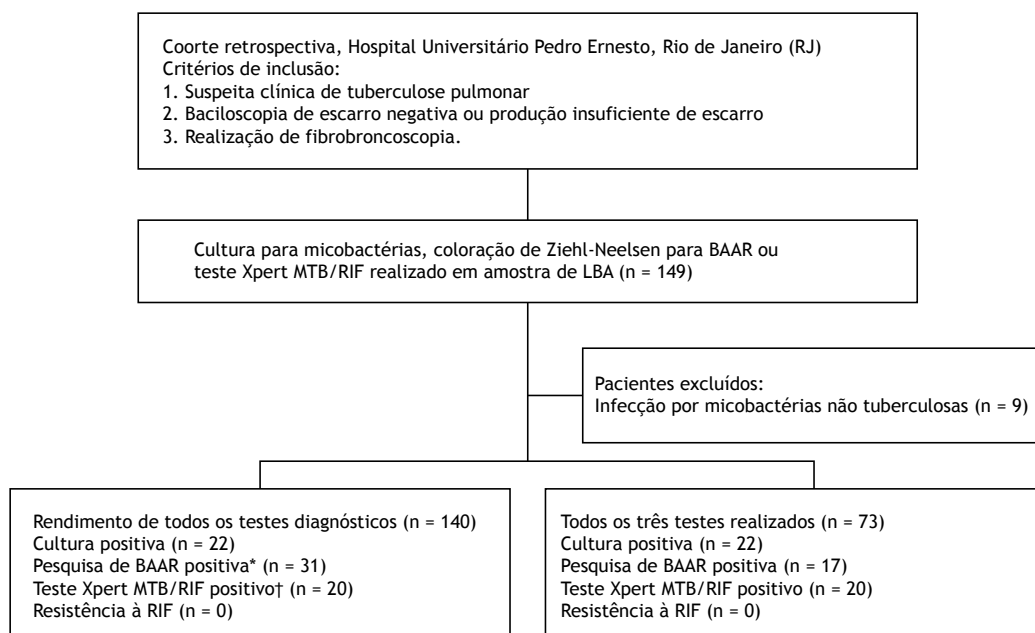


Figura 1. Fluxograma do desenho do estudo e do rendimento dos testes diagnósticos para tuberculose realizados em amostras de LBA. *Realizada em apenas 130 dos 140 pacientes. †Realizado em apenas 82 dos 140 pacientes.

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas da população estudada, segundo os resultados de cultura para micobactérias em amostras de LBA.^a

Características	Resultado da cultura de LBA Negativo (n = 118)	Positivo (n = 22)	Total (N = 140)	p
Sexo				
Masculino	69 (49,3)	9 (6,4)	78 (55,7)	0,162
Feminino	49 (35,0)	13 (9,3)	62 (44,3)	
Idade em anos, mediana (IIQ)	56 (26,25)	50 (30,00)	56 (28,25)	0,6002
Tabagismo				
Nunca fumou	60 (42,9)	16 (11,4)	76 (54,3)	0,2018
Ex-fumante	33 (23,6)	4 (2,9)	37 (26,4)	
Fumante	25 (17,9)	2 (1,4)	27 (19,3)	
Características clínicas				
Infectado pelo HIV	7 (5,0)	4 (2,9)	11 (7,9)	0,0718
Tuberculose prévia	28 (20,0)	3 (2,1)	31 (22,1)	0,406
Sintomas				
Dor torácica	46 (32,9)	8 (5,7)	54 (38,6)	1,00
Dispneia	66 (47,1)	9 (6,4)	75 (53,6)	0,246
Febre	45 (32,1)	6 (4,3)	51 (36,4)	0,4698
Hemoptise	49 (35,0)	4 (2,9)	53 (37,9)	0,054
Tosse	67 (47,9)	13 (9,3)	80 (57,1)	1,00
Perda de peso	76 (54,3)	7 (5,0)	83 (59,3)	0,0081
Doença cavitária^b				
Sim	19 (13,6)	6 (4,3)	25 (17,9)	0,229
Não	99 (70,7)	16 (11,4)	115 (82,1)	

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bDeterminada por radiografia de tórax.

pacientes cujos resultados estavam disponíveis para todos os três exames (n = 73). A concordância entre o teste Xpert MTB/RIF e a pesquisa de BAAR foi de 82,2% (kappa = 0,53; p < 0,0001).

Quando comparamos o teste Xpert MTB/RIF e a pesquisa de BAAR quanto ao desempenho diagnóstico em amostras de LBA, utilizando a cultura para micobactérias como referência, constatamos que

Tabela 2. Concordância entre os resultados do teste Xpert MTB/RIF, da pesquisa de BAAR e da cultura para micobactérias em amostras de LBA.^a

Métodos comparados	Resultados dos métodos comparados	Método comparado e resultados		Concordância	kappa	p	
Cultura							
Teste Xpert MTB/RIF	Negativo	Negativa	118 (84,3)	22 (15,7)	91,78%	0,79963	< 0,0001
		Positiva	49 (35,0)	4 (2,9)			
	Positivo	Negativa	2 (1,4)	18 (12,9)			
		Positiva	92 (65,7)	7 (5,0)			
Pesquisa de BAAR	Negativa	92 (65,7)	7 (5,0)	82,31%	0,45892	< 0,0001	
	Positiva	16 (11,4)	15 (10,7)				
Pesquisa de BAAR							
Cultura	Negativo	Negativa	99 (70,7)	31 (22,1)	82,31%	0,45892	< 0,0001
		Positiva	92 (65,7)	16 (11,4)			
	Positivo	Negativa	7 (5,0)	15 (10,7)			
		Positiva	48 (34,3)	5 (3,6)			
Teste Xpert MTB/RIF	Negativa	48 (34,3)	5 (3,6)	82,19%	0,53043	< 0,0001	
	Positivo	8 (5,7)	12 (8,6)				
Teste Xpert MTB/RIF							
Cultura	Negativo	Negativo	53 (37,9)	20 (14,3)	91,78%	0,79963	< 0,0001
		Positivo	49 (35,0)	2 (1,4)			
	Positivo	Negativa	4 (2,9)	18 (12,9)			
		Positiva	48 (34,3)	8 (5,7)			
Pesquisa de BAAR	Negativa	48 (34,3)	8 (5,7)	82,19%	0,53043	< 0,0001	
	Positiva	5 (3,6)	12 (8,6)				

^aOs resultados dos testes são apresentados em n (%).

Tabela 3. Desempenho diagnóstico do teste Xpert MTB/RIF e da pesquisa de BAAR em amostras de LBA, em comparação com o método de referência (cultura para micobactérias).

Medidas	Xpert MTB/RIF	Pesquisa de BAAR	Xpert MTB/RIF OU pesquisa de BAAR	Xpert MTB/RIF E pesquisa de BAAR
	% (IC95%)	% (IC95%)	% (IC95%)	% (IC95%)
Precisão	91,78 (87,35 a 96,21)	87,67 (82,37 a 92,97)	93,15 (89,08 a 97,22)	86,3 (80,76 a 91,85)
Sensibilidade	81,82 (70,11 a 93,52)	68,18 (54,05 a 82,32)	95,45 (89,13 a 101,78)	54,55 (39,43 a 69,66)
Especificidade	96,08 (92,31 a 99,85)	96,08 (92,31 a 99,85)	92,16 (86,94 a 97,37)	100,00 (100,00 a 100,00)
VPP	90,00 (80,4 a 99,6)	88,24 (76,95 a 99,52)	84,00 (73,62 a 94,38)	100,00 (100,00 a 100,00)
VPN	92,45 (87,43 a 97,48)	87,50 (81,39 a 93,61)	97,92 (95,06 a 100,78)	83,61 (77,06 a 90,16)
TFP	3,92 (0,15 a 7,69)	3,92 (0,15 a 7,69)	7,84 (2,63 a 13,06)	0,00 (0,00 a 0,00)
TFN	18,18 (6,48 a 29,89)	31,82 (17,68 a 45,95)	4,55 (-1,78 a 10,87)	45,45 (30,34 a 60,57)

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; TFP: taxa de falso-positivos; e TFN: taxa de falso-negativos.

o teste Xpert MTB/RIF apresentou precisão global de 92%, sensibilidade de 81%, VPP de 90% e VPN de 92%, contra apenas 87%, 68%, 88% e 87%, respectivamente, em relação à pesquisa de BAAR. Também foram analisadas duas diferentes condições ("OU" e "E"). Quando os dois métodos foram utilizados de forma associada (teste Xpert MTB/RIF E pesquisa de BAAR) a especificidade e o VPP aumentaram para 100%. No entanto, a taxa de falso-positivos foi maior quando um ou outro método foi utilizado (teste Xpert MTB/RIF OU pesquisa de BAAR) do que quando os dois métodos foram utilizados de forma associada (Tabela 3).

Para promover uma melhor identificação e visualização do desempenho global dos métodos avaliados, criamos um diagrama de Venn para ilustrar os resultados do teste Xpert MTB/RIF, da pesquisa de BAAR e da cultura para micobactérias nas amostras de LBA dos

73 pacientes cujos resultados estavam disponíveis para os três exames (Figura 2). A distribuição de resultados positivos (+) e negativos (-) foi a seguinte: teste Xpert MTB/RIF+/cultura+/pesquisa de BAAR+ = 12 pacientes; teste Xpert MTB/RIF-/cultura+/pesquisa de BAAR- = 1 paciente; teste Xpert MTB/RIF+/cultura+/pesquisa de BAAR- = 6 pacientes; teste Xpert MTB/RIF+/cultura-/pesquisa de BAAR- = 2 pacientes; teste Xpert MTB/RIF-/cultura+/pesquisa de BAAR+ = 3 pacientes; teste Xpert MTB/RIF-/cultura-/pesquisa de BAAR+ = 2 pacientes. Ao todo, o teste Xpert MTB/RIF identificou três casos a mais do que a pesquisa de BAAR.

DISCUSSÃO

Como mencionado anteriormente, embora a cultura para micobactérias seja longamente considerada o método padrão ouro para o diagnóstico de TBP,

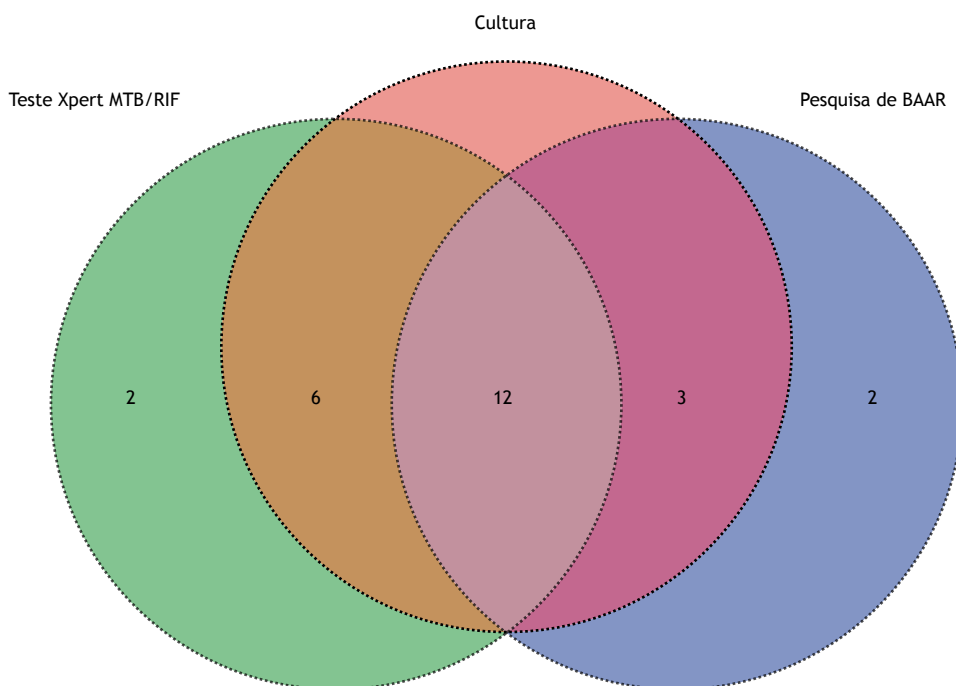


Figura 2. Diagrama de Venn dos resultados positivos dos testes diagnósticos para tuberculose realizados em amostras de LBA: teste Xpert MTB/RIF (verde), pesquisa de BAAR (azul) e cultura para micobactérias (rosa). Observação: os numerais indicam o número de casos em que *Mycobacterium tuberculosis* foi identificado.

40-50% dos casos não são detectados por métodos microbiológicos.⁽¹⁾ A baciloscopia de escarro apresenta sensibilidade baixa e especificidade limitada, esta última evidenciada pela incapacidade de diferenciar *M. tuberculosis* das espécies de MNT. Além disso, alguns pacientes não produzem quantidades significativas de escarro espontâneo ou induzido,^(1,3) o que dificulta a obtenção de espécimes clínicos suficientes para a análise microbiológica. Nesse cenário, o tratamento antituberculose empírico surge como uma possível estratégia para interromper a disseminação da doença e minimizar a mortalidade associada. No presente estudo, constatamos que o teste Xpert MTB/RIF — teste molecular rápido para tuberculose — teve melhor desempenho do que a pesquisa de BAAR em amostras de LBA de pacientes com suspeita de TBP que apresentaram baciloscopia de escarro negativa ou produziram amostras com quantidade insuficiente de escarro, em uma área com alta carga de tuberculose.

Recentemente, o Ministério da Saúde recomendou o uso do teste Xpert MTB/RIF em espécimes clínicos além do escarro, como o LBA, que é obtido por fibrobroncoscopia, como uma forma alternativa de investigar casos suspeitos de tuberculose.⁽²⁾ O teste Xpert MTB/RIF oferece muitas vantagens, como resultados em 2 h, permitindo, assim, que o tratamento antituberculose seja iniciado mais cedo; alta sensibilidade, especificidade e precisão geral; detecção de cepas de *M. tuberculosis* resistentes à rifampicina; e alta sensibilidade e especificidade para a detecção de tuberculose em pacientes infectados pelo HIV.^(11,13,17) Apesar de limitações, que incluem uma alta taxa de

falso-positivos e os altos custos de manutenção dos equipamentos e também dos reagentes/componentes, o Xpert MTB/RIF trouxe uma contribuição fundamental para a prática clínica como um teste de inclusão ou exclusão do diagnóstico de tuberculose.^(18,19)

O desempenho do teste Xpert MTB/RIF em amostras de escarro já está bem documentado,^(13,20,21) assim como o valor das amostras de LBA no diagnóstico de tuberculose, especialmente em pacientes com baciloscopia de escarro negativa ou incapazes de produzir amostras de escarro suficientes^(4,22-24); no entanto, existem poucos estudos que analisaram e validaram a utilidade dos testes moleculares para o diagnóstico de tuberculose em espécimes de LBA. Khalil & Butt⁽²⁵⁾ demonstraram que, em comparação com a cultura, o teste Xpert MTB/RIF foi superior na detecção de *M. tuberculosis* e resistência à rifampicina, apresentando alta sensibilidade (91,86%) e VPP (97,53%) em pacientes com TBP com baciloscopia de escarro negativa ou incapazes de produzir amostras de escarro suficientes. Em um estudo retrospectivo, Agrawal et al.⁽²⁶⁾ também mostraram que o teste Xpert MTB/RIF teve melhor desempenho em amostras respiratórias (escarro e LBA) do que a pesquisa de BAAR. Por fim, um estudo recente⁽²⁷⁾ conduzido em um serviço terciário na Índia comparou o teste Xpert MTB/RIF, a pesquisa de BAAR, e a cultura para micobactérias em amostras de LBA de casos suspeitos de TBP, de forma semelhante à do presente estudo. Bashir et al.⁽²⁷⁾ observaram que, embora o teste Xpert MTB/RIF e a pesquisa de BAAR tenham apresentado especificidade global semelhante, a sensibilidade do teste Xpert MTB/RIF foi muito maior

do que a da baciloscopia em amostras de LBA (97,1% vs. 36,7%). Juntamente com todas essas evidências, nossos dados apoiam o uso do teste Xpert MTB/RIF em amostras de LBA como uma ferramenta interessante e adequada para melhorar o diagnóstico da tuberculose.

No presente estudo, houve alguns resultados discordantes entre o teste Xpert MTB/RIF, a pesquisa de BAAR e a cultura para micobactérias, particularmente entre os 73 pacientes cujos resultados estavam disponíveis para os três exames. Houve dois pacientes cujas amostras de LBA apresentaram resultado positivo no teste Xpert MTB/RIF, mas resultado negativo na pesquisa de BAAR e na cultura. Vale ressaltar que essas amostras apresentaram valores de limiar do ciclo mais elevados (26,6-30,9; sondas A-E), o que implica baixas concentrações de DNA de *M. tuberculosis*.⁽²⁸⁾ Isso pode explicar os resultados negativos obtidos na cultura para micobactérias e na pesquisa de BAAR. Em outros dois pacientes, *M. tuberculosis* foi identificado apenas pela pesquisa de BAAR, sendo que um desses pacientes, uma mulher, estava infectada pelo HIV. A imunossupressão pode favorecer a coinfeção com outros patógenos, como as MNT.^(29,30) No entanto, nesse caso, não houve crescimento na cultura para micobactérias, o que atrasou o diagnóstico. Além disso, houve um caso em que *M. tuberculosis* foi identificado apenas na cultura. Nenhum desses 5 pacientes relatou ter tido tuberculose anteriormente. Portanto, com base em critérios clínicos e radiológicos, eles foram tratados com um esquema antituberculose. Após seis meses, todos apresentaram melhora dos sinais e sintomas. Todas essas discrepâncias devem ser interpretadas com cautela, levando em consideração as limitações de cada método e o estado clínico dos pacientes.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo unicêntrico, o que limita a generalização dos dados. Em segundo lugar, como se trata de um estudo retrospectivo, os dados clínicos se limitaram aos disponíveis nos prontuários médicos. Em terceiro lugar, houve um número relativamente pequeno de casos cujos resultados

estavam disponíveis para todos os três métodos avaliados. No entanto, o estudo foi realizado em um hospital-escola terciário, especializado e de referência em uma área com alta carga de tuberculose, onde inúmeras ferramentas estão disponíveis para a investigação e o diagnóstico preciso de casos de tuberculose. Além disso, resultados de cultura para micobactérias estavam disponíveis para todos os casos, e excluímos casos de infecção por MNT para evitar vieses.

Em suma, em amostras de LBA, o Xpert MTB/RIF teve melhor desempenho do que a pesquisa de BAAR para o diagnóstico de casos de TBP em pacientes com baciloscopia de escarro negativa ou incapazes de produzir espécimes com quantidade suficiente de escarro. Isso pode ter um impacto significativo na prática clínica e no manejo desses casos, particularmente daqueles em que o diagnóstico é desafiador. Quando o teste Xpert MTB/RIF produz resultados discordantes dos de outras ferramentas diagnósticas, essas discrepâncias devem ser analisadas cuidadosamente, já que a tuberculose continua sendo um importante problema de saúde pública em todo o mundo.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à administração, aos funcionários, aos residentes e aos pacientes do Hospital Universitário Pedro Ernesto a participação neste estudo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

TTM e LSR: concepção e desenho do estudo. GMXB e RSL: realização dos experimentos. GMXB, MRA e LSR: análise dos dados. RR e LSR: contribuição com ferramentas de análise. GMXB, TTM, RSL, MRA e LSR: redação e revisão do manuscrito. RR e JL: supervisão da inclusão dos pacientes. LVT e TTM: realização das broncoscopias. LSR: coordenação do estudo. Todos os autores contribuíram para a discussão dos dados e aprovaram a versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2020 Nov 01]. Global tuberculosis report 2019. [Adobe Acrobat document, 297p.]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de para o Controle da Tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 364 p.
- Shin JA, Chang YS, Kim TH, Kim HJ, Ahn CM, Byun MK. Fiberoptic bronchoscopy for the rapid diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. BMC Infect Dis. 2012;12:141. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-141>
- Nikbakhsh N, Bayani M, Siadati S. The Value of Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Sputum Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis. Iran J Pathol. 2015;10(1):35-40.
- Kalawat U, Sharma KK, Reddy PN, Kumar AG. Study of bronchoalveolar lavage in clinically and radiologically suspected cases of pulmonary tuberculosis. Lung India. 2010;27(3):122-124. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.68307>
- Saglam L, Akgun M, Aktas E. Usefulness of induced sputum and fiberoptic bronchoscopy specimens in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. J Int Med Res. 2005;33(2):260-265. <https://doi.org/10.1177/147323000503300215>
- Steingart KR, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2006;6(10):664-674. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70602-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70602-8)
- Lange C, Mori T. Advances in the diagnosis of tuberculosis. Respiriology. 2010;15(2):220-240. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01692.x>
- Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. J Clin Microbiol. 2010;48(1):229-237. <https://doi.org/10.1128/JCM.01463-09>
- Boehme CC, Nabeta P, Hilleman D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N Engl J Med. 2010;363(11):1005-1015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907847>

11. Sharma SK, Kohli M, Yadav RN, Chaubey J, Bhasin D, Sreenivas V, et al. Evaluating the Diagnostic Accuracy of Xpert MTB/RIF Assay in Pulmonary Tuberculosis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141011>
12. Castro AZ, Moreira AR, Oliveira J, Costa PA, Graça CLALD, Pérez MA, et al. Clinical impact and cost analysis of the use of either the Xpert MTB Rif test or sputum smear microscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51(5):631-637. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0082-2018>
13. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1):CD009593. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009593.pub3>
14. Theron G, Peter J, Calligaro G, Meldau R, Hanrahan C, Khalfey H, et al. Determinants of PCR performance (Xpert MTB/RIF), including bacterial load and inhibition, for TB diagnosis using specimens from different body compartments. *Sci Rep*. 2014;4:5658. <https://doi.org/10.1038/srep05658>
15. Zeka AN, Tasbakan S, Cavusoglu C. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens. *J Clin Microbiol*. 2011;49(12):4138-4141. <https://doi.org/10.1128/JCM.05434-11>
16. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília: a Agência; 2013.
17. Lawn SD, Brooks SV, Kranzer K, Nicol MP, Whitelaw A, Vogt M, et al. Screening for HIV-associated tuberculosis and rifampicin resistance before antiretroviral therapy using the Xpert MTB/RIF assay: a prospective study. *PLoS Med*. 2011;8(7):e1001067. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001067>
18. Hermans S, Caldwell J, Kaplan R, Cobelens F, Wood R. The impact of the roll-out of rapid molecular diagnostic testing for tuberculosis on empirical treatment in Cape Town, South Africa. *Bull World Health Organ*. 2017;95(8):554-563. <https://doi.org/10.2471/BLT.16.185314>
19. Deggim V, Somoskovi A, Voit A, Böttger EC, Bloemberg GV. Integrating the Xpert MTB/RIF assay into a diagnostic workflow for rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* in a low-prevalence area. *J Clin Microbiol*. 2013;51(7):2396-2399. <https://doi.org/10.1128/JCM.00151-13>
20. Meyer AJ, Atuheire C, Worodria W, Kizito S, Katamba A, Sanyu I, et al. Sputum quality and diagnostic performance of GeneXpert MTB/RIF among smear-negative adults with presumed tuberculosis in Uganda. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180572. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180572>
21. Rasool G, Khan AM, Mohy-Ud-Din R, Riaz M. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in AFB smear-negative sputum specimens through MTB culture and GeneXpert® MTB/RIF assay. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019;33:2058738419827174. <https://doi.org/10.1177/2058738419827174>
22. Boonsamguk V, Suwannaphong S, Laohavich C. Combination of adenosine deaminase activity and polymerase chain reaction in bronchoalveolar lavage fluid in the diagnosis of smear-negative active pulmonary tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2012;16(9):e663-e668. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.05.006>
23. Altaf Bachh A, Gupta R, Haq I, Varudkar HG. Diagnosing sputum/smear-negative pulmonary tuberculosis: Does fibre-optic bronchoscopy play a significant role?. *Lung India*. 2010;27(2):58-62. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.63607>
24. Chandra TJ, Dash S, Srinivas G, Rao PV. A study on rapid confirmation of pulmonary tuberculosis in smear-negative acid fast bacilli cases by using fiberoptic bronchoscopy, done through a trans oro pharyngeal spacer. *J Family Community Med*. 2012;19(1):43-46. <https://doi.org/10.4103/2230-8229.94014>
25. Khalil KF, Butt T. Diagnostic yield of Bronchoalveolar Lavage gene Xpert in smear-negative and sputum-scarce pulmonary tuberculosis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015;25(2):115-118.
26. Agrawal M, Bajaj A, Bhatia V, Dutt S. Comparative Study of GeneXpert with ZN Stain and Culture in Samples of Suspected Pulmonary Tuberculosis. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(5):DC09-DC12. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18837.7755>
27. Bashir YUI, Nahvi N, Khan S, Jahan T. Diagnostic Utility of Bronchoalveolar Lavage Xpert MTB/RIF Assay in Suspected Cases of Pulmonary Tuberculosis. *Int J Contemp Med Res*. 2019;6(6):F8-F11. <https://doi.org/10.21276/ijcmr.2019.6.6.29>
28. Ssengooba W, Respeito D, Mambuque E, Blanco S, Bulo H, Mandomando I, et al. Do Xpert MTB/RIF Cycle Threshold Values Provide Information about Patient Delays for Tuberculosis Diagnosis?. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162833. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162833>
29. Lan R, Yang C, Lan L, Ou J, Qiao K, Liu F, et al. *Mycobacterium tuberculosis* and non-tuberculous mycobacteria isolates from HIV-infected patients in Guangxi, China. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(12):1669-1675. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0036>
30. Akanbi MO, Achenbach C, Taiwo B, Idoko J, Ani A, Isa Y, et al. Evaluation of gene xpert for routine diagnosis of HIV-associated tuberculosis in Nigeria: A prospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0430-6>



Análise e comparação dos desfechos do tratamento de tuberculose na população em situação de rua e na população geral do Brasil

Andresa Cristine Estrella dos Santos¹, Camila Brunfentrinker¹,
Larissa da Silva Pena², Suélen dos Santos Saraiva³,
Antonio Fernando Boing⁴

1. Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Reitor João David Ferreira Lima, Florianópolis (SC) Brasil.
2. Programa de Educação Tutorial Conexões de Saberes, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Reitor João David Ferreira Lima, Florianópolis (SC) Brasil.
3. Instituto Federal de Educação Tecnológica de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
4. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Reitor João David Ferreira Lima, Florianópolis (SC) Brasil.

Recebido: 1 abril 2020.

Aprovado: 24 julho 2020.

Trabalho realizado no Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Reitor João David Ferreira Lima, e no Instituto Federal de Educação Tecnológica de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

RESUMO

A tuberculose ainda é um importante problema de saúde pública profundamente marcada pela desigualdade. O presente estudo utilizou notificações de casos de tuberculose do Sistema de Informação de Agravos de Notificação para comparar dados sobre sucesso no tratamento, perda de seguimento e óbitos por tuberculose entre a população em situação de rua no Brasil comparando-a com a população geral. Verificou-se que a população em situação de rua apresentou uma probabilidade aproximadamente 50% menor de obter sucesso no tratamento da tuberculose. Além disso, a perda de seguimento e os óbitos foram 2,9 e 2,5 vezes maiores na população em situação de rua quando comparada à população geral.

Descritores: Tuberculose; Pessoas em situação de rua; Sistemas de informação em saúde; Política de saúde.

A tuberculose ainda é, no século XXI, um importante problema de saúde pública no mundo, apesar de ser uma doença tratável e curável. Em 2015, houve 10,4 milhões de novos casos e 1,4 milhão de óbitos⁽¹⁾ pela doença, posicionando-a entre as principais causas de morte no mundo.⁽²⁾ No Brasil, o enfrentamento da tuberculose está previsto em diversos planos de ação governamentais⁽³⁻⁵⁾ e nas iniciativas nacionais para atingir os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas.⁽⁶⁾ Apesar de ter apresentado melhora nos indicadores, o Brasil ainda ocupava o 20º lugar entre os países com maior carga da doença e o 19º lugar quanto à coinfeção HIV/tuberculose no mundo em 2015, o que o fez permanecer na lista de nações de ações prioritárias da Organização Mundial de Saúde (OMS) para o quadriênio 2016-2020.⁽³⁾

O controle da tuberculose no Brasil encontra obstáculos diante da dificuldade histórica em difundir informações sobre a doença de forma mais eficiente, das crises econômicas com impactos negativos nos índices de pobreza, da má distribuição de riquezas, do precário processo de urbanização, do aumento da infecção por HIV, de insatisfatórios níveis de nutrição, de condições sanitárias precárias e do aumento das populações em

vulnerabilidade.⁽⁷⁻⁹⁾ Nesse último grupo destacam-se as pessoas em situação de rua, um grupo de risco especial para a tuberculose por sofrer extrema exclusão social, acesso precário aos serviços de saúde e diversas situações de violência e discriminação, além de possuir vínculos familiares fragilizados ou inexistentes.^(7,10,11)

Estudos têm demonstrado⁽⁷⁻⁹⁾ que essa população apresenta maiores chances de contrair tuberculose, além de apresentar taxas de comorbidades mais altas que as da população geral. No entanto, não há estudos que incorporem um conjunto mais diverso de indicadores relacionados à tuberculose e tampouco uma vasta cobertura territorial. Assim, justifica-se a necessidade de se estudar, no contexto nacional, os desfechos do tratamento dos casos confirmados de tuberculose da população em situação de rua e compará-los com os desfechos do tratamento da população geral. Tais informações permitirão melhor compreensão desse problema sanitário e contribuição no delineamento de políticas de saúde equânimes e efetivas. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi comparar as taxas de sucesso no tratamento, perda de seguimento de tratamento e óbito⁽⁴⁾ por tuberculose entre a população

Endereço para correspondência:

Suélen Saraiva. Rua Mauro Ramos, 950, CEP 88075-010, Florianópolis, SC, Brasil.
Tel.: 55 48 3211-6079. E-mail: suelen.saraiva@ifsc.edu.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Tabela 1. Proporções, IC95% e razão de incidência (RI) segundo os desfechos sucesso no tratamento, perda de seguimento e óbito por tuberculose na população de rua e na população geral. Brasil e suas regiões, 2018.

População				Desfechos						p*
	Sucesso no tratamento			Perda de seguimento			Óbito por TB			
	%	IC95%	RIª	%	IC95%	RIª	%	IC95%	RIª	
Brasil										< 0,001
Situação de rua (n = 1.530)	39,0	(36,5-41,4)	0,5	28,8	(26,6-31,1)	2,9	8,1	(6,8-9,6)	2,5	
Geral (n = 54.608)	71,9	(71,6-72,3)		9,9	(9,6-10,1)		3,3	(3,1-3,4)		
Região Norte										< 0,001
Situação de rua (n = 83)	44,6	(34,1-55,6)	0,6	24,7	(16,0-34,7)	2,5	9,6	(4,8-18,3)	3,8	
Geral (n = 6.318)	72,4	(71,3-73,5)		11,0	(10,2-11,8)		2,6	(2,2-3,0)		
Região Nordeste										< 0,001
Situação de rua (n = 243)	33,7	(28,0-40,0)	0,5	30,0	(24,6-36,1)	3,5	7,0	(4,4-11,0)	1,8	
Geral (n = 12.997)	68,2	(67,4-69,0)		8,5	(8,0-9,0)		3,8	(3,5-4,1)		
Região Sudeste										< 0,001
Situação de rua (n = 1.869)	41,7	(38,4-45,0)	0,5	31,1	(28,1-34,2)	2,9	7,7	(6,1-9,7)	2,5	
Geral (n = 26.212)	75,9	(75,3-76,4)		10,6	(10,2-10,9)		3,1	(2,8-3,3)		
Região Sul										< 0,001
Situação de rua (n = 248)	33,5	(27,8-39,6)	0,5	21,8	(17,0-27,4)	2,5	8,1	(5,2-12,2)	2,1	
Geral (n = 6.674)	66,6	(65,6-67,7)		8,6	(8,0-9,3)		3,9	(3,4-4,4)		
Região Centro-Oeste										< 0,001
Situação de rua (n = 87)	36,8	(27,2-47,6)	0,6	27,6	(19,1-38,1)	2,7	13,8	(7,9-23,0)	4,6	
Geral (n = 2.407)	62,9	(61,0-64,9)		10,2	(9,1-11,5)		3,0	(2,4-3,8)		

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. ⁽¹²⁾ aPopulação de rua foi usada como referência para o cálculo de OR. *Teste do qui-quadrado de Pearson.

em situação de rua e a população geral no Brasil e em suas regiões no ano de 2018.

Foi realizado um estudo transversal com dados obtidos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde (MS). Foram utilizadas as notificações de casos novos de tuberculose (CID-10: A15-A16) de duas populações: população em situação de rua e população geral. Considerou-se caso confirmado de tuberculose aquele que apresentou confirmação clínico-laboratorial ou clínico-epidemiológica de acordo com a definição da Ficha de Notificação/Investigação de Tuberculose do SINAN. ⁽¹²⁾ Após a exclusão das notificações de populações especiais e daquelas que não possuíam informações sobre a situação de encerramento do caso, foram analisadas 54.608 notificações da população geral e 1.530 notificações de pessoas em situação de rua.

Os desfechos do presente estudo foram sucesso do tratamento, perda de seguimento e óbito por tuberculose. Todos os indicadores foram descritos para o Brasil e suas regiões. Também foram descritas as distribuições dos casos segundo sexo, escolaridade, raça, alcoolismo, tabagismo, AIDS e transtorno mental, conforme registros do SINAN. ⁽¹²⁾ Os microdados foram exportados para análise utilizando-se o pacote estatístico Stata, versão 14 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA). Para os três desfechos foram calculadas as diferenças relativas entre os grupos, aplicando-se o teste do qui-quadrado de Pearson. Por se tratar de dados públicos anonimizados não foi necessária a aprovação de um comitê de ética em pesquisa.

Observou-se que os casos de tuberculose pulmonar na população em situação de rua e na população geral corresponderam a 91,9% e 81,7% do total, respectivamente. A maior parte dos casos registrados na população em situação de rua e na população geral, respectivamente, ocorreu em homens (83,5% e 65,1%), com ensino fundamental completo (83,2% e 69,8%) e pardos (52,2% e 53,0%). As comorbidades na população em situação de rua, comparadas com as da população geral, foram significativamente distintas quanto a alcoolismo (58,4% vs. 16,8%), tabagismo (50,4% vs. 22,4%), AIDS (21,2% vs. 9,1%) e transtorno mental (7,3% vs. 2,3%).

Quando analisadas as situações de encerramento, observou-se que a população em situação de rua teve aproximadamente a metade da probabilidade de obter sucesso no tratamento quando comparada à da população geral no país. Já as taxas de perda de seguimento e óbito foram 2,9 e 2,5 vezes maiores na população em situação de rua, respectivamente (Tabela 1).

Piores indicadores para a população em situação de rua foram observados em todas as regiões (Tabela 1). A maior proporção do desfecho sucesso no tratamento foi observado na população geral na região Sudeste (75,9%), enquanto a menor proporção foi registrada na região Sul para a população em situação de rua (33,5%). A respeito das notificações de perda de seguimento, a maior desigualdade relativa foi observada no Nordeste, e a maior taxa de perda de seguimento na população em situação de rua foi registrada na região Norte. Quanto aos óbitos, destacaram-se negativamente as regiões Centro-Oeste e Norte. Essas diferenças podem

ser atribuídas a dificuldades no acesso aos serviços de saúde, falhas no rastreamento de contatos de pacientes com diagnóstico confirmado de tuberculose e infraestrutura precária.⁽¹³⁾ Além disso, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, o Norte e o Nordeste brasileiro são regiões com intensas desigualdades socioeconômicas.⁽¹⁴⁾

Os resultados observados permitem inferir que a população em situação de rua apresenta especial vulnerabilidade em relação à tuberculose. Esses dados corroboram um estudo realizado no estado de São Paulo que observou que 57,3% das pessoas em situação de rua não obtiveram sucesso no tratamento da tuberculose, principalmente por conta de perda de seguimento (39,0%) e óbitos (10,5%).⁽⁹⁾

O MS estima que aproximadamente 11% dos pacientes com tuberculose abandonam o tratamento antes do período recomendado, o que vai ao encontro dos achados do presente estudo.⁽³⁾ Esse número representa mais que o dobro da média tolerável pela OMS (5%).⁽²⁾ Considerando a população em situação de rua, esse cenário se agrava, apresentando uma proporção cerca de três vezes maior (33%) de perda de seguimento que o previsto pelo MS e sete vezes maior do que o aceitável pela OMS.

Independentemente da realidade social e de saúde das regiões no Brasil, a população em situação de rua apresenta piores desfechos relacionados à tuberculose em comparação com a população geral. A rua precisa ser entendida como um território de cuidado construído sob uma ótica estrutural singular, onde vivem sujeitos com autonomia. Para tanto, é necessário romper a ótica biomédica e estimular a criação de vínculos de confiança e respeito entre os sujeitos e as equipes de saúde.⁽¹⁵⁾ Sabe-se que as equipes conhecidas como Consultórios na Rua são a frente de trabalho para o atendimento dessa população. Porém, apesar de um grande número de municípios se enquadrar nos quesitos⁽¹⁶⁾ para a implantação desses consultórios, apenas 30% havia implantado essas equipes até o final de 2016.⁽¹⁷⁾ Mesmo com o aumento do número dessas equipes entre 2016 e 2019 no território nacional,⁽¹⁸⁾ o quadro ainda apresenta-se 40% abaixo do previsto.^(16,17) Essa baixa aderência ao programa é influenciada por diversas causas, como indisponibilidade de profissionais para compor as equipes, falta de priorização das necessidades de saúde dessa população e baixo investimento pelo governo federal.⁽¹⁷⁾

As características de sobrevivência numa situação de rua, as condições de saúde mental, a dependência de substâncias lícitas ou ilícitas, a presença de outras comorbidades, a marginalização social e o baixo acesso aos serviços públicos dificultam o processo de cuidar essa população.⁽¹⁹⁾ Assim, é importante ampliar as oportunidades de acesso desses indivíduos aos serviços de saúde, respeitando-se suas particularidades.⁽⁴⁾ Apesar do esforço dos profissionais de saúde, a fragilidade na articulação entre os setores envolvidos na assistência dessa população torna-se, em alguns casos, um empecilho para a efetividade do atendimento⁽¹¹⁾ e para o cumprimento das metas pactuadas mundialmente. Da mesma forma, logicamente, são necessários crescimento econômico, redução das desigualdades socioeconômicas e políticas sociais eficientes e equânimes para que todas as pessoas tenham suas necessidades supridas, inclusive as de moradia.

Os sistemas de informação em saúde são ferramentas importantes para pesquisas de avaliação e vigilância. Porém, podem apresentar fragilidades quanto a consistência e completude de dados.⁽²⁰⁾ Há de se considerar a existência de subnotificação de casos de tuberculose no SINAN. Tais fragilidades podem ser potencializadas devido às peculiaridades da população em estudo. De qualquer maneira, os sistemas de informação oficiais de um país são a melhor fonte regular de dados que se tem disponível para todo o território nacional, e seu uso extensivo é uma importante estratégia para qualificar seus registros.

Por fim, vislumbra-se a necessidade de reformulações e de criação de novas ferramentas que consigam contemplar a complexidade da atenção e das necessidades da população em situação de rua. Além disso, faz-se necessário o fortalecimento de ações intersetoriais buscando o cuidado integral e equitativo dessa população com vistas a mudanças efetivas nesse modelo de atenção e, consequentemente, nos indicadores da tuberculose.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

ACES, CB e LSP: elaboração do projeto, análise de dados, revisão e redação do manuscrito; SSS: elaboração do projeto, coleta de dados, análise de dados e redação do manuscrito; e AFB: orientação e supervisão de todas as etapas do estudo, assim como da revisão do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Executive Summary. Geneva: World Health Organization; 2019.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2020 Mar 1]. Ministério da Saúde. Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. Boletim Epidemiológico 2019;50(9). [Adobe Acrobat document, 18p.] Available from: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-009.pdf>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2020 Mar 1]. Guia de Vigilância em Saúde: 3rd ed. 2019. [Adobe Acrobat document, 741p.] Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf
5. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2020 Mar 1]. Portaria No 399 de 22 de Fevereiro de 2006. [about 23 screens]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/prtGM399_20060222.pdf

6. United Nations [homepage on the Internet]. New York City: United Nations [updated 2015 Oct 21; cited 2020 Mar 1]. General Assembly. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. 2015. 35p. Available from: http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E
7. Craig GM, Zumla A. The social context of tuberculosis treatment in urban risk groups in the United Kingdom: a qualitative interview study. *Int J Infect Dis*. 2015;32:105-110. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2015.01.007>
8. Bamrah S, Yelk Woodruff RS, Powell K, Ghosh S, Kammerer JS, Haddad MB. Tuberculosis among the homeless, United States, 1994-2010. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(11):1414-1419. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0270>
9. Ranzani OT, Carvalho CR, Waldman EA, Rodrigues LC. The impact of being homeless on the unsuccessful outcome of treatment of pulmonary TB in São Paulo State, Brazil. *BMC Med*. 2016;14:41. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0584-8>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual sobre o cuidado à saúde junto a população em situação de rua. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. p. 98.
11. Rosa ADS, Santana CLA. Street Clinic as good practice in Collective Health. *Rev Bras Enferm*. 2018;71(suppl 1):465-466. <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-201871sup102>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. Ficha de Notificação/Investigação Tuberculose; 2014. Available from: http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Tuberculose/Tuberculose_v5.pdf
13. Barbosa IR, Pereira LM, Medeiros PF, Valentim RS, Brito JM, Costa IC. Spatial distribution analysis of tuberculosis in Northeastern Brazil, 2005-2010 [Article in Portuguese]. *Epidemiol Servicos Saude*. 2013;22(4):687-695. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742013000400015>
14. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; [updated 2008 Dec 18; cited 2020 Jun 8]. IBGE lança Mapa de Pobreza e Desigualdade 2003. Available from: <https://censo2010.ibge.gov.br/noticias-censo.html?view=noticia&id=1&idnoticia=1293&busca=1&t=ibge-lanca-mapa-pobreza-desigualdade-2003>
15. Hallais JA, Barros NF. Street Outreach Offices: visibility, invisibility, and enhanced visibility [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2015;31(7):1497-1504. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00143114>
16. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2020 Mar 1]. Portaria No 123, de 25 de janeiro de 2012. [about 2 screens]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0123_25_01_2012.html
17. Medeiros CRS, Cavalcante P. The implementation of the Brazilian health program for the homeless population - Consultório na Rua: obstacles and advantages [Article in Portuguese]. 2018;27(3):754-768. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-12902018170946>
18. Brasil. Ministério da Saúde. Tecnologia da Informação a Serviço do SUS (DATASUS) [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2020 Mar 25]. TabNet Win32 3.0. Procedimentos Hospitalares do SUS por local de internação – Brasil. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>
19. Hino P, Monroe AA, Takahashi RF, Souza KMJ, Figueiredo TMRM, Bertolozzi MR. Tuberculosis control from the perspective of health professionals working in street clinics. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018;26:e3095. <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.2691.3095>
20. Silva GDMD, Bartholomay P, Cruz OG, Garcia LP. Evaluation of data quality, timeliness and acceptability of the tuberculosis surveillance system in Brazil's micro-regions. *Cien Saude Colet*. 2017;22(10):3307-3319. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320172210.18032017>



Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Denise Rossato Silva¹, Marcelo Fouad Rabahi², Clemax Couto Sant'Anna³, José Laerte Rodrigues da Silva-Junior^{4,5}, Domenico Capone⁶, Sidney Bombarda⁷, Silvana Spíndola de Miranda⁸, Jorge Luiz da Rocha⁹, Margareth Maria Pretti Dalcolmo⁹, Mônica Flores Rick¹⁰, Ana Paula Santos^{11,12}, Paulo de Tarso Roth Dalcin^{1,13}, Tatiana Senna Galvão¹⁴, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello¹²

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.
3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
4. Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde – UNIRV – Aparecida de Goiânia (GO) Brasil.
5. Curso de Medicina, Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA – Anápolis (GO) Brasil.
6. Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
7. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Programa de Controle da Tuberculose, São Paulo (SP) Brasil.
8. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
9. Centro de Referência Helió Fraga, Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
10. Universidade Iguaçu, Nova Iguaçu (RJ) Brasil.
11. Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
12. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
13. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
14. Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Recebido: 10 fevereiro 2021.

Aprovado: 11 março 2021.

RESUMO

O diagnóstico precoce e adequado da tuberculose é um dos pilares mais importantes no controle da doença. A proposta deste consenso brasileiro é apresentar aos profissionais da área de saúde um documento com as evidências mais atuais e úteis para o diagnóstico da tuberculose. Para tanto, a Comissão de Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia reuniu 14 membros da Sociedade com reconhecida experiência em tuberculose no Brasil. Foi realizada uma revisão não sistemática dos seguintes tópicos: diagnóstico clínico, diagnóstico bacteriológico, diagnóstico radiológico, diagnóstico histopatológico, diagnóstico da tuberculose na criança e diagnóstico da tuberculose latente.

Descritores: Tuberculose/diagnóstico; Mycobacterium tuberculosis; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos/diagnóstico; Tuberculose latente/diagnóstico.

INTRODUÇÃO

A “Estratégia pelo Fim da Tuberculose”, aprovada em 2014 na Assembleia Mundial da OMS,⁽¹⁾ definiu metas para a prevenção, atenção e controle da tuberculose após 2015. Essas metas, para serem cumpridas até 2035, são reduzir o coeficiente de incidência para menos de 10 casos por 100.000 habitantes e reduzir o número de óbitos por tuberculose em 95%. No Brasil, apesar de uma tendência de queda no coeficiente de incidência de tuberculose entre 2010 e 2016, houve um aumento na incidência em 2017 e 2018, sendo que, em 2019,⁽²⁾ o coeficiente de incidência foi de 35,0 casos/100.000 habitantes. O coeficiente de mortalidade foi de 2,2 óbitos/100.000 habitantes em 2019 e tem se mantido estável, variando de 2,2 a 2,3 óbitos/100.000 habitantes, desde 2010.⁽²⁾

O diagnóstico precoce e adequado da tuberculose é um dos pilares mais importantes no controle da doença.⁽³⁾ A proposta do presente Consenso brasileiro é apresentar aos profissionais da área de saúde um documento com as evidências mais atuais e úteis para o diagnóstico da tuberculose.

METODOLOGIA

A Comissão de Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) reuniu 14 membros com reconhecida experiência em tuberculose no Brasil para a realização do presente Consenso brasileiro sobre o diagnóstico da tuberculose. Foi realizada uma revisão não sistemática dos seguintes tópicos: diagnóstico clínico, diagnóstico bacteriológico, diagnóstico radiológico, diagnóstico histopatológico, diagnóstico da tuberculose na criança e diagnóstico da tuberculose latente.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A tuberculose se manifesta por uma síndrome infecciosa, normalmente de curso crônico, e a maioria dos pacientes apresenta febre, adinamia, anorexia, emagrecimento

Endereço para correspondência:

Denise Rossato Silva. Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2050, Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 9647-0343. E-mail: denise.rossato@terra.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

e sudorese noturna, além dos sintomas específicos do local acometido.⁽⁴⁻⁶⁾ Em torno de 85% e 15% dos pacientes têm a forma pulmonar e extrapulmonar, respectivamente.⁽⁷⁾

Tuberculose pulmonar

A tosse é um dos principais sintomas do paciente com tuberculose pulmonar, e o tempo da tosse deve ser considerado dependendo da população. Assim, deve-se investigar tuberculose, com qualquer tempo de tosse, em pessoas em contato com pacientes com tuberculose, pessoas vivendo com o HIV (PVHIV), população privada de liberdade, população em situação de rua, indivíduos que vivem em albergues ou instituições de longa permanência, indígenas, profissionais de saúde, imigrantes e refugiados (quando houver maior vulnerabilidade). No caso de tosse por duas semanas ou mais, deve-se investigar tuberculose na população geral que procura atendimento em qualquer serviço de saúde e em pacientes com diabetes mellitus. No caso de tosse por três semanas ou mais, profissionais de saúde devem fazer a busca ativa na população geral.⁽⁴⁾ A tosse pode ser inicialmente seca e posteriormente apresentar-se com expectoração, hemoptóicos (raias de sangue) ou mesmo hemoptise, dor torácica e dispneia com a evolução da doença.⁽⁴⁻⁶⁾

Tuberculose extrapulmonar

Na tuberculose extrapulmonar, o diagnóstico é frequentemente presuntivo por se tratar de uma forma paucibacilar. A coleta de amostra clínica depende do local suspeito da doença e requer procedimentos invasivos. Assim, o diagnóstico clínico não é suficiente e requer exames complementares para investigar e elucidar o diagnóstico. Devem-se realizar exames bacteriológicos, moleculares e histopatológicos das amostras clínicas coletadas, além de exames de imagem.⁽⁶⁾

A tuberculose pleural é a forma mais comum de tuberculose extrapulmonar, exceto em PVHIV. Os pacientes podem apresentar tosse seca, dor torácica ventilatório-dependente (dor pleurítica) e dispneia dependendo do volume de líquido pleural.^(4,6,8)

A tuberculose ganglionar é mais frequente em crianças e mulheres e é a forma extrapulmonar mais comum em PVHIV. As cadeias ganglionares mais afetadas são a cervical, unilateral ou bilateralmente (e geralmente assimétrica), supraclavicular e mediastinal. O linfonodo tem consistência endurecida, evolui com aumento do volume, pode coalescer, aderir aos planos profundos e fistulizar, com eliminação de secreção (escrofuloderma).^(5,6)

A tuberculose meningoencefálica é uma forma grave da tuberculose e de difícil diagnóstico. Na forma subaguda, pode apresentar cefaleia holocraniana, irritabilidade, alteração do comportamento, sonolência, fotofobia, vômitos, parestesia e rigidez de nuca. Também pode apresentar paralisia de pares cranianos (II, III, IV, VI e VII). Na forma crônica, a cefaleia pode permanecer por semanas. A forma localizada, o tuberculoma, apresenta sintomas de hipertensão intracraniana, redução da consciência e coma.^(4,9)

Na tuberculose osteoarticular, o local mais acometido é a coluna vertebral, seguido da região coxofemoral, joelhos e tornozelos. As manifestações mais comuns são espondilite, artrite e osteomielite. A espondilite tuberculosa acomete o disco intervertebral; o envolvimento anterior é principalmente devido à disseminação sob os ligamentos e periósteo e pode levar ao envolvimento múltiplo dos corpos vertebrais, de forma contínua ou intercalada. Com a progressão da doença vertebral, pode haver destruição e colapso dos corpos vertebrais levando à cifoescoliose, muitas vezes deformantes (mal de Pott). Dor, tumoração, alterações neurológicas e alteração da marcha podem ocorrer e, se descoberta tardiamente, pode levar a déficits neurológicos irreversíveis.⁽¹⁰⁾

DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO

Baciloscopia

A baciloscopia do escarro é importante para o diagnóstico de tuberculose porque detecta os pacientes bacilíferos, que alimentam a cadeia de transmissão da doença. A pesquisa de BAAR é um método rápido e de baixo custo.⁽¹¹⁾ Porém, apesar de a sensibilidade da baciloscopia direta em escarro espontâneo chegar a 80% na presença de lesões cavitadas e extensas, em média, essa apresenta sensibilidade de 40-60% e é positiva em apenas 20% dos pacientes com lesão mínima.⁽¹¹⁾ Além disso, a baciloscopia apresenta menor sensibilidade em pacientes com a coinfeção por HIV (de 20-60%).⁽¹²⁾

Duas a três amostras de escarro devem ser enviadas para baciloscopia, com pelo menos uma coleta no início da manhã para a otimização dos resultados da baciloscopia.⁽¹³⁾ O volume de escarro deve ser maior que 3 mL, sendo o volume ideal de 5-10 mL.⁽¹⁴⁾

A microscopia de fluorescência pode incrementar a capacidade de detecção do bacilo em 10%, quando comparada à microscopia com luz convencional. Um aumento de 10-20% na sensibilidade da baciloscopia também pode ser obtido após centrifugação e/ou sedimentação do escarro.⁽¹³⁾

A indução de escarro com solução salina hipertônica é uma técnica útil em indivíduos que apresentam baciloscopia de escarro negativa ou são incapazes de produzir escarro, porque aumenta o rendimento da baciloscopia e da cultura.⁽¹³⁾ Tem um rendimento diagnóstico semelhante ao da broncoscopia com LBA e é mais custo-efetiva. Caso não se consiga o diagnóstico com a coleta de escarro espontâneo ou induzido e persista a suspeita de tuberculose pulmonar, pode-se proceder com broncoscopia e coleta de LBA para baciloscopia e cultura. A broncoscopia também tem papel no diagnóstico da tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa, nos casos de hemoptise por tuberculose e para afastar diagnósticos alternativos.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Nos casos suspeitos de tuberculose extrapulmonar, a baciloscopia do material obtido também é indicada, apesar de a sensibilidade ser menor. Nos casos de

tuberculose ganglionar, o diagnóstico é realizado através de aspirado por punção por agulha ou ressecção ganglionar. Na tuberculose pleural, o líquido pleural apresenta-se como um exsudato, com predomínio de linfócitos, mas com baixo rendimento para a pesquisa de BAAR (< 5%). Já no empiema tuberculoso, o rendimento da baciloscopia é alto. Níveis elevados de adenosina desaminase (> 40 U/L) no líquido pleural são considerados como fortemente sugestivos do diagnóstico de tuberculose pleural.⁽⁴⁾

Cultura

A cultura para micobactérias de material respiratório apresenta sensibilidade em torno de 80% e especificidade de 98%. Nos casos de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa, a cultura aumenta a detecção da doença em 20-40%.⁽¹¹⁾ Os métodos para cultura que utilizam a semeadura em meios sólidos, como o Löwenstein-Jensen e o Ogawa-Kudoh, são os mais comumente utilizados por apresentarem a vantagem de ter menor custo e um baixo índice de contaminação.⁽⁴⁾ Contudo, os meios sólidos demandam de duas até oito semanas para a detecção do crescimento micobacteriano. Por isso, se for acessível, deve ser utilizado o meio líquido através de sistemas automatizados não radiométricos, como o *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT; Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA), para maior rapidez no resultado (10-42 dias).⁽⁴⁾ A partir do crescimento de micobactérias, é necessária a complementação com teste de identificação e teste de sensibilidade a antimicrobianos.⁽¹⁸⁾

A identificação da espécie é feita por métodos bioquímicos e fenotípicos ou por meio de técnicas moleculares e consiste em distinguir as micobactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis* das micobactérias não tuberculosas (MNT).⁽⁴⁾ Os métodos disponíveis para o teste de sensibilidade a antimicrobianos são o método das proporções, que utiliza meio sólido e tem seu resultado em até 42 dias de incubação, e o método automatizado, que utiliza meio líquido, com resultados disponíveis entre 5 e 13 dias. Os fármacos testados são estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida. Para os casos de tuberculose multirresistente (TB-MDR, do inglês *multidrug-resistant*) são testados fármacos de segunda linha.⁽⁴⁾

A realização de cultura em meios sólidos e/ou líquidos é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de tuberculose pela OMS.⁽¹³⁾ É indicada também na suspeita de tuberculose extrapulmonar.⁽¹⁴⁾ Na tuberculose pleural, a cultura de micobactérias tem baixo rendimento (< 15%). Já no empiema tuberculoso, o rendimento da cultura é elevado.⁽⁴⁾ A cultura de escarro induzido pode ser positiva em até 50% dos casos, mesmo que a única alteração visível na radiografia de tórax seja o derrame pleural.⁽¹⁹⁾

Testes moleculares

O teste molecular Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA) é baseado na amplificação de ácidos nucleicos

para a detecção de DNA dos bacilos do complexo *M. tuberculosis* e triagem de cepas resistentes à rifampicina pela técnica de reação em cadeia da polimerase (RCP) em tempo real, com resultados em aproximadamente 2 h, sendo necessária somente uma amostra de escarro. Em 2011, a OMS endossou o uso do Xpert MTB/RIF para o diagnóstico rápido da tuberculose e da resistência à rifampicina em indivíduos com suspeita de tuberculose, mesmo naqueles infectados pelo HIV. A sensibilidade do teste em amostras de escarro de adultos é em torno de 90%. Em relação à resistência à rifampicina, a sensibilidade é de 95%.⁽⁴⁾

No Brasil, o Xpert MTB/RIF recebeu a denominação de teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB) e está indicado para o diagnóstico de casos novos de tuberculose pulmonar e laríngea em adultos e adolescentes, podendo ser utilizado com amostras de escarro espontâneo, escarro induzido, LBA e lavado gástrico; para o diagnóstico de tuberculose extrapulmonar em materiais biológicos já validados (líquor, gânglios linfáticos e macerado de tecidos); para a triagem de resistência à rifampicina em casos de retratamento; e para a triagem de resistência à rifampicina nos casos com suspeita de falência do tratamento.⁽⁴⁾

Para aprimorar o diagnóstico molecular da tuberculose, foi desenvolvido o Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid), que possui maior sensibilidade na detecção da tuberculose, principalmente em amostras paucibacilares. Sua sensibilidade é comparável à da cultura líquida⁽²⁰⁾ e já está disponível no Brasil. Na versão Ultra, os resultados são descritos como *M. tuberculosis* não detectado (negativo), *M. tuberculosis* detectado (positivo) e *M. tuberculosis* traços detectados. Esse último resultado pode ser interpretado como positivo, dentro do contexto clínico, em espécimes de indivíduos com HIV/AIDS e crianças menores de 10 anos, assim como naqueles oriundos dos materiais extrapulmonares já descritos, porque esses materiais podem estar associados às formas paucibacilares da tuberculose mais frequentemente. Nas demais situações clínicas, o resultado "*M. tuberculosis* traços detectados" deve ser considerado inconclusivo e a investigação da tuberculose deve prosseguir.⁽²¹⁾

Outro tipo de teste molecular aprovado e recomendado para uso pela OMS em material respiratório é o *line probe assay*, que além de identificar o complexo *M. tuberculosis*, identifica resistência à rifampicina e à isoniazida e, em teste separado, também pode avaliar resistência à fluoroquinolonas e a drogas injetáveis.⁽²²⁾ Numa meta-análise, a sensibilidade e a especificidade desse teste foram de 96,7% e 98,8% na avaliação de resistência à rifampicina, respectivamente, enquanto essas foram de 90,2% e 99,2% em relação à resistência à isoniazida.⁽²³⁾

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

A abordagem inicial dos pacientes com doenças respiratórias inclui os métodos de imagem, representados

pela radiografia de tórax e pela TC. Esses métodos são considerados imprescindíveis por fornecerem informações relevantes relacionadas à forma de apresentação da doença, à sua extensão e à evolução no decorrer do tratamento. No que diz respeito à tuberculose, a radiografia de tórax, por sua facilidade de execução, acessibilidade, baixo custo e baixa dose de radiação, é o método de escolha na avaliação inicial. Embora com baixa especificidade diagnóstica, a radiografia é extremamente útil na definição da forma de apresentação, na avaliação de possíveis comorbidades e na evolução durante o tratamento. A radiografia do tórax pode ainda ser utilizada como método de triagem no diagnóstico da tuberculose, notadamente em populações confinadas, cuja incidência da doença é extremamente elevada.⁽²⁴⁾ A rotina radiográfica básica em pacientes com suspeita de tuberculose inclui o uso das incidências posteroanterior e perfil esquerdo. A radiografia apicoroldótica (incidência de Fleischner) poderá complementar a rotina nos casos em que há dúvidas na interpretação dos ápices pulmonares. Na suspeita de derrame pleural infrapulmonar, a incidência em decúbito lateral com raios horizontais (Hjelm-Laurell) vem sendo substituída pela ultrassonografia de tórax.⁽²⁴⁻²⁶⁾

As alterações radiográficas da tuberculose pulmonar podem ser abordadas considerando as seguintes situações: tuberculose primária e tuberculose secundária ou de reinfecção. A tuberculose primária é mais frequente em crianças, mas pode também ocorrer em adultos. Na infância, em razão da dificuldade de se estabelecer o diagnóstico baciloscópio, os métodos de imagem têm papel ainda mais relevante. Entre as múltiplas formas de apresentação da doença, os achados radiográficos mais comuns são representados por alterações associadas, incluindo opacidade(s) parenquimatosa(s), segmentar(es) ou lobar(es), e linfonodomegalias hilares e/ou mediastinais, que determinam redução volumétrica do pulmão (epituberculose), sendo a síndrome do lobo médio a expressão mais conhecida (Quadro 1). Eventualmente são observadas imagens cavitárias associadas ao padrão de disseminação brônquica e padrão difuso/miliar, bem como comprometimento de outros locais, como a pleura.⁽²⁶⁻²⁸⁾

A tuberculose secundária ou de reinfecção é a forma mais comum de adoecimento entre adolescentes e adultos e, nesses, o comprometimento dos pulmões ocorre em 85-90% dos casos. Muitas são as manifestações radiográficas possíveis, com destaque para as formas incipientes, nodulares, pneumônicas, cavitárias, pseudotumorais e extrapulmonares. As lesões

incidem mais frequentemente nos lobos superiores em seus segmentos apicais e posteriores e nos lobos inferiores nos segmentos apicais. Habitualmente comprometem mais de um lobo e são bilaterais. Manifestam-se pela multiplicidade de lesões, tais como pequenos nódulos agrupados, opacidades heterogêneas segmentares ou lobares, nódulos de 1-3 cm de diâmetro, cavidades de paredes espessas com disseminação broncogênica e áreas de fibrose, entre outras (Quadro 2).^(26,27)

Embora a radiografia do tórax seja o mais importante método de imagem no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com tuberculose, a TC é uma realidade cada vez mais presente. A TC é mais sensível e específica do que a radiografia do tórax, podendo demonstrar alterações iniciais ainda imperceptíveis pelo método radiográfico, e deve ser realizada em pacientes sintomáticos respiratórios com alterações mal definidas ou duvidosas nos quais o contexto clínico-epidemiológico aponta para a possibilidade de tuberculose. Deve ser realizada em pacientes sintomáticos respiratórios com exame de escarro negativo, em indivíduos com suspeita de tuberculose nos quais a radiografia do tórax não tenha sido esclarecedora, nos casos em que é necessária uma avaliação mais detalhada do mediastino, nos casos com doença difusa, nos pacientes que apresentam alterações endobrônquicas e naqueles sintomáticos respiratórios com extensas sequelas que podem necessitar de intervenções cirúrgicas. A TC, ao contrário da radiografia, pode demonstrar alterações sugestivas de atividade que ocorrem no nível do lóbulo secundário, como pequenos nódulos de espaço aéreo com padrão de árvore em brotamento ou caprichosamente dispostos em trevo ("sinal do trevo"). A TC sempre acrescenta informações. Há um padrão tomográfico compatível com tuberculose ativa, caracterizado por consolidação (com ou sem broncograma aéreo), nódulos, cavidades, nódulos de espaço aéreo (árvore em brotamento) e alterações brônquicas, como espessamento das paredes e dilatação.^(26,27,29-34) As Figuras 1 e 2 mostram, respectivamente, aspectos radiográficos e tomográficos da tuberculose.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

A histopatologia é um importante método para o diagnóstico da tuberculose pulmonar e extrapulmonar a partir de fragmentos dos tecidos acometidos pelo *M. tuberculosis*. A lesão histopatológica usual na tuberculose pulmonar é o granuloma com necrose caseosa, composto por histiócitos epitelioides em torno de um centro necrótico, geralmente acompanhado de um número

Quadro 1. Alterações mais frequentes na tuberculose primária.

- Linfonodomegalias hilares e/ou mediastinais
- Redução volumétrica (atelectasias parciais)
- Opacidades parenquimatosas segmentares, lobares ou de todo pulmão
- Cavidades associadas a nódulos do espaço aéreo (disseminação broncogênica)
- Micronódulos difusos (padrão miliar) em crianças não vacinadas com BCG

Quadro 2. Alterações mais frequentes na tuberculose secundária.

- Envolvimento bilateral frequente, comprometendo mais de um lobo, e há multiplicidade de lesões
- Tênuas opacidades nodulares agrupadas, de difícil visualização, localizadas com mais frequência nas regiões apicais, intercleido-hilares e axilares
- Opacidades parenquimatosas heterogêneas comprometendo mais de um segmento ou lobo
- Opacidade lobar associada a linhas que convergem para o hilo (convergência hilar)
- Nódulo(s) medindo de 1-3 cm de diâmetro com limites bem definidos
- Cavidade(s) de tamanho variado com espessura de paredes acima de 3 mm, associada(s) ou não a opacidades parenquimatosas e nódulos satélites
- Distorção arquitetural consequente a áreas de fibrose e fibroatelectasias predominando nos lobos superiores
- Micronódulos entre 2 e 3 mm de diâmetro difusamente distribuídos (padrão miliar)

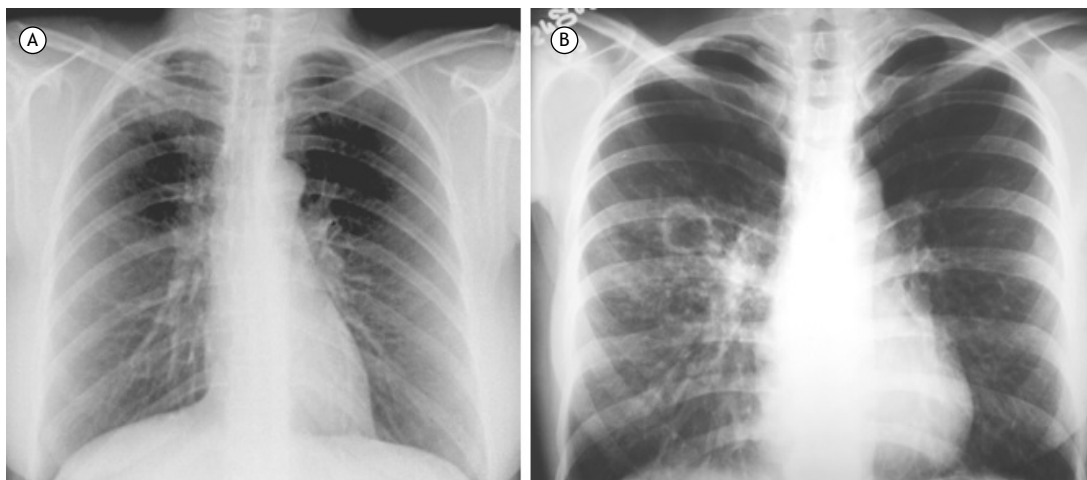


Figura 1. Aspectos radiográficos da tuberculose. Em A, pequenas opacidades agrupadas localizadas na região infraclavicular direita. Em B, cavidade de paredes espessadas localizada no terço médio do pulmão direito associada a pequenos nódulos do espaço aéreo, também designados de lesões satélites, que documentam o aspecto clássico de disseminação broncogênica da doença.

variável de células gigantes multinucleadas e linfócitos, encontrados em até 80% dos casos. Granulomas não necróticos também podem estar presentes, especialmente em pacientes imunodeprimidos quando a reação inflamatória não é completa. Os granulomas sem necrose de caseificação devem ser interpretados com cautela e em conjunto com os achados clínicos e epidemiológicos, visto que podem ser encontrados em outras doenças granulomatosas pulmonares e sistêmicas, como na silicose, micoses e sarcoidose, por exemplo.^(4,35)

Nos pacientes não imunossuprimidos, a baciloscopia do tecido pulmonar usualmente é negativa, enquanto é mais frequentemente positiva nos pacientes imunossuprimidos. No entanto, o único método diagnóstico de certeza é a cultura seguida da confirmação de *M. tuberculosis* por testes bioquímicos ou moleculares.⁽⁴⁾

O diagnóstico das formas extrapulmonares se torna mais difícil devido à natureza paucibacilar das amostras, à falta de quantidades ou volumes adequados de amostra e a sua distribuição para vários testes de diagnóstico, como histologia/citologia, análise bioquímica, microbiologia e métodos de biologia molecular.⁽³⁶⁾

Na tuberculose pleural, recomenda-se a coleta de fragmentos para a realização de exame histopatológico, pesquisa de BAAR, cultura para micobactérias e RCP. O diagnóstico etiológico de certeza requer a demonstração do *M. tuberculosis* no líquido pleural ou no fragmento da pleura por cultura ou RCP. No entanto, a presença de granulomas caseosos, mesmo na ausência de BAAR ou cultura negativa, é considerada altamente sugestiva de tuberculose. A biópsia pleural demonstra granulomas em 50-97% dos casos, e as culturas são positivas em 40-80% dos casos. Granulomas não caseosos também podem ser observados, quando se faz necessário o diagnóstico diferencial com sarcoidose, doenças fúngicas e doença reumatoide. É necessária também a pesquisa para células neoplásicas no líquido pleural e no fragmento de tecido, especialmente em pacientes mais idosos.^(4,37)

O diagnóstico histopatológico da tuberculose ganglionar produz achados inconsistentes na ausência de BAAR porque mimetizam outras doenças, como sarcoidose e infecções fúngicas, entre outras. A punção aspirativa por agulha fina tem um papel importante no seu diagnóstico. No entanto, a quantidade de material obtido geralmente é inadequada para realização de BAAR e cultura. A citologia da amostra da punção aspirativa

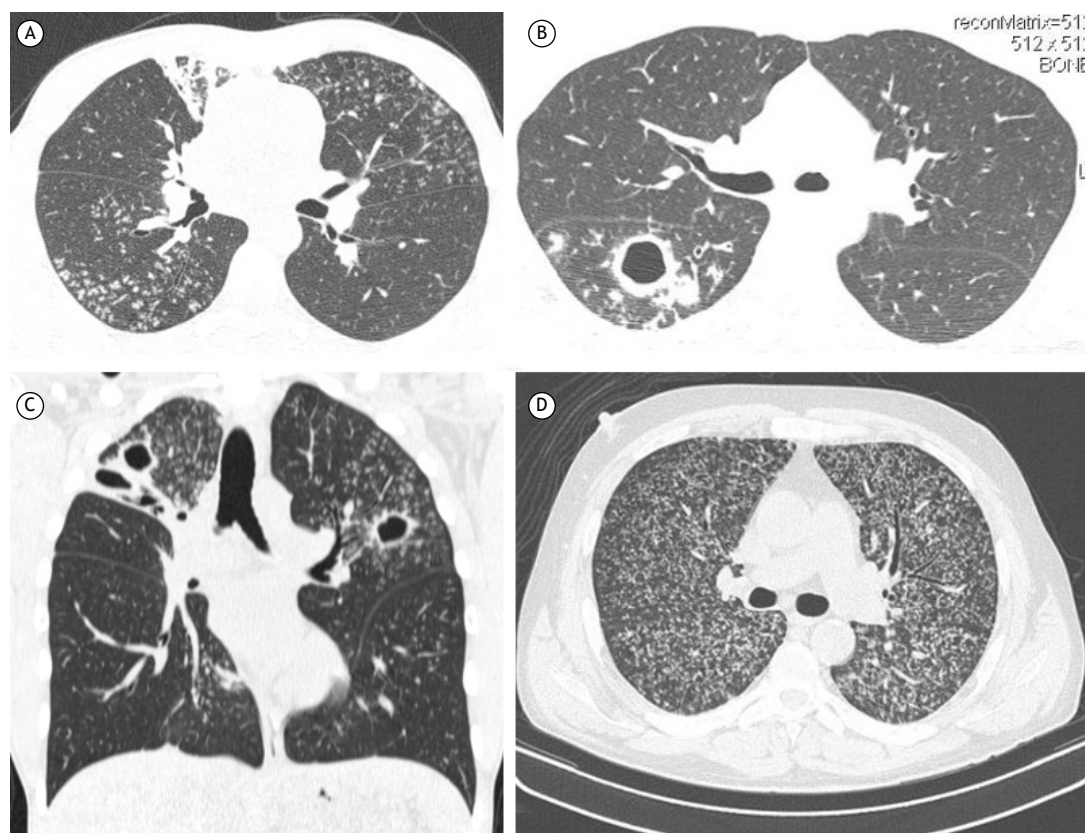


Figura 2. Aspectos tomográficos da tuberculose. Em A, nódulos do espaço aéreo, difusos, alguns dicotômicos, configurando o padrão de árvore em brotamento. Há ainda opacidades de aspecto retrátil no lobo médio. Em B (mesmo caso da Figura 1B), cavidade de paredes espessadas associada a nódulos satélites e espessamento acentuado das paredes brônquicas localizados no segmento apical do lobo inferior direito. Em C, reformatação coronal exibindo cavidades de paredes espessadas e nódulos satélites, bilateralmente. Em D, padrão miliar com diminutos micronódulos de distribuição difusa.

por agulha fina também tem dificuldade em diferenciar tuberculose de outras doenças granulomatosas ou MNT. Métodos de RCP em conjunto com citologia reduzem a necessidade de biópsia aberta. A baciloscopia direta do aspirado do gânglio é positiva em 10-25% dos casos, a cultura é positiva em 50-90% dos casos, e granuloma pode ser observado em até 90% dos casos. Métodos de biologia molecular, como o Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid), a partir do macerado do material de biópsia permitem a detecção do DNA do *M. tuberculosis* e também da resistência à rifampicina. Em um estudo envolvendo 140 pacientes com tuberculose ganglionar, as taxas de detecção do *M. tuberculosis* pelo Xpert MTB/RIF, RCP convencional e cultura MGIT 960 foram de 25,71%, 20,71% e 17,85%, respectivamente.⁽³⁶⁾

Na tuberculose cutânea de fonte exógena, inicialmente é observada uma reação neutrofílica com áreas de necrose associadas a BAAR. O granuloma com necrose de caseificação se torna evidente após três a seis semanas e BAAR podem ou não estar presentes. Na forma de fonte endógena, são observados granulomas com necrose de caseificação e BAAR podem estar presentes. À medida que a lesão evolui, os granulomas podem ser substituídos por um infiltrado inflamatório crônico inespecífico e BAAR podem se tornar escassos.

Na tuberculose cutânea de disseminação hematogênica, é observado um infiltrado inflamatório inespecífico com áreas de vasculite necrotizante, sinais de trombose e numerosos BAAR. As tubercúides cutâneas (manifestações à distância de foco paucibacilar) apresentam-se como vasculite nodular (eritema indurado de Bazin) e eritema nodoso.⁽³⁸⁾

A tuberculose intestinal acomete principalmente a região ileocecal, provavelmente pela alta densidade de tecido linfóide, pH neutro e mecanismos de transporte que favorecem a absorção e manutenção do *M. tuberculosis*. O achado histopatológico mais comum é a presença de granulomas com necrose caseosa caracteristicamente grandes (> 200 µm) na mucosa e submucosa intestinal. Resultados de RCP positivos podem ser observados em 72-87% dos casos, com sensibilidade e especificidade maiores que as da baciloscopia e cultura para micobactérias.^(39,40)

A punção e biópsia ósseas são os procedimentos invasivos mais comuns para o diagnóstico da tuberculose óssea. Devido à densidade das estruturas ósseas, do volume limitado das amostras, sua natureza paucibacilar e as localizações atípicas para punção, o diagnóstico histopatológico e bacteriológico é difícil. O achado mais frequente é o granuloma, com ou sem necrose

caseosa, e o rendimento de baciloscopia, cultura e métodos de biologia molecular é variável. Devido às dificuldades dos procedimentos, muitas vezes o diagnóstico é baseado em achados epidemiológicos, clínicos e radiológicos.⁽⁴¹⁾

As Figuras 3 e 4 mostram o algoritmo diagnóstico para casos novos e para casos de retratamento de tuberculose pulmonar e laríngea em adultos, respectivamente. Nos locais onde não há a disponibilidade do TRM-TB, o diagnóstico da doença deve ser realizado por meio de baciloscopia e cultura.

DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE NA CRIANÇA

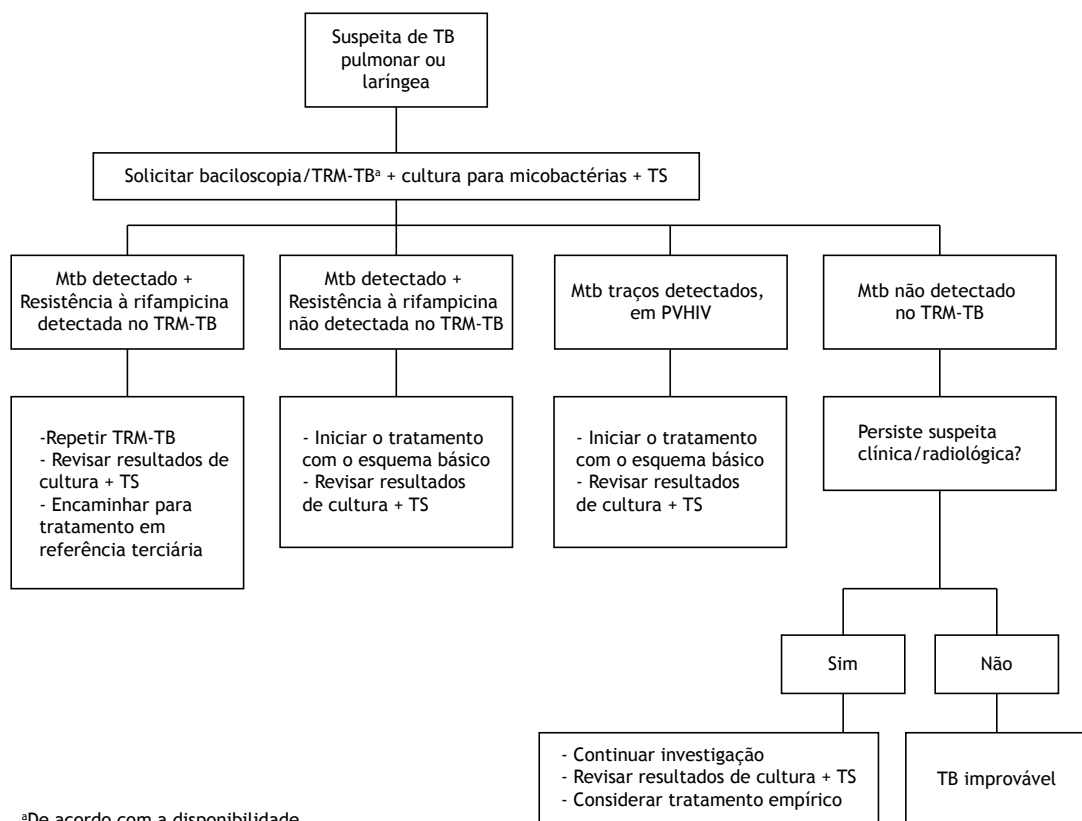
A cada ano, a OMS estima que mais de um milhão de crianças adoeçam por tuberculose no mundo — cerca de 10% do total de casos — e que os dados de incidência da doença na infância sejam subestimados devido à dificuldade diagnóstica nessa faixa etária. Ocorrem cerca de 200.000 óbitos de crianças e adolescentes de 0-14 anos de idade. Cerca de 80% dos óbitos correspondem a menores de 5 anos, e 17% dos óbitos são de pacientes infectados pelo HIV. A cada ano, 25 mil menores de 14 anos têm TB-MDR, mas apenas cerca de 5% deles recebem tratamento. As dificuldades de diagnóstico, controle de contatos e acesso a serviços

de saúde explicariam este desafio do ponto de vista de saúde pública.^(7,42)

No Brasil, a taxa de incidência de tuberculose em crianças de 0-4 anos foi maior que na faixa etária de 5-14 anos em 2018. Naquele ano foram registrados 75.709 casos novos de tuberculose, incluindo 3,3% em crianças menores de 14 anos. Estima-se que 6-7% dos pacientes tenham a coinfeção tuberculose-HIV.⁽⁴³⁾

Crianças, isto é, menores de 10 anos, na maioria das vezes são paucibacilares, o que dificulta a detecção do *M. tuberculosis* em espécimes clínicos. Quase sempre o tratamento antituberculose é iniciado com base na história clínica, sintomas e sinais clínicos e, quando possível, através de exame radiológico e prova tuberculínica.^(4,44) As Figuras 5 e 6 mostram aspectos radiológicos da tuberculose na infância.

O diagnóstico da tuberculose pulmonar na infância é fundamentado basicamente no quadro clinicoradiológico, na história epidemiológica de contato com adultos com tuberculose, geralmente bacilíferos, e na interpretação particular da prova tuberculínica. Em um pequeno número de casos, o diagnóstico baseia-se no exame bacteriológico, pois na maioria das vezes se trata de tuberculose não bacilífera. Recentemente, com a introdução dos métodos de amplificação de ácido nucleico, houve um aumento na confirmação dos casos. O quadro infeccioso de



ªDe acordo com a disponibilidade

Figura 3. Algoritmo diagnóstico para os casos novos de tuberculose pulmonar e laríngea em adultos. TB: tuberculose; TRM-TB: teste rápido molecular para tuberculose; TS: teste de sensibilidade; Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*; e PVHIV: pessoas vivendo com HIV.

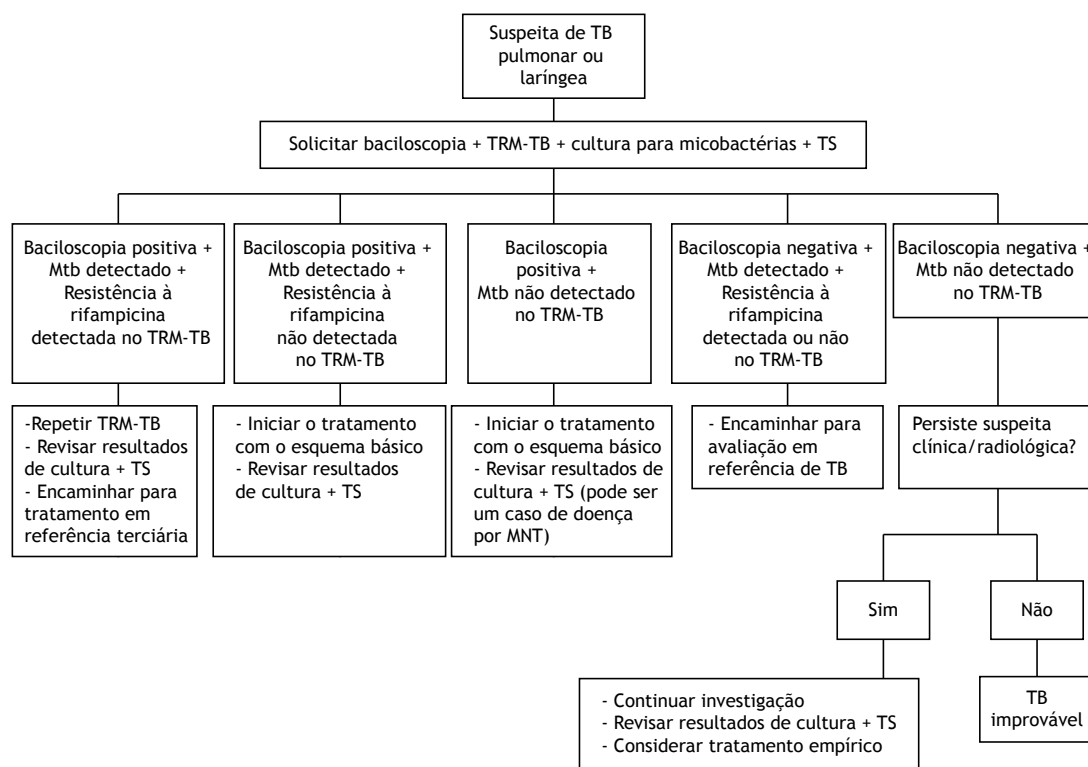


Figura 4. Algoritmo diagnóstico para os casos de retratamento de tuberculose pulmonar e laringea em adultos. TB: tuberculose; TRM-TB: teste rápido molecular para tuberculose; TS: teste de sensibilidade; Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*; e MNT: micobactérias não tuberculosas.

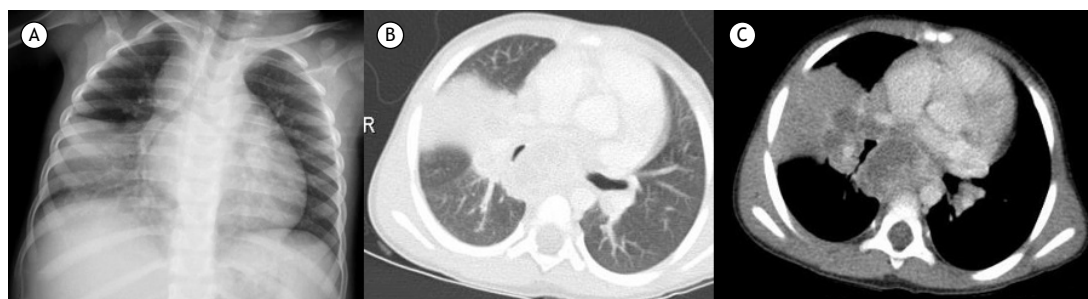


Figura 5. Tuberculose primária numa criança de quatro anos e nove meses de idade. Em A, radiografia exibindo opacidade no terço médio inferior direito associada a alargamento da linha paratraqueal do mesmo lado, compatível com linfonodomegalias. Em B, corte tomográfico registrado em janela de pulmão exibindo opacidade e obstrução extrínseca do brônquio intermediário por linfonodomegalias, determinando a síndrome do lobo médio. Em C, TC em janela de mediastino exibindo linfonodomegalias com densidade heterogênea no hilo direito e mediastino posterior.

curso lento, muitas vezes sem sinais de localização, com emagrecimento, anorexia e eventualmente sudorese, é mais comum em crianças (< 10 anos) do que em crianças/adolescentes (10-18 anos). Em geral, trata-se de tuberculose primária. Tosse persistente e história de contato com adulto com tuberculose são achados clínicos muito valorizados na prática em relação à tuberculose em crianças.^(4,44,45) No entanto, alguns aspectos vêm sendo discutidos. Por exemplo, admite-se que tosse mais prolongada (> 15 dias) seja um achado sugestivo de tuberculose pulmonar na infância. Entretanto, crianças com tosse de poucos dias de duração também podem ter tuberculose pulmonar e passar despercebidas. A história de contato com

pessoa com tuberculose e alguns aspectos radiológicos de tórax, como adenomegalias hilares unilaterais e padrão miliar, são mais comumente encontrados em crianças do que em adolescentes. Crianças, no dia a dia, estão mais próximas dos casos-fonte de tuberculose (em geral adultos) do que adolescentes. Esses últimos têm maior autonomia na sociedade, porém podem ter comportamento rebelde ou contestatório e difícil adesão ao tratamento de tuberculose. A concepção clássica de transmissão de tuberculose vem sendo questionada em estudos que mostram que menos de 30% das crianças que convivem com pacientes com tuberculose no domicílio se infectam. Outro aspecto valorizado no diagnóstico clínico de tuberculose

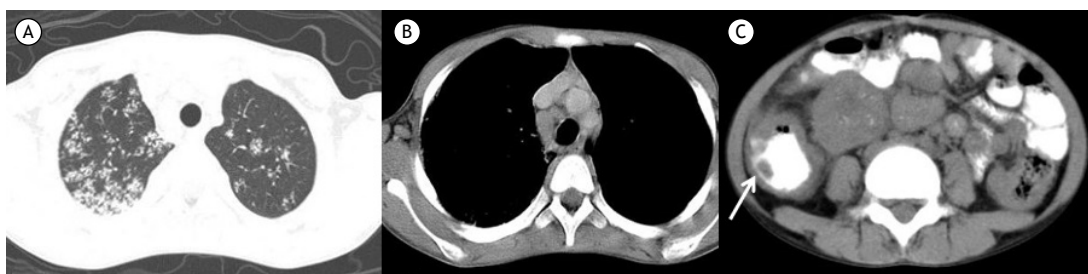


Figura 6. Imagens de TC demonstrando tuberculose disseminada numa criança de nove anos de idade. Em A, nódulos do espaço aéreo com padrão de árvore em brotamento. Em B, linfonodomegalia paratraqueal direita. Em C, espessamento acentuado do ceco (seta).

em crianças é a desnutrição ou a falta de ganho de peso. Estudos discutem a desnutrição como causa ou consequência da tuberculose, dependendo do cenário epidemiológico em questão.⁽⁴²⁾

Adolescentes comumente desenvolvem a tuberculose do tipo adulto. São comuns nessa faixa etária as formas extensas de tuberculose, e mais da metade dos pacientes é bacilífera.^(4,44,46) A diferenciação de achados entre crianças e adolescentes está descrita no Quadro 3.

Em face da relativa complexidade do diagnóstico da tuberculose pulmonar na infância, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde do Brasil adotou, em 2002, um sistema de pontuação para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes (quando resultados do exame bacteriológico ou de teste molecular forem negativos). O sistema prescinde de procedimentos (exame de escarro, lavado gástrico) de coleta de material para exame bacteriológico para estabelecer o diagnóstico. O sistema brasileiro foi um dos poucos validados em crianças infectadas ou não por HIV e teve bom desempenho em estudos de vida real.^(47,48) Ao longo dos anos, houve modificações no sistema de pontuação no que diz respeito à interpretação da prova tuberculínica. A prova tuberculínica indica infecção pelo *M. tuberculosis* se a endureção for ≥ 5 mm, mesmo nos pacientes vacinados com BCG ao nascer. A última versão do sistema está descrita no Quadro 4.⁽⁴⁾

A suspeita de tuberculose pulmonar na criança e no adolescente pode ocorrer em pacientes com pneumonias de evolução lenta, isto é, pneumonias supostamente causadas por germes comuns e tratadas com antimicrobianos sem a melhora esperada. O que chama a atenção muitas vezes é a dissociação clinicoradiológica, isto é, pode haver melhora dos sintomas e persistência ou piora das imagens radiológicas. Em adolescentes, o diagnóstico pode ser buscado pelo exame de escarro empregando-se os métodos bacteriológicos convencionais ou pelos métodos moleculares. No Brasil está padronizado o TRM-TB.^(4,44)

Um estudo com crianças e adolescentes em um hospital terciário mostrou positividade do TRM-TB em 33% das crianças e em 64% dos adolescentes com tuberculose pulmonar, enquanto a cultura foi positiva

em aproximadamente 42% em ambos os grupos. A resistência à rifampicina nos pacientes com tuberculose pulmonar ocorreu em 10% dos pacientes. No entanto, a resistência à rifampicina apenas em pacientes com TRM-TB detectável para tuberculose pulmonar foi de 17%, semelhante à literatura.⁽⁴²⁾ A partir de 2017, a OMS passou a recomendar o uso do Xpert Ultra, teste mais sensível que o anterior, com boa perspectiva de utilização em casos paucibacilíferos, como em crianças e aqueles com HIV/AIDS.⁽⁴⁹⁾

Em pacientes infectados pelo HIV, a apresentação clínica da tuberculose pode variar segundo o grau de imunossupressão do paciente. Há maior frequência de formas extrapulmonares e disseminadas em crianças. A investigação diagnóstica, em geral, obriga o uso de métodos invasivos, como toracocentese e punção líquórica, bem como biópsias de órgãos sólidos, tais como linfonodos e pleura.⁽⁴⁾ Nas crianças infectadas pelo HIV, a suspeita diagnóstica de tuberculose pulmonar pode ser mais complexa pela necessidade de diagnóstico diferencial com algumas doenças pulmonares relacionadas ao HIV, como pneumocistose, outras micoses, pneumonia intersticial linfocítica, além de outras. Além disso, a sensibilidade da prova tuberculínica pode ser afetada pela anergia causada pelo HIV.^(4,48)

DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO LATENTE POR *M. TUBERCULOSIS*

O estado do indivíduo infectado pelo *M. tuberculosis* no período entre o primeiro contato com o bacilo e o desenvolvimento da tuberculose ativa denomina-se infecção latente por tuberculose (ILTb), ou seja, o indivíduo se encontra infectado pelo bacilo da tuberculose, mas sem manifestação da doença ativa.^(4,50)

Até o momento, não existem métodos capazes de medir a prevalência global da ILTB; no entanto, estima-se que 1/4 da população global esteja infectada pelo *M. tuberculosis*.⁽⁵¹⁾ Ser infectado não significa que obrigatoriamente o indivíduo vá adoecer por tuberculose em algum momento de sua vida. Contudo, podemos inferir que esses indivíduos são reservatórios do bacilo, os quais podem ser reativados sob condições que alterem a competência do sistema imunológico, tais como a infecção pelo HIV.⁽⁴⁾ Além disso, o maior risco de adoecimento se concentra nos primeiros 2 anos

Quadro 3. Achados clinicorradiológicos e história de contato em pacientes com tuberculose pulmonar na infância.

		Crianças ^a	Adolescentes ^a
Quadro clínico	Febre persistente		
	Perda de peso (ou falta de ganho de peso)		
	Irritabilidade		
	Tosse persistente		
	Expectoração (às vezes sanguínea)		
Contato	História de contato com tuberculose		
Imagens radiológicas	Gangliopulmonar		
	Opacidade		
	Nódulos		
	Escavações		
	Derrame pleural		
	Padrão miliar		

^aEm cinza: menos frequente; e em azul: mais frequente.

Quadro 4. Diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes com baciloscopia e/ou teste rápido negativos.

Quadro clínico	Quadro radiológico	Contato de adulto com tuberculose	PT	Estado nutricional
Febre ou sintomas como tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese > 2 semanas (15 pontos)	Adenomegalia hilar ou padrão miliar Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado > 2 semanas Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) > 2 semanas evoluindo com piora ou sem melhora com o uso de antibióticos para germes comuns (15 pontos)	Próximo, nos últimos dois anos (10 pontos)	PT entre 5-9 mm (5 pontos) PT ≥ 10 mm (10 pontos)	Desnutrição grave (5 pontos)
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas (0 pontos)	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < 2 semanas (5 pontos)	Ocasional ou negativo (0 pontos)	PT < 5 mm (0 pontos)	Peso ≥ percentil 10 (0 pontos)
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos (10 pontos)	Radiografia normal (5 pontos)			

PT: prova tuberculínica. Interpretação: ≥ 40 pontos (diagnóstico muito provável) → recomenda-se iniciar o tratamento para tuberculose; 30-35 pontos (diagnóstico possível) → orienta-se iniciar tratamento, a critério médico; < 25 pontos (diagnóstico pouco provável) → prosseguir com a investigação da criança/adolescente.

após a primoinfecção, motivo pelo qual os contatos de casos bacilíferos também devem ser incluídos na busca de casos de ILTB.⁽⁵²⁾ Outras condições imunossupressoras ou previamente consideradas de risco devem ser avaliadas no contexto de cada cenário epidemiológico.⁽⁵³⁾

Recentemente, com o advento do uso de medicamentos imunobiológicos, pacientes em uso desses passaram a receber maior atenção quanto ao seu status de ILTB. Nem todos os medicamentos imunobiológicos atualmente utilizados na prática clínica aumentam exponencialmente o risco de reativação de tuberculose em pacientes com a ILTB. Os medicamentos da classe dos inibidores de TNF-α (anticorpos anti-TNF-α e proteínas de ação recombinante com bloqueio da ação

do TNF-α), principalmente utilizados no tratamento de artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, são os maiores responsáveis pelo maior risco da ILTB tornar-se tuberculose ativa.^(54,55) Ainda assim, outros medicamentos imunossupressores, tais como corticoides, metotrexato e leflunomida, não devem ter seu risco negligenciado.⁽⁵⁶⁾

A OMS e o Ministério da Saúde do Brasil apresentam indicações distintas para as condições que determinam quando deve ser realizada a investigação da ILTB (Quadro 5).^(4,53) Até o momento, não existe um exame considerado padrão ouro para o diagnóstico da ILTB, o qual se baseia não somente no resultado de um teste diagnóstico, mas também na exclusão da forma ativa da doença. Os dois métodos atualmente

validados e recomendados na prática clínica são a prova tuberculínica e *interferon gamma release assay* (IGRA, ensaio de liberação de IFN- γ). Ambos são métodos imperfeitos e indiretos, ou seja, avaliam a resposta do indivíduo à exposição a antígenos micobacterianos e não a identificação desse antígeno de forma latente no organismo.⁽⁵⁷⁾ Além disso, não são capazes de prever a evolução ou diferenciar as formas latente e ativa da tuberculose.⁽⁵⁸⁾

A prova tuberculínica é o teste mais antigo e classicamente utilizado.⁽⁵⁹⁾ Seu resultado reflete uma reação de hipersensibilidade do tipo tardia ao antígeno micobacteriano, tendo como ponto de corte padronizado o valor de 5 mm no Brasil.⁽⁴⁾

Os IGRA, assim como a prova tuberculínica, são testes que avaliam a resposta imune mediada por células. No entanto, diferentemente dessa, eles avaliam essa resposta *in vitro* a partir da mensuração de IFN- γ liberado por linfócitos T estimulados por antígenos específicos de *M. tuberculosis*, superando as principais limitações da prova tuberculínica (reação cruzada com a vacinação com BCG e infecção por MNT).⁽⁵³⁾

Atualmente, a prova tuberculínica é o único método disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde para o manejo da ILTB nas unidades de saúde públicas. O IGRA

liberado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária é o QuantiFERON-TB (QFT; QIAGEN, Hilden, Alemanha). Até a publicação do presente consenso, apesar de aprovado pela Comissão Nacional de Incorporações de Tecnologias pelo Sistema Único de Saúde, ele ainda não está disponibilizado na rede pública de saúde, apenas na rede privada, embora tenha sido liberado e recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil para sua utilização na população brasileira.⁽⁴⁾

As vantagens e desvantagens de ambos os métodos são conhecidas e podem ser observadas no Quadro 6. A escolha de qual método utilizar deve levar em consideração a disponibilidade e a acessibilidade aos métodos.^(53,60)

Com base na revisão de literatura e nas recomendações internacionais, conclui-se que:

- A prova tuberculínica e o IGRA podem ser utilizados como métodos para diagnóstico da ILTB, devendo ser excluída a presença de tuberculose ativa antes de ser recomendado o tratamento para a ILTB
- Não existem dados suficientes para recomendar prova tuberculínica ou IGRA como método de primeira linha para o diagnóstico da ILTB
- A prova tuberculínica e o IGRA são incapazes de prever a evolução de ILTB para tuberculose ativa
- A prova tuberculínica e o IGRA não diferenciam ILTB da forma ativa

Quadro 5. Condições com indicação de investigação de infecção latente por tuberculose de acordo com o Ministério da Saúde (MS) do Brasil e a OMS.

Condição	MS Brasil	OMS
Contatos de adultos e crianças com TB pulmonar e laríngea (nos últimos dois anos)	/	/
HIV com LT CD4+ $\geq$ 350 células/mm ³	/	/
Uso de inibidores de TNF- α ou CTC (equivalente a > 15 mg/dia de prednisona por mais de um mês)	/	/
Alterações radiológicas fibróticas sugestivas de sequela de TB	/	Não mencionado
Pré-transplante com provável terapia imunossupressora	/	/
Silicose	/	/
Neoplasia de cabeça e pescoço, linfomas e outras neoplasias hematológicas	/	Não mencionado
Neoplasias em terapia imunossupressora	/	Não mencionado
Insuficiência renal em diálise	/	/
Diabetes mellitus	/	Não indicado
Baixo peso (< 85% do peso ideal)	/	Não indicado
Calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia de tórax	/	Não mencionado
Tabagismo ($\geq$ 1 maço por dia)	/	Não indicado
Profissionais de saúde, pessoas que vivem ou trabalham no sistema prisional ou em instituições de longa permanência	/	/

TB: tuberculose; LT: linfócito T; e CTC: corticoide.

Quadro 6. Vantagens e desvantagens da prova tuberculínica e dos ensaios de liberação de IFN- γ .

Prova tuberculínica	IGRA
Treinamento difícil	Treinamento simples
Retorno para leitura	Única visita para coleta de sangue
Não necessita estrutura laboratorial	Estrutura laboratorial
Baixo custo financeiro	Elevado custo financeiro
Sem resultado “indeterminado”	Possibilidade de resultados indeterminados
Sofre efeito de BCG e MNT	Antígenos específicos do Mtb

IGRA: *interferon gamma release assay* (ensaio de liberação de IFN- γ); Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*; e MNT: micobactérias não tuberculosas.

- O uso de BCG na infância não deve ser determinante na definição do uso da prova tuberculínica, tendo em vista seu efeito limitado na interpretação dos resultados do teste em fases tardias da vida

Independentemente de qual método for utilizado, indivíduos com prova tuberculínica ou IGRA documentados e previamente reatores não devem ser retestados, mesmo diante de uma nova exposição ao *M. tuberculosis*.⁽⁴⁾ Isso porque os resultados de ambos os testes refletem uma resposta do indivíduo à exposição prévia a antígenos micobacterianos e não a identificação desse antígeno. Casos de reversão (resultado positivo

para negativo) de ambos os métodos podem ocorrer como consequência da imunossupressão intrínseca ou medicamentosa em casos de erros de aplicação ou problemas com o teste. No caso dos IGRA, reversões espontâneas podem refletir processos imunológicos dinâmicos, dificuldades na reprodutibilidade do teste ou simplesmente variações de pessoa a pessoa.⁽⁶¹⁾

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores participaram de todas as etapas até a aprovação final deste consenso.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; [updated 2014; cited 2021 Feb 1]. Draft global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015: Report by the Secretariat. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/152555>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: the Ministry; [cited 2021 Feb 1]. Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2020. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas-1-.pdf>
3. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2020 [updated 2020 Oct 15; cited 2021 Feb 1]. Global tuberculosis report 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2021 Feb 1]. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil 2019. [Adobe Acrobat document, 364p.]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf
5. Procópio MJ. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 7th ed. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2014.
6. Kritsky AL, Conde MB, Souza GRM. Tuberculose: do ambulatório a enfermagem. Rio de Janeiro: Atheneu; 2000.
7. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2021 Feb 1]. Global tuberculosis report 2019. [Adobe Acrobat document, 297p.]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>
8. Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology*. 2010;15(3):451-458. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01723.x>
9. Imran D, Hill PC, McKnight J, van Crevel R; Tuberculous Meningitis International Research Consortium. Establishing the cascade of care for patients with tuberculous meningitis. *Wellcome Open Res*. 2019;4:177. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15515.2>
10. Lee KY. Comparison of pyogenic spondylitis and tuberculous spondylitis. *Asian Spine J*. 2014;8(2):216-223. <https://doi.org/10.4184/asj.2014.8.2.216>
11. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 1):1376-1395. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.4.16141>
12. Méndez-Samperio P. Diagnosis of Tuberculosis in HIV Co-infected Individuals: Current Status, Challenges and Opportunities for the Future. *Scand J Immunol*. 2017;86(2):76-82. <https://doi.org/10.1111/sji.12567>
13. Sotgiu G, Migliori GB. Pulmonary Tuberculosis. In: Palange P, Rohde G, editors. *ERS Handbook of Respiratory Medicine*. 3rd ed. Lausanne: ERS; 2019.
14. Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):111-115. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw778>
15. Conde MB, Soares SL, Mello FC, Rezende VM, Almeida LL, Reingold AL, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2238-2240. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.2003125>
16. Jacomelli M, Silva PR, Rodrigues AJ, Demarzo SE, Seicento M, Figueiredo VR. Bronchoscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear microscopy results. *J Bras Pneumol*. 2012;38(2):167-173. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132012000200004>
17. McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2002;57(12):1010-1014. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.12.1010>
18. Frieden T, editor. *Toman's tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring: questions and answers*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
19. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL, et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):723-725. <https://doi.org/10.1164/rccm.2111019>
20. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2017 [cited 2021 Feb 1]. WHO Meeting Report of a Technical Expert Consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. [Adobe Acrobat document, 11p.]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254792/WHO-HTM-TB-2017.04-eng.pdf?sequence=1>
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde [homepage on the Internet]; Brasília: o Ministério; [updated 2019 Oct 31; cited 2021 Feb 1]. Ofício Circular no. 7/2019/CGDR/DCCI/SVS/MS 2019. Atualização das recomendações sobre o diagnóstico laboratorial da tuberculose. [Adobe Acrobat document, 9p.]. Available from: <http://www.funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2020/03/TUBERCULOSE-OFCIO-CIRCULAR-7-2019-MS-SVS-NOVA-ORIENTAÇÃO-PARA-CULTURA-E-TS-APOS-KIT-ULTRA.pdf>
22. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2018 [cited 2021 Feb 1]. WHO policy statement: molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis. Available from: https://www.who.int/tb/laboratory/line_probe_assays/en/
23. Nathavitharana RR, Cudahy PG, Schumacher SG, Steingart KR, Pai M, Denkinger CM. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601075. <https://doi.org/10.1183/13993003.01075-2016>
24. Sanchez A, Gerhardt G, Natal S, Capone D, Espinola A, Costa W, et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis and comparative evaluation of screening strategies in a Brazilian prison. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(6):633-639.
25. Barreto AMW, Sant'Anna CC, Campos CED, Branco CAC, Capone D, et al. Diagnóstico da tuberculose. In: Procópio MJ, editor. *Controle da Tuberculose: uma Proposta de Integração Ensino-serviço*. 7th Ed. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2014. p. 145-229.

26. Capone D, Capone RB, Souza RLP. Diagnóstico por imagem da tuberculose. *Pulmão RJ*. 2010;21(1):36-40.
27. Capone D. Radiologia na Tuberculose. In: Conde M, Fitterman J, Lima M, editors. *Tuberculose*. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan; 2011, p. 231-42.
28. Sant'Anna CC. Diagnóstico da tuberculose na infância e na adolescência. *Pulmão RJ*. 2012;21(1):60-64.
29. Capone RB, Capone D, Mafort T, Mogami R, Rodrigues RS, Menna Barreto M, et al. Tomographic Aspects of Advanced Active Pulmonary Tuberculosis and Evaluation of Sequelae following Treatment. *Pulm Med*. 2017;2017:9876768. <https://doi.org/10.1155/2017/9876768>
30. Capone D, Lopes AJ. *Tuberculose*. In: Müller CIS, Müller NL, editors. 2d ed. *Tórax. Série Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem*. São Paulo: Elsevier; 2016, p. 279-300.
31. Hatipoğlu ON, Osma E, Manisali M, Uçan ES, Balci P, Akkoğlu A, et al. High resolution computed tomographic findings in pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 1996;51(4):397-402. <https://doi.org/10.1136/thx.51.4.397>
32. Lee KS. Pulmonary tuberculosis. In: Müller NL, Silva CI, editors. *Imaging of the Chest*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008, p. 322-341.
33. Lee KS, Hwang JW, Chung MP, Kim H, Kwon OJ. Utility of CT in the evaluation of pulmonary tuberculosis in patients without AIDS. *Chest*. 1996;110(4):977-984. <https://doi.org/10.1378/chest.110.4.977>
34. Yuan MK, Chang CY, Tsai PH, Lee YM, Huang JW, Chang SC. Comparative chest computed tomography findings of non-tuberculous mycobacterial lung diseases and pulmonary tuberculosis in patients with acid fast bacilli smear-positive sputum. *BMC Pulm Med*. 2014;14:65. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-65>
35. Antonangelo L, Vargas FS, Seiscento M, Bombarda S, Teixeira L, Sales RK. Clinical and laboratory parameters in the differential diagnosis of pleural effusion secondary to tuberculosis or cancer. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(5):585-590. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322007000500009>
36. Gautam H, Agrawal SK, Verma SK, Singh UB. Cervical tuberculous lymphadenitis: Clinical profile and diagnostic modalities. *Int J Mycobacteriol*. 2018;7(3):212-216. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_99_18
37. Lyon SM, Rossman MD. Pulmonary Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1):10.1128/microbiolspec.TNMI7-0032-2016. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0032-2016>
38. Hill MK, Sanders CV. Cutaneous Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1):10.1128/microbiolspec.TNMI7-0010-2016. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0010-2016>
39. Djaharuddin I, Hatta M, Tabri NA, Muis E, Safridi S, Primaguna MR. Intestinal tuberculosis: Case series of three patients. *Respir Med Case Rep*. 2019;29:100942. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2019.100942>
40. Debi U, Ravisankar V, Prasad KK, Sinha SK, Sharma AK. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14831-14840. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14831>
41. Shen Y, Yu G, Zhong F, Kong X. Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for bone and joint tuberculosis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221427>
42. Aurilio RB, Luiz RR, Land MGP, Cardoso CAA, Kritski AL, Sant'Anna CC. The clinical and molecular diagnosis of childhood and adolescent pulmonary tuberculosis in referral centers. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20200205. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0205-2020>
43. Tahan TT, Gabardo BMA, Rossoni AMO. Tuberculosis in childhood and adolescence: a view from different perspectives. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96 Suppl 1:99-110. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.11.002>
44. Carvalho ACC, Cardoso CAA, Martire TM, Migliori GB, Sant'Anna CC. Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):134-144. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000461>
45. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: WHO; 2006.
46. Sant'Anna CC, Schmidt CM, March Mde F, Pereira SM, Barreto ML. Radiologic findings of pulmonary tuberculosis in adolescents. *Braz J Infect Dis*. 2011;15(1):40-44. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702011000100008>
47. Sant'Anna CC, Orfalais CT, March Mde F, Conde MB. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(4):463-465.
48. Pedrozo C, Sant'Anna C, de Fátima March M, Lucena S. Clinical scoring system for paediatric tuberculosis in HIV-infected and non-infected children in Rio de Janeiro. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(3):413-415.
49. Ssengooba W, Iragena JD, Nakiyingi L, Mujumbi S, Wobudeya E, Mboizi R, et al. Accuracy of Xpert Ultra in Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis among Children in Uganda: a Substudy from the SHINE Trial. *J Clin Microbiol*. 2020;58(9):e00410-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00410-20>
50. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Ravigliione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127-2135. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1405427>
51. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Weisse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900655. <https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>
52. Reichler MR, Khan A, Yuan Y, Chen B, McAuley J, Mangura B, et al. Duration of Exposure Among Close Contacts of Patients With Infectious Tuberculosis and Risk of Latent Tuberculosis Infection. *Clin Infect Dis*. 2020;71(7):1627-1634. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1044>
53. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2018 [cited 2021 Feb 1]. Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. [Adobe Acrobat document, 78p.]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf>
54. Xie X, Li F, Chen JW, Wang J. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- α biological therapy: from bench to bedside. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47(4):268-274. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.03.005>
55. Anton C, Machado FD, Ramirez JMA, Bernardi RM, Palominos PE, Brenol CV, et al. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *J Bras Pneumol*. 2019;45(2):e20190023. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190023>
56. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Rheum*. 2009;61(3):300-304. <https://doi.org/10.1002/art.24476>
57. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):200. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2301-4>
58. Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):e1-e33. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw694>
59. Pahal P, Sharma S. PPD Skin Test. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 4, 2021.
60. Pai M, Denkiner CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, Metcalfe JZ, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):3-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00034-13>
61. Zwerling A, Benedetti A, Cojocariu M, McIntosh F, Pietrangelo F, Behr MA, et al. Repeat IGRA testing in Canadian health workers: conversions or unexplained variability? *PLoS One*. 2013;8(1):e54748. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054748>



Tuberculose e COVID-19, o novo dueto maldito: quais as diferenças entre Brasil e Europa?

Denise Rossato Silva¹, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello²,
Lia D'Ambrosio³, Rosella Centis⁴, Margareth Pretti Dalcolmo⁵,
Giovanni Battista Migliori^{3,4}

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Instituto de Doenças do Tórax, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS, Tradate, Italia.
4. Blizard Institute, Queen Mary University of London, London, United Kingdom.
5. Centro de Referência Hélio Fraga, Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz – Rio de Janeiro, Brasil.

Recebido: 2 fevereiro 2021.

Aprovado: 3 fevereiro 2021.

RESUMO

Em 1º de abril de 2020, a COVID-19 ultrapassou a tuberculose em número de óbitos por dia no mundo. A associação da tuberculose com a COVID-19 apresenta grande potencial de morbidade e mortalidade. Além disso, a pandemia de COVID-19 tem tido um impacto significativo no diagnóstico e tratamento da tuberculose. Neste artigo de revisão, abordamos tuberculose e COVID-19 concomitantes, com particular atenção às diferenças entre Brasil e Europa. Além disso, discutimos as prioridades em atendimento clínico, saúde pública e pesquisa.

Descritores: Tuberculose; Infecções por coronavírus; Betacoronavirus; Coronavírus.

INTRODUÇÃO

A tuberculose se tornou a principal causa de morte por doenças infecciosas no mundo em 2015, quando ultrapassou a infecção pelo HIV.⁽¹⁾ No entanto, em 1º de abril de 2020, a COVID-19 ultrapassou a tuberculose em termos do número de óbitos por dia.⁽²⁾

Desde o início da pandemia de COVID-19, têm sido notificados casos de tuberculose e COVID-19 concomitantes.^(3,4) A associação apresenta grande potencial de morbidade e mortalidade. Além disso, a pandemia de COVID-19 tem tido um impacto significativo no diagnóstico e tratamento da tuberculose. A redução da demanda para o diagnóstico e tratamento da tuberculose pode ter reflexo nas futuras taxas de incidência e mortalidade.⁽⁵⁾

Neste artigo de revisão, abordamos tuberculose e COVID-19 concomitantes, com particular atenção às diferenças entre Brasil e Europa. Além disso, discutimos as prioridades em atendimento clínico, saúde pública e pesquisa.

INTERAÇÕES ENTRE A TUBERCULOSE E A COVID-19

Um artigo de revisão publicado em 2021⁽⁶⁾ resumiu o que se sabe sobre as interações entre a tuberculose e a COVID-19. A revisão subdividiu o tema em epidemiologia, apresentação clínica, prognóstico, mortalidade e impacto nos serviços de saúde.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA TUBERCULOSE E COVID-19 CONCOMITANTES

O primeiro aspecto óbvio da apresentação clínica da tuberculose e COVID-19 concomitantes é que a maioria dos pacientes com COVID-19 relata sinais e sintomas que correspondem em grande parte aos da tuberculose, tornando difícil o diagnóstico diferencial.⁽⁶⁻⁸⁾

Desde a publicação do primeiro estudo de coorte de pacientes com tuberculose e COVID-19,⁽⁹⁾ não está claro se e até que ponto a COVID-19 pode aumentar o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa em pacientes anteriormente infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Tal mecanismo foi determinante quando a infecção pelo HIV impulsionou a epidemia de tuberculose. Os dados preliminares não apóiam essa hipótese para a infecção pelo SARS-CoV-2, embora a questão permaneça aberta.⁽⁷⁾

PROGNÓSTICO E MORTALIDADE

O real efeito da COVID-19 como fator de risco adicional para mortalidade por tuberculose (e vice-versa) ainda não foi claramente estabelecido em diferentes contextos.⁽⁴⁾ A principal dificuldade é “limpar” a interação entre as duas doenças que formam esse “dueto maldito” do efeito da idade e, especialmente, das comorbidades (que, por sua vez, tendem a aumentar com a idade), bem como dos determinantes sociais, como a pobreza e a desnutrição.^(6,10) Da mesma forma, o efeito da COVID-19

Endereço para correspondência:

Denise Rossato Silva. Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2050, Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 9647-0343. Email: denise.rossato@terra.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

na probabilidade de alcançar um desfecho satisfatório ainda não foi adequadamente descrito.⁽⁷⁾

PREVENÇÃO

Tanto o *Mycobacterium tuberculosis* quanto o SARS-CoV-2 são transmitidos por via aérea, embora o SARS-CoV-2 seja muito mais infeccioso. Em tese, as medidas clássicas de controle de infecção,⁽¹¹⁻¹³⁾ incluindo uso de equipamentos de proteção individual, controle ambiental e medidas administrativas, seriam efetivas. As medidas de distanciamento físico usam conceitos do controle da infecção tuberculosa, adaptando-os ao contexto da pandemia e à alta transmissibilidade do SARS-CoV-2.⁽¹⁴⁾

Outra importante área de discussão atualmente diz respeito ao papel das vacinas. No que tange à tuberculose, ainda contamos com uma vacina antiga com efetividade apenas relativa/parcial (a vacina BCG), enquanto novas vacinas desenvolvidas rapidamente contra o SARS-CoV-2 já estão sendo usadas hoje. O potencial efeito protetor da vacina BCG contra a COVID-19 ainda é controverso.⁽¹⁵⁾

MANEJO CLÍNICO

Evidências preliminares sugerem que há uma necessidade específica de oferta de oxigênio e ventilação invasiva ou não invasiva em pacientes com tuberculose e COVID-19,^(6,14) o que complica ainda mais o manejo desses pacientes. As sucessivas ondas de COVID-19 têm sobrecarregado de forma distinta as UTIs dos países afetados, e os quadros tradicionalmente envolvidos no manejo clínico da tuberculose (pneumologistas e especialistas em doenças infecciosas) parecem desempenhar um papel central na resposta de primeira linha à pandemia de COVID-19.^(6,16,17)

SEQUELAS DA TUBERCULOSE: AVALIAÇÃO E REABILITAÇÃO

A reabilitação de indivíduos com sequelas de tuberculose é uma área importante que vem despertando cada vez mais interesse ao longo do tempo.⁽¹⁸⁻²³⁾ Após o término do tratamento antituberculose, os pacientes muitas vezes sofrem de uma variedade de problemas de saúde, incluindo dificuldade para praticar exercícios físicos ou mesmo realizar atividades da vida diária, resultando na deterioração da qualidade de vida.⁽²⁴⁾ Uma parcela desses pacientes pode se beneficiar da reabilitação pulmonar, como demonstrado recentemente.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ O cerne do problema é como avaliar pacientes que terminam o tratamento antituberculose usando ferramentas simples e baratas, como espirometria, oximetria e teste de caminhada de seis minutos, para identificar candidatos à reabilitação pulmonar.⁽²⁵⁾ A qualidade de vida também pode ser avaliada com questionários simples.⁽²⁴⁻²⁶⁾ Como a COVID-19 pode aumentar o número de sequelas, é de extrema importância avaliar os pacientes com tuberculose e

COVID-19, bem como determinar a necessidade de reabilitação pulmonar.⁽²³⁾

IMPACTO NOS SERVIÇOS DE SAÚDE E NAS ATIVIDADES DE PESQUISA

O impacto da associação da tuberculose com a COVID-19 nos serviços de saúde e nas atividades de pesquisa já foi claramente destacado em diversos estudos, embora ainda não se saiba o real impacto econômico total.⁽²⁷⁻³⁵⁾ Um estudo recente da *Global Tuberculosis Network*⁽³⁵⁾ indicou claramente que a taxa de diagnóstico de tuberculose ativa e latente diminuiu durante a pandemia de COVID-19 em muitos países, e isso pode ter sérias consequências para a incidência e a mortalidade por tuberculose no futuro. Um estudo interessante abordou recentemente aspectos da questão no Brasil.⁽³⁶⁾ Os autores demonstraram que o número acumulado de novos casos de tuberculose no estado da Bahia foi 26,4% menor no período de janeiro a julho de 2020 do que no mesmo período de 2019.⁽³⁶⁾

TUBERCULOSE NO BRASIL E NA EUROPA

No Brasil, foram diagnosticados 73.864 casos de tuberculose em 2019 (35,0 casos/100.000 habitantes). Em 2018, foram notificados 4.490 óbitos relacionados à tuberculose no país (2,2 óbitos/100.000 habitantes). Desde 2010, a taxa de mortalidade por tuberculose permanece estável (2,2-2,3 óbitos/100.000 habitantes). As taxas de cura dos novos casos de tuberculose pulmonar, dos casos de retratamento da tuberculose pulmonar e dos casos de tuberculose resistente à rifampicina/multirresistente (TBMR) foram de 71,9%, 51,9% e 55,7%, respectivamente. Em geral, há tendência de melhora nas taxas de cura de novos casos de tuberculose.⁽³⁷⁾

Na Região das Américas da OMS, o aumento gradual na incidência de tuberculose foi atribuído à tendência de aumento observada no Brasil. Embora tenha sido observada uma tendência consistente de redução entre 2010 e 2016, a taxa de incidência de tuberculose no país aumentou em 2017 e 2018 em comparação ao período anterior.^(37,38)

Em 2018, foram notificados 52.862 casos de tuberculose em 30 países da União Europeia e do Espaço Econômico Europeu. O relatório conjunto do *European Centre for Disease Prevention and Control* e da OMS⁽³⁹⁾ mostrou uma redução de 4% na taxa total relatada nos últimos cinco anos nesses países. De todos os casos de tuberculose notificados, 40.625 (76,9%) eram recém-diagnosticados e 35,0% eram de origem estrangeira. Em 999 casos (3,7%), foi detectada TBMR (por meio de teste de sensibilidade a medicamentos). Desses, 808 foram submetidos a teste de sensibilidade a medicamentos de segunda linha, sendo detectada tuberculose extensivamente resistente em 19,6%. A taxa de casos notificados de TBMR diminuiu de 0,3/100.000 habitantes no período 2014-2016 para 0,2/100.000 habitantes em 2017 e permaneceu inalterada em 2018. Entre todos os

casos notificados de tuberculose, o desfecho foi cura em 67,6% e óbito em 6,9%, contra 49,9% e 15,7%, respectivamente, entre os casos notificados de TBMR.⁽³⁹⁾

Na Região Europeia da OMS, a queda média anual na taxa de incidência de tuberculose entre 2014 e 2018 foi de 5,1%. A Região Europeia da OMS quase atingiu o marco de 2020 da Estratégia *End TB* (ou seja, reduzir a taxa de incidência de tuberculose em 20% em 2020 em relação a essa taxa em 2015), com a redução de 19% na taxa de incidência de tuberculose, e está a caminho de atingir o marco de 2020 para mortalidade por tuberculose (redução de 31%). Embora tenha havido progresso na redução do número de casos de tuberculose e da taxa de mortalidade, as taxas de sucesso do tratamento na região ainda estão abaixo das metas regionais e globais.⁽³⁸⁾

COVID-19 NO BRASIL E NA EUROPA

A incidência de infecção pelo SARS-CoV-2 e o número de óbitos por COVID-19 entre janeiro de 2020 e janeiro de 2021 são mostrados nas Figuras 1 e 2, respectivamente, para o Brasil e para cinco grandes países europeus (França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido). A primeira onda foi mais pronunciada no Brasil do que nesses países europeus (Figura 1). No Brasil e no Reino Unido, os picos de novas infecções foram maiores entre o final de 2020 e o início de 2021. A situação é semelhante em termos de mortalidade, com o Reino Unido relatando o maior pico. Com exceção da Alemanha, foram observados

dois picos no número de óbitos em todos os países, sendo esses picos mais prolongados no Brasil (Figura 2). Os padrões epidemiológicos descritos nos diversos países resultam de características específicas da pandemia, da resposta dos serviços de saúde e das medidas preventivas adotadas.⁽⁴⁰⁾ A Figura 3 resume as informações disponíveis, por Região da OMS.

PRIORIDADES PARA O MANEJO CLÍNICO

O diagnóstico da tuberculose durante a pandemia de COVID-19 requer alta suspeição clínica, pois as duas doenças têm características semelhantes, como febre e sintomas respiratórios. Além disso, a tuberculose e a COVID-19 podem se apresentar simultaneamente, como demonstrado anteriormente no primeiro estudo de coorte de pacientes com tuberculose e COVID-19.⁽⁹⁾ Muitas vezes, a investigação realizada para o diagnóstico da COVID-19, como TC de tórax, detecta uma infecção tuberculosa preexistente não diagnosticada.⁽³⁾

Em cenários de alta carga de tuberculose, deve-se sempre considerar a possibilidade de diagnóstico concomitante de tuberculose e COVID-19 para garantir o manejo adequado de ambas as doenças.⁽⁴¹⁾ Foi sugerido que o desenvolvimento de algoritmos para o manejo da associação tuberculose/COVID-19 possa melhorar os desfechos.⁽⁴²⁾

Alguns dos medicamentos usados no tratamento da COVID-19 (como hidroxicloroquina, remdesivir, dexametasona e anticoagulantes) podem interferir no tratamento da tuberculose. Embora o uso de

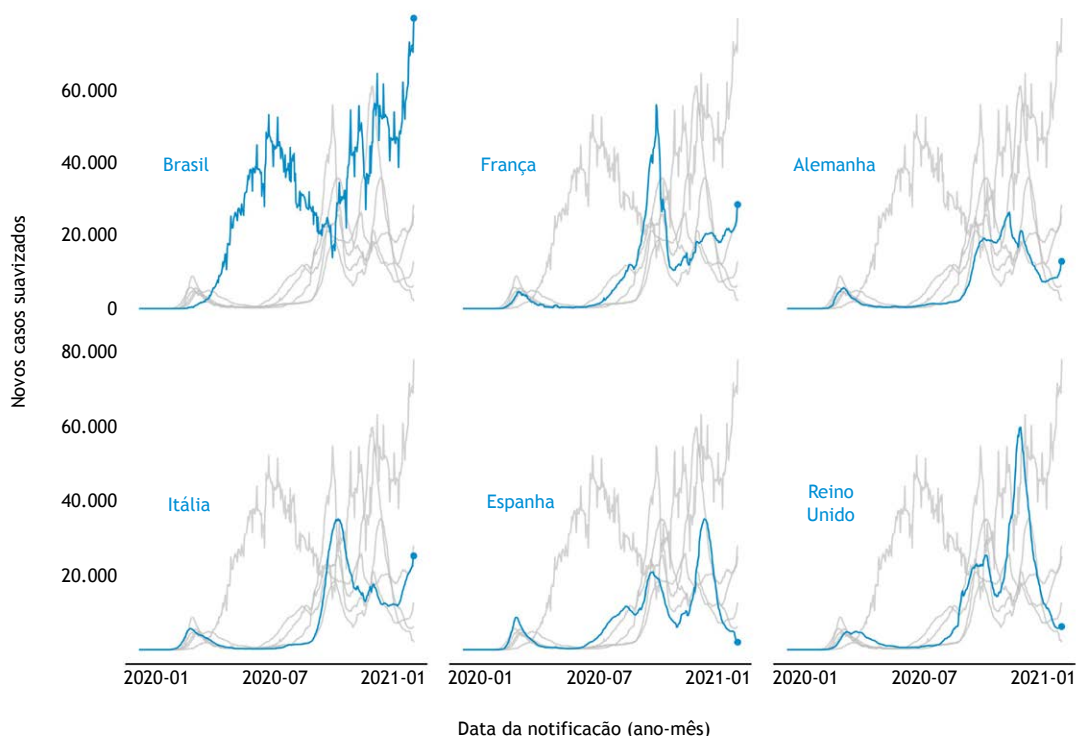


Figura 1. Número de novos casos de COVID-19 em seis países entre janeiro de 2020 e janeiro de 2021. Fonte: *COVID Intel database*; dados obtidos em 15/03/2021.

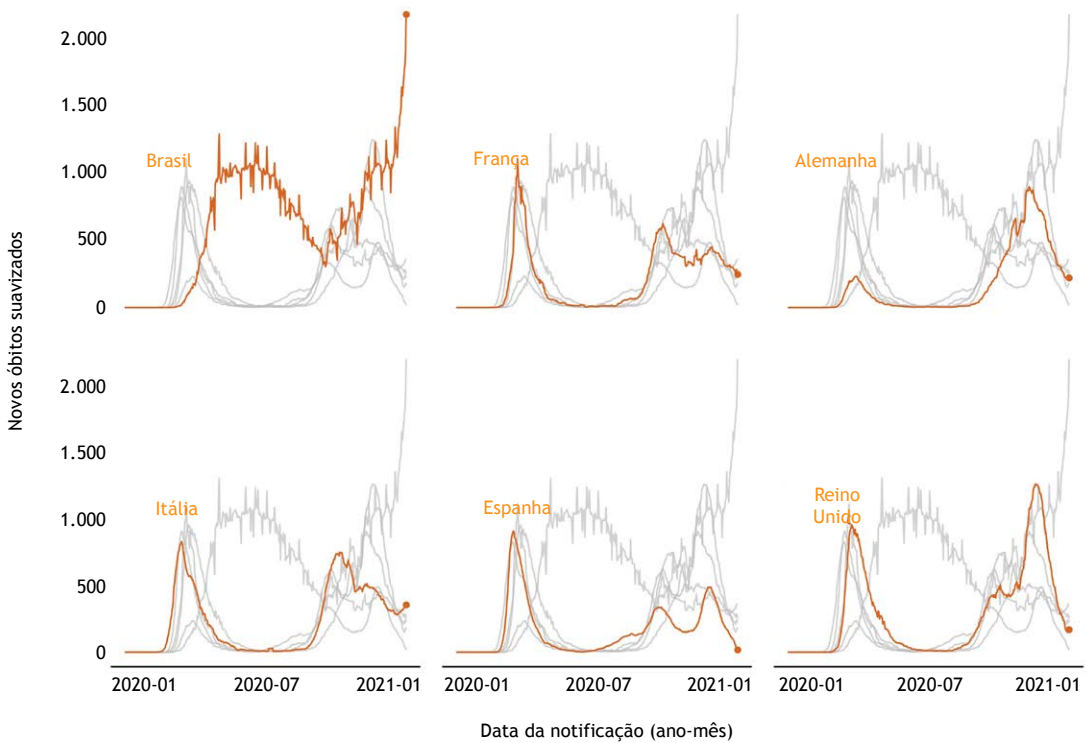
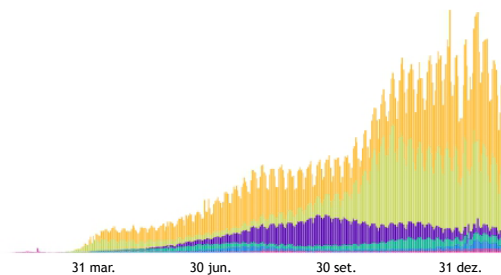


Figura 2. Número de novos óbitos em seis países entre janeiro de 2020 e janeiro de 2021. Fonte: *COVID Intel database*; dados obtidos em 15/03/2021.

(A) Situação por Região da OMS - número total de casos confirmados

Situation by WHO Region

Américas	45.603,447
Europa	34.220,453
Sudeste Asiático	12.882,712
Mediterrâneo Oriental	5.690,953
África	2.570,474
Pacífico Ocidental	1.430,729

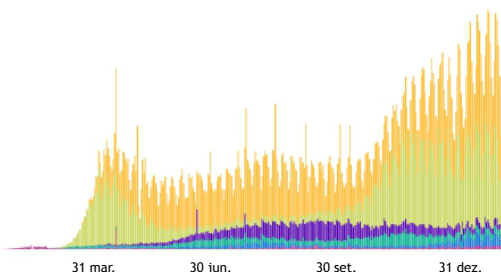


31 de janeiro de 2021	
292.260	Américas
131.037	Europa
30.190	Sudeste Asiático
21.336	Mediterrâneo Oriental
15.054	África
12.119	Pacífico Ocidental

(B) Situação por Região da OMS - número total de óbitos

Situation by WHO Region

Américas	1.054,010
Europa	743.026
Sudeste Asiático	198.123
Mediterrâneo Oriental	134.572
África	62.504
Pacífico Ocidental	24.757



31 de janeiro de 2021	
7.298	Américas
2.955	Europa
374	Sudeste Asiático
698	Mediterrâneo Oriental
466	África
198	Pacífico Ocidental

Figura 3. Número total de casos (em A) e número total de óbitos (em B), por Região da OMS, do início da pandemia de COVID-19 até 31 de janeiro de 2021. Fonte: Organização Mundial da Saúde. <https://covid19.who.int/>

corticosteroides por curtos períodos seja indicado em algumas situações em pacientes com COVID-19, o uso prolongado para o tratamento de pneumonia em organização pós-COVID-19 pode resultar em reativação da tuberculose. Além disso, as doses de tuberculostáticos que possuem potencial hepatotóxico ou nefrotóxico devem ser ajustadas nos casos de pacientes com COVID-19 grave que apresentam alterações na função hepática e renal.^(42,43) Também é importante lembrar que a COVID-19 pode levar a sequelas, como fibrose pulmonar, que pode reduzir a penetração dos tuberculostáticos nos pulmões, contribuindo assim para desfechos ruins, especialmente em pacientes com TBMR.⁽⁴²⁾

Pacientes com tuberculose e COVID-19 podem apresentar maior risco de desfechos negativos e óbito do que pacientes somente com COVID-19.^(3,4,44,45) Um estudo mostrou que o risco de óbito foi 2,17 vezes maior nos pacientes com tuberculose e COVID-19 do que nos pacientes somente com COVID-19.⁽⁴⁴⁾ Portanto, a detecção precoce da associação é importante para o manejo adequado de ambas as doenças. Além disso, o isolamento adequado dos pacientes com tuberculose, minimizando assim sua exposição ao SARS-CoV-2, pode evitar a coinfeção.⁽⁴⁶⁾ Foi demonstrado que pacientes com tuberculose e COVID-19 têm 25% menos chance de se recuperar da COVID-19.⁽⁴⁴⁾ Além disso, pacientes com sequelas pulmonares causadas pela COVID-19 podem apresentar maior risco de desenvolver tuberculose no futuro.⁽⁴²⁾

A COVID-19 também pode ter um impacto negativo na infecção tuberculosa latente (ITBL). A desregulação imunológica causada pela COVID-19 pode afetar o diagnóstico e o manejo da ITBL.⁽⁴⁷⁾ Nesse sentido, muitas questões permanecem abertas. Não se sabe, por exemplo, se é necessário realizar a triagem dos pacientes com COVID-19 grave por meio do teste tuberculínico/ensaio de liberação de IFN- γ antes da

prescrição de medicamentos imunossupressores e, em caso de resultado positivo no teste tuberculínico/ensaio de liberação de IFN- γ , se os medicamentos imunossupressores atualmente em uso devem ser suspensos. Também são necessários mais estudos para entender o papel do SARS-CoV-2 na progressão da ITBL para tuberculose ativa e para planejar o acompanhamento pós-COVID-19 desses pacientes.⁽³⁾ O Quadro 1 resume as prioridades para o manejo clínico.

PRIORIDADES PARA A GESTÃO DA SAÚDE PÚBLICA

Tendo em vista que a tuberculose é um dos principais problemas de saúde pública no Brasil e que a COVID-19 é uma emergência sanitária com um crescente número de casos em nosso país, precisamos identificar estratégias para o melhor manejo dessas duas doenças infecciosas do trato respiratório em nosso país.

O controle da COVID-19 se baseia nas mesmas estratégias que as de controle da tuberculose: detecção precoce de casos infecciosos, prevenção de infecção e rastreamento de contatos.⁽⁴⁸⁾ Portanto, por meio da adaptação e integração dos programas de controle existentes, podemos reduzir a disseminação da COVID-19 e melhorar o controle da tuberculose.^(48,49) No entanto, para atingir esse objetivo, algumas prioridades devem ser abordadas.

Com relação ao atendimento dos pacientes, os médicos e enfermeiros devem ser treinados para diagnosticar e controlar a COVID-19.⁽⁴⁸⁾ Pacientes com sintomas respiratórios podem ser testados para ambos os patógenos, dependendo da apresentação clínica. Além disso, pode-se realizar triagem de infecção por *M. tuberculosis* e SARS-CoV-2 em contatos próximos para controlar a disseminação da doença.⁽⁵⁰⁾

O programa de controle da tuberculose pode compartilhar sua rede de laboratórios para apoiar o

Quadro 1. Prioridades para o manejo clínico.

- Alta suspeição clínica para o diagnóstico da tuberculose em razão da semelhança dos sintomas com os da COVID-19.
- Em cenários de alta carga de tuberculose, deve-se sempre considerar a possibilidade de diagnóstico concomitante de tuberculose e COVID-19.
- O desenvolvimento de algoritmos para o manejo da associação tuberculose/COVID-19 pode melhorar os desfechos.
- As doses dos tuberculostáticos com potencial hepatotóxico ou nefrotóxico devem ser ajustadas em pacientes com COVID-19 grave que apresentam alterações na função hepática e renal.
- Lembrar que o uso prolongado de corticosteroides para tratamento de pneumonia em organização pós-COVID-19 pode resultar em reativação da tuberculose.
- Lembrar que a COVID-19 pode levar a sequelas, como fibrose pulmonar, que pode reduzir a penetração dos tuberculostáticos nos pulmões, contribuindo para desfechos ruins, bem como para o desenvolvimento de tuberculose multirresistente.
- Pacientes com tuberculose e COVID-19 podem apresentar maior risco de desfechos negativos e óbito do que pacientes somente com COVID-19. Portanto, a detecção precoce da associação é importante para o manejo adequado de ambas as doenças.
- O isolamento adequado dos pacientes com tuberculose, minimizando assim sua exposição ao SARS-CoV-2, pode evitar a coinfeção.
- Lembrar que pacientes com sequelas pulmonares causadas pela COVID-19 podem apresentar maior risco de desenvolver tuberculose no futuro.
- O diagnóstico e o manejo da infecção tuberculosa latente podem ser afetados pela desregulação imunológica causada pela COVID-19.

diagnóstico da COVID-19 de forma eficiente se cabines de segurança microbiológica se tornarem amplamente disponíveis em nosso país. Além disso, a implementação de testes moleculares automatizados, como o ensaio Xpert Xpress SARS-CoV-2 (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA), pode ser uma alternativa para nossos laboratórios, pois o ensaio Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid) já foi

incorporado para o diagnóstico da tuberculose e ambos os testes usam o mesmo equipamento.

A comunidade também tem um papel importante a desempenhar, e a educação de toda a comunidade sobre práticas comportamentais, como o uso de máscaras, pode ser reforçada para reduzir a transmissão do *M. tuberculosis* e do SARS-CoV-2.^(48,50)

Quadro 2. Principais questões de pesquisa sobre COVID-19 e tuberculose, por área de estudo.

Área de estudo	Questões de pesquisa
Exposição humana e imunologia	Quando e onde surgiu a COVID-19? Quais são as principais consequências imunológicas da exposição ao <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e ao SARS-CoV-2?
Epidemiologia	Qual é o real impacto da COVID-19 na epidemiologia de tuberculose e vice-versa? Até que ponto o SARS-CoV-2 pode fazer com que a tuberculose latente evolua para tuberculose ativa?
Transmissão	Qual é a relevância da transmissão da COVID-19 por meio de superfícies contaminadas, por via fecal-oral e por aerossóis versus gotículas? Qual é a relevância da transmissão por indivíduos assintomáticos? Quais são as implicações para a prevenção da transmissão?
Sinais e sintomas	Quais são os sinais e sintomas que possivelmente apoiam o diagnóstico diferencial inicial entre as duas doenças?
Comorbidades	Qual é o papel das diferentes comorbidades na incidência e mortalidade das duas doenças separadamente e quando estão associadas?
Vacina	Qual é a real efetividade e impacto epidemiológico do programa de vacinação contra a COVID-19 iniciado recentemente? E a vacinação de grupos específicos, como idosos e imunodeprimidos? A vacina BCG protege contra a COVID-19?
Outras medidas preventivas	Quais medidas de prevenção são mais efetivas (lavagem das mãos, uso de equipamentos de proteção individual, distanciamento físico, outras medidas de mitigação como toques de recolher e bloqueios, etc.) nos diferentes cenários epidemiológicos da COVID-19?
Diagnóstico rápido	Qual é a viabilidade, importância e potencial impacto do diagnóstico rápido associado?
Tratamento	Qual tratamento é efetivo contra a COVID-19? Os corticosteroides são necessários? Há alguma interação medicamentosa a ser monitorada especificamente? Qual é a importância da oferta de oxigênio suplementar ou ventilação invasiva/não invasiva, e quando devem ser iniciadas? Os desfechos do tratamento são diferentes em pacientes com a associação tuberculose/COVID-19? Qual é a necessidade de reabilitação pulmonar após a tuberculose ou a COVID-19? A reabilitação pulmonar é efetiva?
Definição de caso	Qual é a definição final de caso e quais são os critérios associados para a classificação da COVID-19, que ainda estão sujeitos a atualizações?
Estigma	Quais são os estigmas associados às duas doenças, e o que pode ser feito para evitá-los?
Desenvolvimento de políticas	O que aprendemos em termos de desenvolvimento de políticas, comunicação de riscos, implementação rápida de políticas de viagens, restrições de quarentena, etc., um ano após o início da pandemia de COVID-19?
Mobilização de recursos	A rápida, mas às vezes caótica, mobilização de recursos experimentada durante a pandemia de COVID-19 pode ser usada para preparar planos racionais e abrangentes de prevenção/controle de epidemias? Essa mobilização de recursos também pode incluir benefícios para a prevenção da tuberculose?
Impacto econômico	Qual é o custo geral da pandemia de COVID-19 para a economia global? Até que ponto a epidemia de COVID-19 criará uma carga econômica adicional que terá impacto na epidemia de tuberculose no futuro?
Estresse nos sistemas de saúde	Qual é o real estresse imposto pelas duas doenças aos sistemas de saúde atualmente e no futuro próximo?
Disponibilidade de dados	Como podemos melhorar os dados de vigilância para a tomada de decisões baseada em evidências?

A integração da tuberculose no sistema de mapeamento geoespacial estabelecido para a notificação de casos de COVID-19 pode ser útil para melhorar o rastreamento de casos de tuberculose e seus contatos.⁽⁵⁰⁾ Além disso, a COVID-19 tem exigido o uso de ferramentas virtuais para o manejo domiciliar de casos. Essas ferramentas podem ajudar a aumentar a adesão ao tratamento da tuberculose e devem ser incorporadas aos programas de controle da tuberculose. Por fim, o apoio econômico fornecido durante a pandemia de COVID-19 deve continuar para os pacientes com tuberculose, priorizando aqueles que vivem na pobreza.⁽⁵⁰⁾

PRIORIDADES PARA PESQUISA

Embora muito tenha sido escrito sobre o tema tuberculose e COVID-19, a quantidade de evidências na literatura ainda é modesta. Um estudo internacional foi recentemente iniciado com o objetivo de descrever as interações entre as duas doenças usando uma grande coorte individual (mais de 600 pacientes) em aproximadamente 40 países de todos os continentes.⁽⁷⁾

Conforme resumido no Quadro 2, importantes questões de pesquisa podem ser derivadas dos estudos disponíveis.^(4-7,9,11,15,42,44-46,49,51,52) Essas questões estão relacionadas às seguintes áreas principais de interesse: exposição humana e imunologia; epidemiologia; transmissão; sinais e sintomas; comorbidades;

vacinas e outras medidas preventivas; diagnóstico rápido; tratamento; definição de caso; estigma; desenvolvimento de políticas; mobilização de recursos; impacto econômico; estresse nos sistemas de saúde; e disponibilidade de dados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este artigo de revisão descreve características específicas da tuberculose e da COVID-19 de acordo com o que se sabe no Brasil e na Europa até o momento. Como a pandemia de COVID-19 ainda está em andamento, é preciso saber mais para maximizar o impacto das novas descobertas e a implementação das melhores práticas.

AGRADECIMENTOS

O artigo de revisão faz parte das atividades científicas da *Global Tuberculosis Network*, organizada pela *World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders*.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DRS e GBM: concepção e planejamento do estudo; redação e revisão das versões preliminares e final; e aprovação da versão final. FCQM, LD, RC e MPD: redação e revisão das versões preliminares e final; e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization, c2015; [cited 2021 Jan 2]. Global tuberculosis report 2015. [Adobe Acrobat document, 204p.]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/191102/9789241565059_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Johns Hopkins University of Medicine [homepage on the Internet]. Baltimore (MD): the University; c2021 [cited 2021 Jan 1]. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE). Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, Blanc FX, Borisov S, Alffenaar JW, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001398. <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>
- Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, García-García JM, Goletti D, Gualano G, et al. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology*. 2020;26(4):233-240. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.002>
- Migliori GB, Thong PM, Akkerman O, Alffenaar JW, Álvarez-Navascués F, Assao-Neino MM, et al. Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services, January-April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(11):2709-2712. <https://doi.org/10.3201/eid2611.203163>
- Visca D, Ong CWM, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Chen B, et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*. 2021;27(2):151-165. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012>
- TB and COVID-19 co-infection: rationale and aims of a global study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(1):78-80. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0786>
- Gupta N, Ish P, Gupta A, Malhotra N, Caminero JA, Singla R, et al. A profile of a retrospective cohort of 22 patients with COVID-19 and active/treated tuberculosis. *Eur Respir J*. 2020;56(5):2003408. <https://doi.org/10.1183/13993003.03408-2020>
- Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, Blanc FX, Borisov S, Alffenaar JW, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001398. <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>
- Duarte R, Aguiar A, Pinto M, Furtado I, Tiberi S, Lönnroth K, et al. Different disease, same challenges: Social determinants of tuberculosis and COVID-19 [published online ahead of print, 2021 Feb 19]. *Pulmonology*. 2021;S2531-0437(21)00048-9. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.02.002>
- Migliori GB, Nardell E, Yedilbayev A, D'Ambrosio L, Centis R, Tadolini M, et al. Reducing tuberculosis transmission: a consensus document from the World Health Organization Regional Office for Europe. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1900391. <https://doi.org/10.1183/13993003.00391-2019>
- Leung CC, Cheng KK, Lam TH, Migliori GB. Mask wearing to complement social distancing and save lives during COVID-19. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(6):556-558. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0244>
- Esposito S, Principi N, Leung CC, Migliori GB. Universal use of face masks for success against COVID-19: evidence and implications for prevention policies. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2001260. <https://doi.org/10.1183/13993003.01260-2020>
- Abu-Raya B, Migliori GB, O'Ryan M, Edwards K, Torres A, Alffenaar JW, et al. Coronavirus Disease-19: An Interim Evidence Synthesis of the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid). *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:572485. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.572485>
- Ong CWM, Migliori GB, Raviglione M, MacGregor-Skinner G, Sotgiu G, Alffenaar JW, et al. Epidemic and pandemic viral infections: impact on tuberculosis and the lung: A consensus by the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid), Global Tuberculosis Network (GTN), and members of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for Mycobacterial Infections (ESGMYC). *Eur Respir J*. 2020;56(4):2001727. <https://doi.org/10.1183/13993003.01727-2020>
- Migliori GB, Thong PM, Akkerman O, Alffenaar JW, Álvarez-Navascués F, Assao-Neino MM, et al. Worldwide Effects of

- Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services, January-April 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(11):2709-2712. <https://doi.org/10.3201/eid2611.203163>
17. Migliori GB, Visca D, van den Boom M, Tiberi S, Silva DR, Centis R, et al. Tuberculosis, COVID-19 and hospital admission: Consensus on pros and cons based on a review of the evidence [published online ahead of print, 2021 Jan 28]. *Pulmonology.* 2021;S2531-0437(21)00036-2. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.016>
 18. Visca D, Zampogna E, Sotgiu G, Centis R, Saderi L, D'Ambrosio L, et al. Pulmonary rehabilitation is effective in patients with tuberculosis sequelae. *Eur Respir J.* 2019;53(3):1802184. <https://doi.org/10.1183/13993003.02184-2018>
 19. Visca D, Centis R, Munoz-Torrico M, Pontali E. Post-tuberculosis sequelae: the need to look beyond treatment outcome. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(8):761-762. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0488>
 20. Visca D, Centis R, D'Ambrosio L, Munoz-Torrico M, Chakaya JM, Tiberi S, et al. The need for pulmonary rehabilitation following tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(7):720-722. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0030>
 21. Muñoz-Torrico M, Cid-Juárez S, Gochicoa-Rangel L, Torre-Bouscolet L, Salazar-Lezama MA, Villarreal-Velarde H, et al. Functional impact of sequelae in drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(7):700-705. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0809>
 22. Belli S, Balbi B, Prince I, Cattaneo D, Masocco F, Zaccaria S, et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation. *Eur Respir J.* 2020;56(4):2002096. <https://doi.org/10.1183/13993003.02096-2020>
 23. Zampogna E, Migliori GB, Centis R, Cherubino F, Facchetti C, Feci D, et al. Functional impairment during post-acute COVID-19 phase: Preliminary finding in 56 patients [published online ahead of print, 2021 Jan 6]. *Pulmonology.* 2021;S2531-0437(20)30268-3. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.008>
 24. Visca D, Tiberi S, Pontali E, Spanevello A, Migliori GB. Tuberculosis in the time of COVID-19: quality of life and digital innovation. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2001998. <https://doi.org/10.1183/13993003.01998-2020>
 25. Visca D, D'Ambrosio L, Centis R, Pontali E, Tiberi S MG. Post-tuberculosis disease: a new topic for investigation? Why it matters. *Int J Tuberc Lung Dis.* Forthcoming 2021.
 26. Schultink MP, Kerstjens HAM, ter Beek L, Zondag H, Brijan R de LW, et al. The impact of tuberculosis treatment on hospitalized patients' well-being using WHO-5 questionnaire. *Int J Tuberc Lung Dis.* Forthcoming 2021.
 27. Fatima R, Yaqoob A. In Reply: How TB and COVID-19 compare: an opportunity to integrate both control programmes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(11):1227-1228. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0571>
 28. Zhou S, Van Staden C, Toska E. Resource reprioritisation amid competing health risks for TB and COVID-19. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(11):1215-1216. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0566>
 29. Kadota JL, Reza TF, Nalugwa T, Kityamuvesi A, Nanyunja G, Kiwanuka N, et al. Impact of shelter-in-place on TB case notifications and mortality during the COVID-19 pandemic. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(11):1212-1214. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0626>
 30. van der Walt M, Keddy KH. How COVID-19 can instruct TB research: ensuring the safety of researchers exposed to infectious disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(9):978-980. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0454>
 31. Echeverría G, Espinoza W, de Waard JH. How TB and COVID-19 compare: an opportunity to integrate both control programmes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(9):971-974. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0417>
 32. Meneguim AC, Rebello L, Das M, Ravi S, Mathur T, Mankar S, et al. Adapting TB services during the COVID-19 pandemic in Mumbai, India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(10):1119-1121. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0537>
 33. Shahriarirad R, Fallahi MJ. TB and the COVID-19 pandemic: brothers in arms against lung health. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(10):1126-1127. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0449>
 34. Adewole OO. Impact of COVID-19 on TB care: experiences of a treatment centre in Nigeria. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(9):981-982. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0418>
 35. Wilson FA, Miller TL, Stimpson JP. COVID-19 and TB control in immigrant communities. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(9):975-977. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0456>
 36. de Souza CDF, Coutinho HS, Costa MM, Magalhães MAFM, Carmo RF. Impact of COVID-19 on TB diagnosis in Northeastern Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(11):1220-1222. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0661>
 37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério [updated 2020 Mar; cited 2021 Jan 1]. Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2020 [Adobe Acrobat document, 40p.]. Available from: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas-1-.pdf>
 38. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 2020 Oct 15 cited 2021 Jan 01]. Global tuberculosis report 2020. [Adobe Acrobat document, 297p.]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240013131>
 39. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [homepage on the Internet]. Solna, Sweden: ECDC; c2020 [cited 2021 Jan 1]. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2020 (2018 data). [Adobe Acrobat document, 200p.]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TB-Surveillance-report_24March2020.pdf
 40. Abu-Raya B, Migliori GB, O'Ryan M, Edwards K, Torres A, Alffenaar JW, et al. Coronavirus Disease-19: An Interim Evidence Synthesis of the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (Waidid). *Front Med.* 2020; 7:572485. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.572485>
 41. Yadav S, Rawal G. The case of pulmonary tuberculosis with COVID-19 in an Indian male: a first of its type case ever reported from South Asia. *Pan Afr Med J.* 2020;36:374. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.374.24260>
 42. Tamuzi JL, Ayele BT, Shumba CS, Adetokunboh OO, Uwimana-Nicol J, Haile ZT, et al. Implications of COVID-19 in high burden countries for HIV/TB: A systematic review of evidence. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):744. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05450-4>
 43. National Institutes of Health (NIH) [homepage on the Internet]. Bethesda: NIH; [cited 2021 Jan 1]. COVID-19 Treatment Guidelines. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 44. Sy KTL, Haw NJL, Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. *Infect Dis (Lond).* 2020;52(12):902-907. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1806353>
 45. Boule A, Davies MA, Hussey H, Ismail M, Morden E, Vundle Z, et al. Risk factors for COVID-19 death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa [published online ahead of print, 2020 Aug 29]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1198. <https://doi.org/10.1101/2020.07.02.20145185>
 46. Pinheiro DO, Pessoa MSL, Lima CFC, Holanda JLB. Tuberculosis and coronavirus disease 2019 coinfection. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53:e20200671. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0671-2020>
 47. Torre A, Aliberti S, Castellotti PF, Cirillo DM, Grisolia A, Mangioni D, et al. Preliminary observations on IGRA testing for TB infection in patients with severe COVID-19 eligible for immunosuppressive therapy. *Respir Med.* 2020;175:106204. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106204>
 48. Echeverría G, Espinoza W, de Waard JH. How TB and COVID-19 compare: an opportunity to integrate both control programmes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(9):971-974. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0417>
 49. Moran A, Mphahlele M, Mvusi L, Dlamini C, Ahmedov S, AlMossawi HJ, et al. Learning from tuberculosis: COVID-19 highlights the need for more robust infection control policy. *J Glob Health.* 2020;10(2):020328. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.020328>
 50. Loveday M, Cox H, Evans D, Furin J, Ndjeka N, Osman M, et al. Opportunities from a new disease for an old threat: Extending COVID-19 efforts to address tuberculosis in South Africa. *S Afr Med J.* 2020;110(12):1160-1167. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2020.v110i12.15126>
 51. Dara M, Sotgiu G, Reichler MR, Chiang CY, Chee CBE, Migliori GB. New diseases and old threats: lessons from tuberculosis for the COVID-19 response. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(5):544-545. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0151>
 52. Alagna R, Besozzi G, Codecasa LR, Gori A, Migliori GB, Raviglione M, et al. Celebrating World Tuberculosis Day at the time of COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;55(4):2000650. <https://doi.org/10.1183/13993003.00650-2020>



Associação do valor do limiar do ciclo do teste Xpert MTB/RIF com a baciloscopia de escarro em pacientes com tuberculose pulmonar

Gabriela Carpin Pagano¹, Giovana Rodrigues Pereira^{1,2},
Karen Gomes D'Ávila³, Luciana Rott Monaiar³, Denise Rossato Silva^{1,3,4}

AO EDITOR,

Em 2010, a OMS endossou o uso do teste Xpert MTB/RIF (Cepheid; Sunnyvale, CA, EUA) em países com alta carga de tuberculose, considerando-o uma tecnologia capaz de revolucionar o diagnóstico da doença.⁽¹⁾ Os resultados do teste são gerados automaticamente e relatados como *Mycobacterium tuberculosis* não detectado ou detectado e, nesse caso, se é sensível ou resistente à rifampicina. O teste também fornece o valor de *cycle threshold* (CT, limiar de ciclo), que reflete o número de ciclos de PCR necessários para detectar *M. tuberculosis*. Cada ciclo representa aproximadamente 50% menos material do que o anterior, proporcionando assim um resultado semiquantitativo da carga bacilar, sendo que valores de CT mais elevados refletem menor carga bacilar.⁽²⁾

Considerando a recomendação atual da OMS de substituir a baciloscopia de escarro pelo Xpert MTB/RIF como um teste diagnóstico inicial para tuberculose (embora a baciloscopia ainda seja realizada em algumas localidades), visto que a cultura leva várias semanas para fornecer resultados, o CT do teste Xpert MTB/RIF pode ser a única maneira de avaliar a carga bacilar.⁽³⁻⁶⁾ O presente estudo teve como objetivo avaliar a associação do valor de CT do teste Xpert MTB/RIF com a baciloscopia do escarro e avaliar o desempenho diagnóstico do CT do Xpert MTB/RIF.

Foi realizado um estudo transversal, com coleta de dados prospectiva, em um ambulatório de tuberculose de um posto de saúde na cidade de Alvorada (RS), que teve uma incidência da doença de 84,4 casos/100.000 habitantes entre 2017 e 2019.⁽⁷⁾ O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, localizado na cidade de Porto Alegre (protocolo no. 160063).

Pacientes maiores de 18 anos com sintomas respiratórios sugestivos de tuberculose pulmonar e que puderam coletar escarro foram convidados a participar. Pacientes que não conseguiram coletar escarro e aqueles com tuberculose extrapulmonar foram excluídos. A tuberculose pulmonar foi diagnosticada de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Tuberculose.⁽⁸⁾

Os seguintes dados foram coletados: dados demográficos, tabagismo, abuso de álcool, sintomas e comorbidades. As radiografias de tórax foram classificadas como típicas de tuberculose ou compatíveis com tuberculose.⁽⁹⁾ Os esfregaços de escarro foram corados pela técnica de

coloração de Ziehl-Neelsen para detecção de BAAR, e a cultura foi realizada pelo método de Ogawa-Kudoh.⁽⁸⁾ O teste Xpert MTB/RIF foi realizado de acordo com as instruções do fabricante.⁽²⁾

A análise dos dados foi realizada com os programas IBM SPSS Statistics, versão 18.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA) e MedCalc, versão 16.4.3 (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica). Com base nos resultados da baciloscopia (positiva ou negativa), calcularam-se sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo com os respectivos IC95% do CT do Xpert MTB/RIF. Da mesma forma, construímos curvas ROC para determinar o melhor ponto de corte. Para o cálculo do tamanho amostral, considerou-se que a sensibilidade do CT do Xpert MTB/RIF foi de 85% em um estudo prévio.⁽⁴⁾ Assim, utilizando-se IC95% e um poder de 80%, pelo menos 100 pacientes deveriam ser incluídos.

Durante o período do estudo, 407 pacientes realizaram o teste Xpert MTB/RIF; desses, 150 tiveram o resultado Xpert MTB/RIF positivo e foram incluídos no estudo. Na Tabela 1 estão descritas as características dos pacientes. Observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre a média do CT dos pacientes com baciloscopia de escarro positiva e a daqueles com baciloscopia negativa ($17,8 \pm 4,8$ e $22,3 \pm 6,7$, respectivamente; $p = 0,002$). A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo do CT do Xpert (ponto de corte do CT: 22,7) foram de 83,6% (IC95%: 75,8-89,7), 60,7% (IC95%: 40,6-78,5), 90,3% (IC95%: 85,3-93,7) e 45,9% (IC95%: 34,0-58,3), respectivamente. A área sob a curva ROC para o ponto de corte de 22,7 foi de 0,70 (IC95%: 0,62-0,77; $p = 0,002$).

Poucos estudos⁽⁴⁻⁶⁾ avaliaram o ponto de corte do CT como medida da carga bacilar. Os pontos de corte mais estudados foram 28^(5,6) e 31,8.⁽⁴⁾ Hanrahan et al.⁽⁶⁾ demonstraram que o ponto de corte do CT de 28 teve bom valor preditivo para positividade do escarro, com sensibilidade de 89,9% e especificidade de 67,0%. Em outro estudo,⁽⁵⁾ os autores mostraram que valores menores de CT estavam associados com HIV negativo e baixo IMC e utilizaram o ponto de corte de 28 também, relatando sensibilidade de 95% e especificidade de 54,1%. No presente estudo, identificamos como melhor ponto de corte o valor do CT de 22,7, menor do que os pontos de corte da maioria dos estudos. Entretanto, a decisão do melhor ponto de corte do CT difere de acordo com o

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

2. Laboratório Municipal de Alvorada, Alvorada (RS) Brasil.

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

4. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Tabela 1. Características dos participantes do estudo.

Características	(N = 150)
Características demográficas	
Idade, anos	40,9 ± 15,3
Sexo masculino	108 (72,0)
Etnia branca	102 (68,0)
Tabagismo ativo	84 (56,0)
Abuso de álcool	31 (20,7)
Sintomas	
Tosse	145 (96,7)
Emagrecimento	112 (74,7)
Dispneia	62 (41,3)
Febre	72 (48,0)
Sudorese noturna	97 (64,7)
Hemoptise	13 (8,7)
HIV positivo	31 (20,7)
Diabetes	18 (12,0)
Padrões radiológicos	
Típico de tuberculose	103 (68,7)
Compatível com tuberculose	47 (31,3)
Baciloscopia positiva	122 (81,3)
Limiar do ciclo, Xpert MTB/RIF	18,7 ± 5,5
Ccpositi(detected)	

*Dados apresentados como média ± dp ou n (%).

contexto e com os objetivos do exame. Com o intuito de detectar o maior número possível de pacientes com baciloscopia positiva, valores maiores de CT devem ser escolhidos. Já no contexto de recursos limitados, pacientes com valores menores de CT devem ser priorizados para o isolamento respiratório.⁽⁴⁾

Em uma meta-análise,⁽⁴⁾ foi demonstrado que os pontos de corte de 27,7 e 31,8 apresentaram sensibilidade de 85% e 95%, respectivamente, assim como especificidade de 67% e 35%, para amostras com

baciloscopia positiva. Entretanto, os autores concluíram que a moderada acurácia diagnóstica dos valores do CT comparada com a da baciloscopia, assim como necessidades diferentes em contextos com prevalência variável de baciloscopia positiva, pode impedir o uso de valores do CT como substitutos da baciloscopia em todos os contextos.

Uma das limitações do presente estudo foi o fato de que os pacientes foram recrutados em um único ambulatório de tuberculose. No entanto, acreditamos que os resultados sejam aplicáveis a contextos semelhantes. Além disso, não avaliamos se os valores de CT podem prever a infecciosidade e transmissão, embora já tenha sido demonstrado que a baciloscopia positiva é por si só uma medida imperfeita para infecciosidade, com evidência de transmissão de casos negativos de baciloscopia, porém com cultura positiva.⁽¹⁰⁾ Apesar dessas limitações, pelo que sabemos, este é o primeiro estudo no Brasil a avaliar a acurácia do CT como substituto da baciloscopia de escarro.

Em conclusão, os valores do CT do Xpert MTB/RIF estão associados com os resultados da baciloscopia de escarro, e os valores de CT são menores em pacientes com baciloscopia positiva. O ponto de corte do valor do CT de 22,7 mostrou um bom valor preditivo para positividade da baciloscopia de escarro.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

GCP: design do estudo, metodologia, investigação, análise formal e redação do rascunho original; GRP, KGD e LRM: metodologia, investigação, redação, revisão e edição; e DRS: design do estudo, metodologia, investigação, análise formal e redação do rascunho original.

APOIO FINANCEIRO

Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) [homepage on the Internet]. Brasília: Anvisa; c2020 [cited 2020 Jun 2]. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) no. 16 Available from: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=412399&_101_type=document
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2011 [cited 2020 Jun 2]. Automated Real-time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid and Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF System—Policy Statement [Adobe Acrobat document, 36p.]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44586/9789241501545_eng.pdf;jsessionid=726C522135C4C5E1DE0E87F9739C5F2D?sequence=1
- Lange B, Khan P, Kalmambetova G, Al-Darraj HA, Alland D, Antonenka U, et al. Diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/RIF cycle threshold level to predict smear positivity: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(5):493-502. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0702>
- Beynon F, Theron G, Respeito D, Mambuque E, Saavedra B, Bulo H, et al. Correlation of Xpert MTB/RIF with measures to assess Mycobacterium tuberculosis bacillary burden in high HIV burden areas of Southern Africa. *Sci Rep*. 2018;8(1):5201. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23066-2>
- Hanrahan CF, Theron G, Bassett J, Dheda K, Scott L, Stevens W, et al. Xpert MTB/RIF as a measure of sputum bacillary burden. Variation by HIV status and immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(11):1426-1434. <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2140OC>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2020 [updated 2020 Mar; cited 2020 Jun 2]. Boletim Epidemiológico: Tuberculose 2020 [Adobe Acrobat document, 40p.]. Available from: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas-1.pdf>
- Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-1048. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001000011>
- Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Apr;161(4 Pt 1):1376-95. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.161.4.16141>
- Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli [published correction appears in *Lancet* 1999 May 15;353(9165):1714]. *Lancet*. 1999;353(9151):444-449. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03406-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03406-0)



Combate à tuberculose: de 1993 a 2035 durante a era da COVID-19

Ethel Leonor Maciel^{1,2}, Pedro Eduardo Almeida da Silva^{1,3}

AO EDITOR,

Desde a declaração da tuberculose como “emergência global” em 1993 e a reunião de alto nível da Assembleia Geral das Nações Unidas sobre tuberculose em setembro de 2018,⁽¹⁾ reconhecemos que houve progresso. No entanto, esse progresso é tímido diante do desafio posto aos líderes mundiais, particularmente a meta de eliminar a tuberculose como problema de saúde pública até 2030 para que sejam alcançados os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável propostos pelas Nações Unidas.⁽¹⁾ É necessário um enorme esforço para acabar com a epidemia de tuberculose em todos os países até 2035 conforme descrito na *End TB Strategy* (Estratégia para Acabar com a TB) da OMS, que visa reduzir a mortalidade da tuberculose em 95%, a incidência da tuberculose em 90% e os custos catastróficos em 100%.⁽²⁾ A tuberculose ainda é uma causa séria de doença e morte em todo o mundo, especialmente em países em desenvolvimento. O ano de 2020 foi o primeiro marco estabelecido pela OMS para acabar com a tuberculose até 2030, mas também foi o ano em que a COVID-19 foi declarada uma pandemia, tornando 2021 um ano crucial para a eliminação da tuberculose.

Como a epidemia de tuberculose no Brasil é grave, é necessária uma abordagem multisetorial para controlá-la. A Rede Brasileira de Pesquisas em Tuberculose (REDE-TB)⁽³⁾ foi inaugurada em 2001 e tem servido de modelo para outros países desde então. A REDE-TB tem desempenhado um papel significativo no controle da tuberculose no Brasil, principalmente na última década, contribuindo para a inclusão da pesquisa e inovação na pauta do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. A REDE-TB mudou o cenário da pesquisa no Brasil na última década, com um número significativo de novos estudos e colaborações que resultaram na Agenda Nacional de Pesquisa em Tuberculose, de 2015, em resposta à *End TB Strategy* da OMS.⁽⁴⁻⁶⁾ A REDE-TB atualmente faz parte da Rede de Pesquisa em Tuberculose do Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul (BRICS TB Research Network), com um pesquisador representante do Brasil.

O Brasil não atingiu o marco de 2020 estabelecido pela OMS para erradicar a tuberculose até 2030 e, nesse ritmo,

provavelmente não atingirá as metas de 2030 e 2035. Infelizmente, em um momento em que é necessária a intensificação das pesquisas, o Brasil está enfrentando uma redução drástica do apoio financeiro do governo federal à pesquisa básica. É preciso reconhecer que a carga da tuberculose no Brasil contribui para a alta carga da doença no mundo. Além disso, os serviços de saúde no Brasil foram afetados pela pandemia de COVID-19, principalmente os serviços de tuberculose. As medidas tomadas em resposta à pandemia de COVID-19 terão consequências profundas. Hogan et al.⁽⁷⁾ constataram que a interrupção dos serviços de tuberculose durante a pandemia de COVID-19 poderia aumentar o número de mortes por tuberculose em até 20% em cinco anos, possivelmente em virtude da diminuição do diagnóstico e tratamento oportuno de novos casos.

No Brasil, muitos dos profissionais de saúde envolvidos na assistência à saúde de pacientes com tuberculose foram designados para cuidar de pacientes com COVID-19, o que teve um grande impacto negativo na assistência à saúde de pacientes com tuberculose. Em consequência do impacto negativo da pandemia de COVID-19 nos serviços de tuberculose, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose diminuiu a investigação de tuberculose latente em adultos e adolescentes assintomáticos em contato com indivíduos com tuberculose ativa, o que pode levar a atrasos no diagnóstico e tratamento de novos casos.⁽⁸⁾

Outro desafio apresentado pela pandemia de COVID-19 é o aumento da pobreza no Brasil, que terá um impacto negativo no indicador “custos catastróficos decorrentes da tuberculose”. A atual recessão econômica pode ter um impacto significativo na capacidade financeira das famílias em virtude da redução da renda e do aumento do desemprego, sendo necessários o acompanhamento próximo e ações eficazes para combater a pobreza.⁽¹⁾

Os cenários aqui descritos exigirão um esforço conjunto do governo, da academia e da sociedade em geral. É necessário melhorar os testes, o tratamento, a prevenção e a pesquisa da tuberculose. Para isso, são necessários um investimento maciço e comprometido em pesquisa e a transferência imediata do conhecimento para a sociedade.

REFERÊNCIAS

1. United Nations [homepage on the Internet]. New York City: United Nations; [updated 2018 Oct 10; cited 2021 Feb 12]. Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the fight against tuberculosis. Available from: http://www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/73/3
2. Lönnroth K, Raviglione M. The WHO's new End TB Strategy in the post-2015 era of the Sustainable Development Goals. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016;110(3):148-150. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trv108>
1. Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Carreiros (RN) Brasil.

3. Kritski A, Ruffino-Netto A, Trajman A, Villa TCS, Hadad DJ, Maciel EL, et al. Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose-REDE TB. *Inst Hig Med Trop*. 2016;15:S35-S44.
4. Kritski A, Barreira D, Junqueira-Kipnis AP, Moraes MO, Campos MM, Degraive WM, et al. Brazilian Response to Global End TB Strategy: The National Tuberculosis Research Agenda. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(1):135-145. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0330-2015>
5. Kritski AL, Villa TS, Trajman A, Lapa E, Silva JR, Medronho RA, Ruffino-Netto A. Two decades of research on tuberculosis in Brazil: state of the art of scientific publications [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica*. 2007 Sep;41 Suppl 1:9-14. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102007000800003>
6. Kritski A, Dalcolmo MP, Mello FCQ, Carvalho ACC, Silva DR, Oliveira MM, et al. The role of the Brazilian Tuberculosis Research Network in national and international efforts to eliminate tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):77-81. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000435>
7. Hogan AB, Jewell BL, Sherrard-Smith E, Vesga JF, Watson OJ, et al. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study [published correction appears in *Lancet Glob Health*. 2021 Jan;9(1):e23]. *Lancet Glob Health*. 2020;8(9):e1132-e1141. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30288-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30288-6)
8. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Condições Crônicas e Doenças Sexualmente Transmissíveis [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; [cited 2021 Feb 15]. Ofício circular n. 5/2020/CGDR/DCCI/SVS/MS. Orientações sobre as ações de manejo e controle da tuberculose durante a epidemia do COVID-19. *Diário Oficial da União*, 2020 Mar 26. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/oficio-circular-no-52020cgdrdccisvms>



Doença pulmonar e o sistema nervoso autônomo: um novo mecanismo fisiopatológico para a síndrome de Lady Windermere

Sandra Jungblut Schuh¹, Claudia Fontoura Dias¹,
Gabriela Jungblut Schuh², Gisela Unis¹

AO EDITOR,

A síndrome de Lady Windermere (SLW) é o epônimo que designa uma forma bronquiolocêntrica nodular de doença pulmonar que é causada por micobactérias não tuberculosas (MNT) e que ocorre predominantemente em mulheres idosas brancas altas e magras sem doença pulmonar prévia. Os achados tomográficos da SLW incluem nódulos centrolobulares, opacidades do tipo árvore em brotamento e bronquiectasias. As lesões ocorrem predominantemente no lobo médio e na língua (Figura 1). Embora o complexo *Mycobacterium avium* seja o agente causador mais comum, outras espécies podem causar a SLW. A doença geralmente tem evolução crônica e comportamento indolente e é caracterizada por um aumento progressivo das lesões. Certas características clínicas e laboratoriais são mais comuns em pacientes com SLW do que na população geral: escoliose, *pectus excavatum*, prolapso da válvula mitral, síndrome de hiper mobilidade articular benigna e mutações genéticas (relacionadas à fibrose cística, função ciliar, doenças do tecido conjuntivo e função imunológica). Foram também relatadas alterações endócrinas (redução de estrogênio, leptina e desidroepiandrosterona, bem como aumento de adiponectina e cortisol, por exemplo). A maioria dos pacientes com SLW não é fumante, e a doença também pode afetar homens, embora com frequência muito menor. A média de idade no momento do diagnóstico geralmente é maior em homens que em mulheres. O comprometimento da depuração brônquica faz parte do processo fisiopatológico. A SLW é multifatorial: envolve fatores genéticos e ambientais, assim como fatores relacionados ao envelhecimento.

Propomos aqui um mecanismo fisiopatológico para a SLW baseado no conhecimento da fisiologia e fisiopatologia do sistema nervoso autônomo, no processo de envelhecimento e na menopausa. Sugerimos que alterações da mecânica respiratória e disfunção autonômica participam do processo patológico; a SLW ocorre predominantemente em mulheres em virtude de diferenças autonômicas específicas do sexo, além dos efeitos do envelhecimento e da menopausa. Uma redução relativa da atividade parassimpática, alterações da elasticidade do pulmão e da parede torácica e uma redução da força muscular respiratória podem predispor à colonização e doença por MNT. Alterações autonômicas podem reduzir a produção de muco e modificar suas características viscoelásticas, comprometendo a função da musculatura lisa das vias aéreas e o reflexo de tosse. A vagotomia inibe significativamente ou suprime o reflexo de

tosse. A atropina e o bloqueio vagal reduzem a secreção basal das glândulas submucosas traqueobrônquicas. A atropina inalatória retarda o transporte mucociliar, o que sugere que o tônus vagal influencia a secreção, a depuração das secreções traqueobrônquicas ou ambas. O sistema nervoso parassimpático também atua por meio da regulação local da inflamação e imunidade pulmonar.

A desnervação gera hipersensibilidade aos estímulos, que pode ser atribuída, pelo menos parcialmente, a um aumento do número de receptores na membrana pós-sináptica. A metacolina atua nos receptores muscarínicos. Em um estudo no qual foram comparados pacientes com asma submetidos ao teste de broncoprovocação com metacolina, os idosos apresentaram maior redução da CVF e menor percepção de broncoconstrição do que os mais jovens.⁽¹⁾ Em um estudo com pacientes com DPOC submetidos ao teste de broncoprovocação com metacolina, a prevalência de hiper-reatividade das vias aéreas foi maior em mulheres que em homens.⁽²⁾ Esses achados podem ser atribuídos, pelo menos parcialmente, à disfunção autonômica. Fatores sistêmicos e locais estão relacionados com desnervação e com infecções em indivíduos submetidos a transplante de pulmão. Em indivíduos submetidos a transplante de órgão sólido, a infecção por MNT é mais comum naqueles submetidos a transplante de pulmão.

As diferenças entre homens e mulheres quanto ao equilíbrio autonômico estão relacionadas com variações hormonais na mulher; as alterações autonômicas também estão relacionadas com o envelhecimento. Modificações do colágeno da matriz extracelular podem comprometer a atividade autonômica. Muitas fibras nervosas parassimpáticas e quase todas as fibras nervosas simpáticas tocam as células efectoras ou, em alguns casos, acabam no tecido conjuntivo adjacente às células a serem estimuladas. A acetilcolinesterase está ligada ao colágeno e aos glicosaminoglicanos no tecido conjuntivo local. Um estudo relatou as interações entre acetilcolinesterase e colágeno, esfingomielina e fosfatidilcolina.⁽³⁾ Foram relatadas diferenças entre mulheres na menopausa e na pré-menopausa, bem como entre mulheres na menopausa e homens quanto a biomarcadores de renovação do colágeno.⁽⁴⁾ Outros metabólitos bioquímicos também se alteram durante a menopausa: esfingomielina (um componente da membrana celular, principalmente de células nervosas), leucina e fosfatidilcolina.⁽⁵⁾ Um estudo multicêntrico de base populacional realizado na Europa constatou que a função pulmonar (principalmente a CVF) diminuiu mais rapidamente em mulheres em transição e

1. Hospital Sanatório Partenon, Secretaria Estadual da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

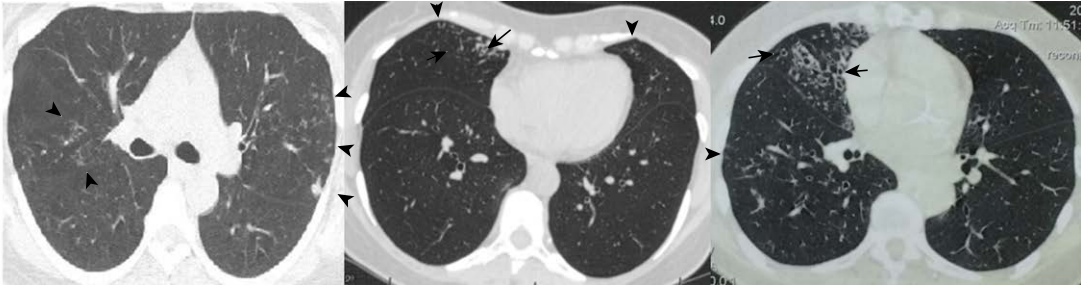


Figura 1. Achados comuns da síndrome de Lady Windermere na TC de tórax. Notam-se opacidades lineares e nódulos centrolobulares com padrão de árvore em brotamento (pontas de setas) e bronquiectasias, estas predominantemente no lobo médio e língua (setas). Os nódulos no centro do lóbulo pulmonar secundário ocorrem onde os bronquíolos têm diâmetro pequeno, sem suporte cartilaginoso, e com musculatura relativamente mais desenvolvida do que a dos brônquios (uma área teoricamente sujeita a uma complicação mais precoce de comprometimento neuromuscular).

na pós-menopausa, além da alteração esperada em virtude da idade.⁽⁶⁾

Foram descritas alterações autonômicas na síndrome de hiper mobilidade articular, síndrome de Ehlers-Danlos e síndrome do prolapso da válvula mitral. A SLW pode apresentar manifestações em comum com essas doenças.

As diferenças autonômicas podem ser responsáveis pela diferença entre homens e mulheres com fibrose cística quanto à média de expectativa de vida, que é 2 anos e 7 meses menor para as mulheres.^(7,8) Essa hipótese é consistente com o fato de que, embora as mulheres com fibrose cística recebam transplante de pulmão mais cedo que os homens, a sobrevida pós-transplante é a mesma para homens e mulheres e independente do sexo do doador.⁽⁷⁾ É importante notar também que as meninas com fibrose cística têm infecções mais cedo na vida do que os meninos, e a maior diferença entre indivíduos do sexo masculino e feminino quanto à idade de início é quanto a infecções por MNT.⁽⁸⁾

Embora a DPOC esteja relacionada com doença pulmonar fibrocavitária por MNT, a maioria dos pacientes com SLW não é fumante. A nicotina atua nos receptores nicotínicos de acetilcolina. Há também diferenças entre

homens e mulheres quanto aos efeitos do tabagismo nos receptores nicotínicos de acetilcolina.⁽⁹⁾ A ausência de estimulação dos receptores nicotínicos pode estar relacionada com predisposição para a SLW.

Em um estudo com animais, relatou-se que a nebulização de solução salina hipertônica estimula os receptores aferentes vagais pulmonares,⁽¹⁰⁾ o que poderia explicar parcialmente o efeito terapêutico da nebulização de solução salina hipertônica em humanos infectados por MNT.

O aumento do número de casos diagnosticados de doença pulmonar por MNT no mundo e a terapia atual para a doença (longos ciclos de antibióticos, resultando em efeitos colaterais, resistência e recidiva) reforçam a necessidade de novas linhas de pesquisa. Estudos a respeito do sistema nervoso autônomo e respiratório poderiam ajudar a compreender melhor o mecanismo fisiopatológico da SLW e ter impacto em condições pulmonares e sistêmicas, tais como pós-operatório de transplante de pulmão, fibrose cística, tabagismo e declínio da função pulmonar na menopausa, bem como em outras doenças que se comportam de forma diferente em homens e mulheres, tais como hipertensão arterial pulmonar idiopática e a resposta inflamatória na COVID-19.

REFERÊNCIAS

- Cuttitta G, Cibella F, Bellia V, Grassi V, Cossi S, Buccheri S, et al. Changes in FVC during methacholine-induced bronchoconstriction in elderly patients with asthma: bronchial hyperresponsiveness and aging. *Chest*. 2001;119(6):1685-1690. <https://doi.org/10.1378/chest.119.6.1685>
- Kanner RE, Connett JE, Altose MD, Buist AS, Lee WW, Tashkin DP, et al. Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(4):956-961. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.4.7921469>
- Cohen R, Barenholz Y. Characterization of the association of Electrophorus electricus acetylcholinesterase with sphingomyelin liposomes. Relevance to collagen-sphingomyelin interactions. *Biochim Biophys Acta*. 1984;778(1):94-104. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(84\)90452-8](https://doi.org/10.1016/0005-2736(84)90452-8)
- Kehlet SN, Willumsen N, Armbrrecht G, Dietzel R, Brix S, Henriksen K, et al. Age-related collagen turnover of the interstitial matrix and basement membrane: Implications of age- and sex-dependent remodeling of the extracellular matrix. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194458. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194458>
- Cui X, Yu X, Sun G, Hu T, Likhodii S, Zhang J, et al. Differential metabolomics networks analysis of menopausal status. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222353>
- Triebner K, Matulonga B, Johannessen A, Suske S, Benediktsdóttir B, Demoly P, et al. Menopause Is Associated with Accelerated Lung Function Decline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(8):1058-1065. <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-0968OC>
- Han MK, Arteaga-Solis E, Blenis J, Bourjeily G, Clegg DJ, DeMeo D, et al. Female Sex and Gender in Lung/Sleep Health and Disease. Increased Understanding of Basic Biological, Pathophysiological, and Behavioral Mechanisms Leading to Better Health for Female Patients with Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(7):850-858. <https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0168WS>
- Harness-Brumley CL, Elliott AC, Rosenbluth DB, Raghavan D, Jain R. Gender differences in outcomes of patients with cystic fibrosis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014;23(12):1012-1020. <https://doi.org/10.1089/jwh.2014.4985>
- Verplaetse TL, Morris ED, McKee SA, Cosgrove KP. Sex differences in the nicotinic acetylcholine and dopamine receptor systems underlying tobacco smoking addiction. *Curr Opin Behav Sci*. 2018;23:196-202. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.04.004>
- Guardiola J, Saad M, Yu J. Hypertonic saline stimulates vagal afferents that respond to lung deflation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2019;317(6):R814-R817. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00064.2019>



Aneurisma de Rasmussen gigante

Mauro Terra Branco¹, Denise Fabri Engracia Mello^{2,3},
Ibrahim Nabil Abdel Fattah Ibrahim⁴, Edson Marchiori⁵,
Marcus Vinicius Nascimento Valentin^{2,3,4}

AO EDITOR,

Homem, 58 anos, deu entrada no serviço de emergência com queixas de tosse com expectoração e perda de peso havia três meses. Referiu dois episódios de hemoptise nos últimos 30 dias. Ao exame físico apresentava-se com roncoss e murmúrio vesicular diminuído à direita. Hemograma sem anormalidades. A radiografia de tórax revelou extensa opacidade ocupando quase a totalidade do hemitórax direito, poupando seu ápice e ocasionando obliteração dos contornos do coração, da cúpula diafragmática e do seio costofrênico ipsilaterais (Figura 1A).

A TC de tórax evidenciou extensa consolidação parenquimatosa escavada no pulmão direito, com presença de imagens aéreas circundando massa arredondada no interior da consolidação que media aproximadamente 9,5 × 7,0 cm, caracterizando o sinal do crescente aéreo (Figuras 1B e 1C). A massa apresentou realce intenso após a administração de meio de contraste iodado endovenoso, compatível com formação aneurismática (Figuras 1D e 1E). Foi realizado exame de escarro e lavado broncoalveolar, sendo ambos positivos para BAAR, confirmando a presença de *Mycobacterium tuberculosis* e definindo o diagnóstico de aneurisma de Rasmussen (AR). Iniciado tratamento com tuberculostáticos. O paciente foi encaminhado para cirurgia, para possível

oclusão vascular por embolização, porém foi a óbito antes da realização do procedimento.

O sinal do crescente aéreo é definido como uma coleção de ar em forma de menisco ou crescente que separa a parede de uma cavidade de um nódulo ou massa intracavitária. Embora aspergiloma (bola fúngica causada pela colonização por *Aspergillus* spp.) seja a causa mais comum de nódulo intracavitário, uma série de outras afecções devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Dentre essas, as mais importantes são as neoplasias, especialmente o carcinoma brônquico, a aspergilose angioinvasiva em fase de recuperação, o AR e os coágulos. Causas mais raras incluem corpos estranhos, pus espessado, material caseoso desidratado, teratoma e hidatidose. Um critério de imagem útil para o diagnóstico diferencial é a mobilidade do nódulo dentro da cavidade quando o paciente é submetido a mudanças de posição, especialmente quando examinado em decúbitos dorsal e ventral. A demonstração que a massa central está solta ou presa à parede da cavidade é extremamente importante porque, diferentemente da bola fúngica e dos coágulos, o câncer pulmonar crescendo no interior de cavidades e o AR estão fixados à parede da cavidade, não mostrando mobilidade com as alterações de decúbito.⁽¹⁻³⁾ Contudo, essa técnica não tem utilidade na avaliação de grandes massas intracavitárias, como no caso de nosso paciente.

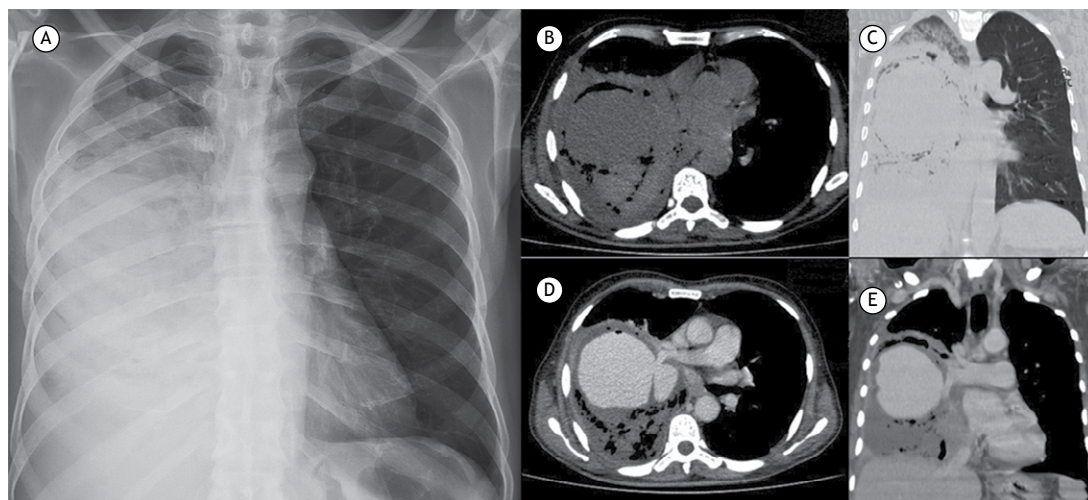


Figura 1. Radiografia do tórax em incidência anteroposterior (em A) mostrando opacidade ocupando os dois terços inferiores do pulmão direito. TC sem contraste, com corte axial (em B) e reconstrução coronal (em C) evidenciando extensa consolidação parenquimatosa com presença de ar circundando massa arredondada no interior da consolidação (sinal do crescente aéreo). Corte axial (em D) e reconstrução coronal (em E) em TC após injeção de meio de contraste venoso demonstrando intenso realce da massa intracavitária, caracterizando o diagnóstico da formação aneurismática.

1. SETRA – Serviço Terceirizado de Radiologia, Rio Claro (SP) Brasil.
2. Documenta Clínica Radiológica, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
3. MED Medicina Diagnóstica, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
4. Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
5. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Com o recente ressurgimento mundial de casos relatados de infecção por *M. tuberculosis*, o reconhecimento de suas complicações e sequelas se torna extremamente importante. Em pacientes com tuberculose conhecida, a causa mais frequente de massa/nódulo intracavitário é o aspergiloma. Etiologias menos comuns incluem o AR. O AR é uma condição rara, mais comum em homens jovens, caracterizada pela ocorrência de pseudoaneurismas pulmonares em pacientes com tuberculose pulmonar. O enfraquecimento progressivo da parede arterial ocorre à medida que o tecido de granulação do processo tuberculoso substitui as camadas média e adventícia da artéria. O tecido de granulação na parede do vaso é então gradualmente substituído por fibrina, resultando no afinamento da parede arterial. Hemoptise é em geral a manifestação clínica inicial, podendo ser maciça e fatal. Hemoptise em presença de tuberculose pode ter várias etiologias, como aspergiloma, bronquiectasias, neoplasia, bronquite crônica e complicações vasculares, como

pseudoaneurismas. A TC de tórax com uso de meio de contraste é o exame de imagem mais adequado para a avaliação de hemorragia pulmonar. O AR pode ser identificado como um nódulo com realce intenso dentro da parede de uma cavidade ou de uma consolidação tuberculosa. O tratamento ideal da hemoptise maciça no AR é motivo de discussão. A oclusão endovascular do colo do aneurisma geralmente tem desfecho positivo no tratamento do AR. A excisão cirúrgica é recomendada apenas quando a intervenção radiológica especializada não está disponível ou na presença de processo destrutivo considerável no pulmão.^(4,5)

Em resumo, embora o aspergiloma seja a causa mais comum de nódulo intracavitário em pacientes com tuberculose, o diagnóstico diferencial deve ser feito com outras afecções, especialmente o AR. A precocidade no diagnóstico possibilita o emprego de terapêutica adequada, reduzindo riscos de morte por sangramento maciço.

REFERÊNCIAS

1. Keeling AN, Costello R, Lee MJ. Rasmussen's aneurysm: a forgotten entity? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(1):196-200. <https://doi.org/10.1007/s00270-007-9122-6>
2. Marchiori E, Hochegger B, Zanetti G. Intracavitary nodule in active tuberculosis: differential diagnosis of aspergilloma. *J Bras Pneumol*. 2015;41(6):562-563. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000211>
3. Domingos-Grando R, Zanetti G, Marchiori E. Hemoptysis in tuberculosis: The importance of contrast-enhanced computed tomography. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(3):173-174. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.09.006>
4. Sevilha JB, Rodrigues RS, Barreto MM, Zanetti G, Hochegger B, Marchiori E. Infectious and Non-Infectious Diseases Causing the Air Crescent Sign: A State-of-the-Art Review. *Lung*. 2018;196(1):1-10. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0069-3>
5. Marchiori E, Hochegger B, Zanetti G. Intracavitary nodule. *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):309. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000223>



Atenuação em mosaico em paciente com pneumonia por COVID-19

Bruno Hochhegger¹, Juliane Mattos¹, Edson Marchiori²

Mulher, 80 anos, sem história de tabagismo, asma ou outras doenças pulmonares prévias, procurou a emergência com queixas de febre, náuseas e intenso cansaço, sendo feito o diagnóstico de COVID-19 por RT-PCR. Sua SpO₂ em ar ambiente era de 85%. Após a alta, por dois meses e meio manteve dispneia a grandes e médios esforços, com avaliação cardiológica normal. Naquela época foi solicitada TC de tórax que mostrou padrão de atenuação em mosaico (PAM; Figuras 1A, 1B e 1C). Os cortes obtidos em expiração evidenciaram aprisionamento aéreo (Figuras 1D e 1E). A paciente tinha uma TC de tórax prévia, realizada em novembro de 2019 (dez meses antes da TC solicitada), que mostrava parênquima pulmonar normal (Figura 1F).

PAM é um padrão tomográfico no qual se observa áreas com diferentes valores de atenuação distribuídas difusamente no parênquima pulmonar. Pode ser resultado de doenças vasculares, doenças das pequenas vias aéreas e doenças parenquimatosas. Nossa paciente não apresentava alterações na vascularização pulmonar e cursava com aprisionamento aéreo, sendo então o comprometimento caracterizado como de pequenas vias aéreas. As principais doenças de pequenas vias aéreas que podem cursar com PAM são as bronquiolites, a pneumonite por hipersensibilidade e a asma brônquica.⁽¹⁾ O aprisionamento aéreo também tem sido descrito em pacientes em fase de recuperação de COVID-19, sendo que estudos histopatológicos demonstraram bronquiolite aguda e bronquiolite necrosante.⁽²⁾

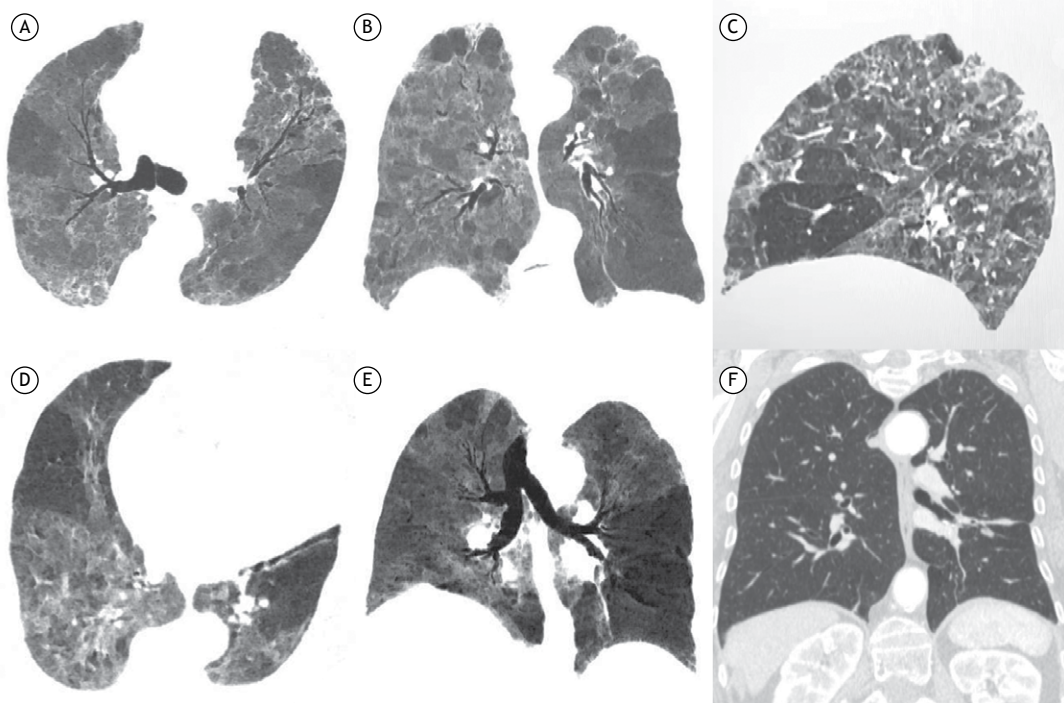


Figura 1. TC de tórax com reconstruções axial (em A), coronal (em B) e sagital (em C) demonstrando áreas de diferentes atenuações no parênquima pulmonar. A sequência em expiração (em D e E) evidenciou aprisionamento aéreo. Em F, TC de tórax realizada dez meses antes, mostrando parênquima pulmonar normal, exceto por pequena opacidade em faixa no terço médio do pulmão esquerdo.

REFERÊNCIAS

1. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. Mosaic attenuation. J Bras Pneumol. 2019;45(6):e20190343. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190343>
2. Dai H, Zhang X, Xia J, Zhang T, Shang Y, Huang R, et al. High-resolution Chest CT Features and Clinical Characteristics of Patients Infected with COVID-19 in Jiangsu, China. Int J Infect Dis. 2020;95:106-112. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.003>

1. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.



Bolas de polimetilmetacrilato: um achado inesperado e surpreendente durante uma autópsia

Eduardo Manuel Barata Coutinho¹, Rosa Henriques de Gouveia^{1,2},
João Emanuel Santos Pinheiro^{1,3}

Antes do surgimento dos antituberculosos, repouso e plumbagem (pneumólise) eram alguns dos tratamentos disponíveis para tuberculose pulmonar.⁽¹⁾ A plumbagem é um tratamento cirúrgico histórico usado para colapsar os pulmões e limitar a propagação da infecção tuberculosa por meio da criação de um espaço sob as costelas na parede torácica superior e do preenchimento desse espaço com material inerte, como balões de borracha, cera de parafina e bolas de polimetilmetacrilato (comercialmente conhecido como Lucite).⁽²⁾ A presença desse material pode resultar em complicações precoces ou tardias, especialmente infecções.⁽¹⁾

Ao realizar uma autópsia no Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses em Coimbra, Portugal, em um homem de 76 anos de idade, cuja causa da morte foi suicídio por enforcamento, inesperadamente encontramos um conglomerado de bolas translúcidas sintéticas (Figura 1). Uma consulta à família revelou

que, na juventude, a vítima apresentara tuberculose pulmonar, cujo tratamento consistiu em plumbagem com bolas de Lucite.⁽³⁾ No caso aqui apresentado, nem a autópsia nem o exame histopatológico post-mortem revelaram sinais de infecção.

Nosso objetivo é chamar a atenção das novas gerações de médicos para a possibilidade de deparar com esses achados incidentais e para as complicações decorrentes dessas intervenções terapêuticas, que podem inclusive levar à morte.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

EMBC: autópsia; redação e revisão das versões preliminares e da versão final do manuscrito; aprovação da versão final. RHG e JESP: autópsia e histologia; revisão das versões preliminares e da versão final do manuscrito; aprovação da versão final.

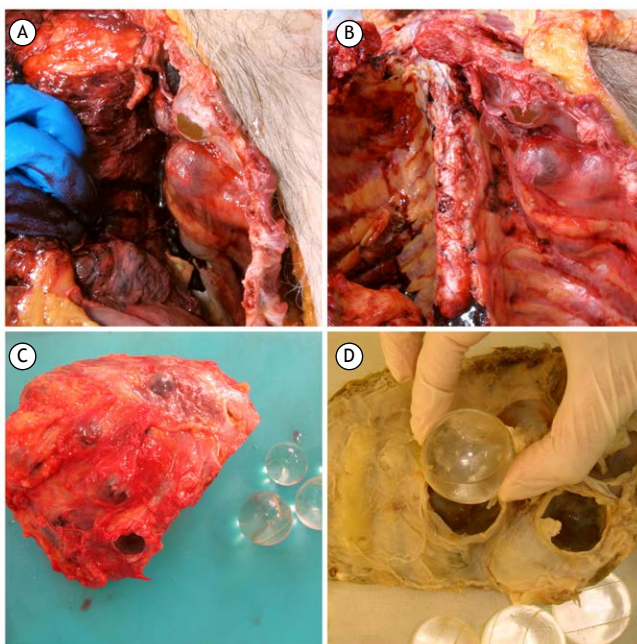


Figura 1. Em A e B, bolas de polimetilmetacrilato localizadas nos arcos costais, ocupando praticamente toda a metade superior da cavidade pleural esquerda, substituindo algumas costelas. Em C e D, as bolas aparecem intercaladas a um conglomerado de arcos costais durante a autópsia (em C) e após fixação com formaldeído a 10% (em D).

REFERÊNCIAS

1. Shepherd MP. Plumbage in the 1980s. *Thorax*. 1985;40(5):328-340. <https://doi.org/10.1136/thx.40.5.328>
 2. Calado T, Alvoeiro M, Cabral D, Antunes M, Félix F. Surgical Treatment of Complications 55 Years After Extraperiosteal Lucite Ball Plumbage for Pulmonary Tuberculosis. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc*. 2017;24(3-4):139.
 3. Gotoh S, Chohnabayashi N. Images in clinical medicine. Infection 57 years after plumbage. *N Engl J Med*. 2009;360(23):e29. <https://doi.org/10.1056/NEJMicm0707466>
1. Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, Coimbra, Portugal.
2. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.
3. Escola de Tecnologia da Saúde de Coimbra, Instituto Politécnico de Coimbra, Coimbra, Portugal.



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: Lúcia Helena Messias Sales
Secretária: Tainã Tavares Brito de Aguiar
Endereço: Travessa Dom Romualdo de Seixas, 1529 - Sala 06 - Umarizal CEP: 66050-200 - Belém – PA
(91) 32222224 -
Email: spapnt@gmail.com | lhasales@ufpa.br

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 Cilmacco
Endereço: Rua João Eugênio de Lima, 235 - Boa Viagem CEP: 51030-360 - Recife – PE
(81)988817435 -
Email: pneumopernambuco@gmail.com
adrianavelozo@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Braulio Dyego Martins Vieira
Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903, Nucleo de Cirurgia Torácica CEP: 64001-300- Teresina – PI
(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: Jorge Luiz Pereira e Silva
Secretário: César Augusto de Araújo Neto
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: sotperj@sotperj.com.br
Site: www.sotperj.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Gustavo Chatkin
Vice Presidente: Paulo Roberto Goldenfum
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403 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: smptct@smptct.org.br
Site: www.smptct.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 Athanasio
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



II CONGRESSO SBPT VIRTUAL

Asma, DPOC e Tabagismo

20 a 22 de agosto de 2021
www.sbpt.org.br

**ENVIE SEU TRABALHO
CIENTÍFICO** até **28/05/2021**

Acesse: **sbpt.org.br/sbptvirtual2021**
para conferir as regras e submeter seu resumo.

As inscrições estarão disponíveis em breve no mesmo endereço.



08000 61 6218



SBPT.ORG.BR



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Novo Fator de Impacto



www.jornaldepneumologia.com.br

