



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 49, Número 2
março | abril
2023

Volume 49, Número 2
março | abril
2023

DESTAQUE

Efetividade no mundo real da tripla terapia com Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor no tratamento da fibrose cística

Importância do tamanho da língua na apneia obstrutiva do sono

Altos custos diretos e indiretos do tratamento da tuberculose no Brasil: como mitigar?

omnaris® ciclesonida

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

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



Indicado para
crianças acima de
6 anos e adultos

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

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

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

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



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 49, n. 2, março/abril 2023

EDITORIA-CHEFE

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

VICE-EDITOR

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

EDITORES ASSOCIADOS

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

CONSELHO EDITORIAL

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

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

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

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

Antonio Segorbe Luis - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal

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

Brent Winston - University of Calgary, Calgary - Canada

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ilma Aparecida Paschoal - Universidade de Campinas, Campinas - SP

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

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

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

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

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

José Dirceu Ribeiro - Universidade de Campinas, Campinas - SP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 - Canada

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

SciELO^{Brazil}INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL



Jornal Brasileiro de Pneumologia

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

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

Diretoria da SBPT (Biênio 2023-2024):**Presidente:** Margareth Maria Pretti Dalcolmo - RJ**Presidente Eleito (biênio 2025/2026):** Ricardo Amorim Corrêa - MG**Secretário-geral:** Ricardo Luiz de Melo - DF**Diretor de Defesa e Exercício Profissional:** Octávio Messeder - BA**Diretora Financeiro:** Maria Enedina Claudino Aquino Scurcialupi - PB**Diretora de Assuntos Científicos:** Valeria Maria Augusto - MG**Diretor de Ensino:** Clystenes Odyr Soares Silva - SP**Diretor de Comunicação:** Waldo Luis Leite Dias de Mattos - RS**Editora-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia:** Marcia Margaret Menezes Pizzichin - SC**CONSELHO FISCAL (Biênio 2023-2024)****Efetivos:** Elie FISS - SP, Eduardo Felipe Barbosa Silva - DF,

Flávio Mendonça Andrade da Silva - MG

Membros Suplentes: Marcelo Tadday Rodrigues - RS, Carlos Alberto de Assis Viegas - DF, Fabio José Fabricio de Souza - SC**COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:****Departamento Cirurgia Torácica:** Artur Gomes Neto - AL**Departamento de Distúrbios Resp. do Sono:** Ricardo Luiz de Menezes Duarte - RJ**Departamento Endoscopia Respiratória:** Luis Renato Alves - SP**Departamento Função Pulmonar:** André Luis Pereira de Albuquerque - SP**Departamento Imagem:** Danny Warszawiak - PR**Departamento Patologia Pulmonar:** Alexandre Todorovic Fabro - SP**Departamento Pneumopediatria:** Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho - SP**COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:****Comissão Asma Brônquica:** Lilian Serrasqueiro Ballini Caetano - SP**Comissão Câncer de Pulmão:** Gustavo Faischew Prado - SP**Comissão Circulação Pulmonar:** Veronica Moreira Amado - DF**Comissão DPOC:** Luiz Fernando Ferreira Pereira - MG**Comissão Doença Pulmonar Avançada e Doenças Raras:** Paulo Henrique Ramos Feitosa - DF**Comissão Doenças Intersticiais:** Karin Mueller Storrer - PR**Comissão de Doenças Resp. Amb. e Ocupacionais:** Eduardo Algranti - SP**Comissão de Epidemiologia e Pesquisa:** Suzana Erico Tanni Minamotos - SP**Comissão Fibrose Cística:** Samia Zahi Rached - SP**Comissão Infecções Respiratórias:** José Tadeu Colares Monteiro - PA**Comissão Pleura:** Philippe de Figueiredo Braga Colares - SP**Comissão Tabagismo:** Paulo Cesar Rodrigues Pinto Correa - MG**Comissão Terapia Intensiva:** Arthur Oswaldo de Abreu - RJ**Comissão Tuberculose:** Denise Rossato Silva - RS**SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA****Endereço:** SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 - Brasília - DF, Brasil. Telefone (55) (61) 3245-1030/ 08000 616218.**Analista Editorial:** Luana Maria Bernardes Campos.**E-mail:** jbp@jbp.org.br | jbp@sbpt.org.br**Tamanho:** 18 × 26,5 cm**APOIO:**Ministério da
EducaçãoMinistério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação

Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 49, n. 2, março/abril 2023

EDITORIAL

Diagnóstico e manejo de doença pulmonar pós-tuberculose

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

Judicialização em medicina do sono: precisamos buscar novas alternativas!

Simone Chaves Fagundes, Angela Beatriz John

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Atelectasia do lobo superior esquerdo

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Modelo de efeitos mistos: uma ferramenta estatística útil para estudos longitudinais e de cluster

Leda Tomiko Yamada da Silveira, Juliana Carvalho Ferreira, Cecilia Maria Patino

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLÓGIA RESPIRATÓRIA

O laboratório de função pulmonar na investigação da dispneia de origem desconhecida

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

ARTIGO ORIGINAL

DISTÚRBIOS DO SONO

Judicialização para acesso a recursos disponibilizados de forma ineficiente nos sistemas de saúde do Brasil: estudo de caso sobre apneia obstrutiva do sono

Daniela V Pachito, Beny Finkelstein, Claudia Albertini, Antonio Gaspar, Carolina Pereira, Paulo Vaz, Alan Luiz Eckeli, Luciano F Drager

O tamanho da língua é importante: revisitando a classificação de Mallampati em pacientes com apneia obstrutiva do sono

Rodolfo Augusto Bacelar de Athayde, Leonardo Luiz Igreja Colonna, Fabiola Schorr, Eloisa Maria Mello Santiago Gebrim, Geraldo Lorenzi-Filho, Pedro Rodrigues Genta

DOENÇAS RARAS DO PULMÃO

Linfangioleiomiomatose: níveis circulantes de FGF23 e difusão pulmonar

Anthony J Esposito, Jewel Imani, Shikshya Shrestha, Shefali Bagwe, Anthony M Lamattina, Marina Vivero, Hilary J Goldberg, Ivan O Rosas, Elizabeth P Henske, Souheil Y El-Chemaly

FIBROSE CÍSTICA

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor—efetividade clínica e segurança no mundo real. Estudo unicêntrico português

Kelly Lopes, Catarina Custódio, Carlos Lopes, Raquel Bolas, Pilar Azevedo

NEOPLASIAS DE PULMÃO

Características tomográficas de metástase pulmonar de osteossarcoma: estudo retrospectivo com 127 pacientes

Jéssica Albuquerque M. Silva, Edson Marchiori, Viviane Brandão Amorim, Miriam Menna Barreto



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 49, n. 2, março/abril 2023

OXIGENOTERAPIA

Oxigenoterapia ambulatorial em candidatos a transplante de pulmão com fibrose pulmonar idiopática encaminhados para reabilitação pulmonar

Aline Paula Miozzo, Guilherme Watte, Guilherme Moreira Hetzel, Stephan Altmayer, Douglas Zaione Nascimento, Ermani Cadore, Juliessa Florian, Scheila da Costa Machado, Rodrigo Della Múa Plentz

ARTIGO DE REVISÃO

Imigração e triagem médica para tuberculose

Denise Rossato Silva, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Fernanda Dockhorn Costa Johansen, Rosella Centis, Lia D'Ambrosio, Giovanni Battista Migliori

Atualização sobre malformações arteriovenosas pulmonares

William Salibe-Filho, Francini Rossetto de Oliveira, Mario Terra-Filho

ARTIGO ESPECIAL

Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico pulmonar na fibrose cística.

Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Rodrigo Abensur Athanazio, Suzana Erico Tanni, Juliana Ferreira, Paulo de Tarso Roth Dalcin, Marcelo B de Fuccio, Concetta Esposito, Mariane Gonçalves Martynychen Canan, Liana Sousa Coelho, Mônica de Cássia Firmida, Marina Buarque de Almeida, Paulo José Cauduro Marostica, Luciana de Freitas Velloso Monte, Edna Lúcia Souza, Leonardo Araujo Pinto, Samia Zahi Rached, Verônica Stasiak Bednarczuk de Oliveira, Carlos Antonio Riedi, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

CARTAS AO EDITOR

Abordagem farmacológica do sangramento iatrogênico durante a broncoscopia: o que sabemos até agora e para onde vamos a partir daqui?

Ana Alfaiate, Vera Clérigo, David Noivo, Lígia Fernandes, Paula Duarte

Acompanhamento de longa duração e mortalidade de pacientes com doenças da parede torácica

Joana Almeida Borges, Cidália Rodrigues, Fátima Fradinho

Um novo gatilho para um problema antigo: edema pulmonar neurogênico relacionado à quimioterapia intratecal com pemetrexede

Elaine Aparecida Forgiarini, Milena Tenorio Cerezoli, Augusto Kreling Medeiros, Marcos Aurélio Fonseca Magalhães Filho, Felipe Marques da Costa

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA

Uma combinação rara: embolia pulmonar trombótica e não trombótica

Felipe Marques da Costa, Milena Tenorio Cerezoli, Augusto Kreling Medeiros

CORRESPONDÊNCIA

O suporte profissional virtual melhora a eficácia da reabilitação pulmonar domiciliar?

Johnnatas Mikael Lopes, Achilles de Souza Andrade, Bruno da Silva Brito, Rafael Limeira Cavalcanti

RESPOSTA DO AUTOR

Resposta dos Autores

Hulya Sahin, İlknur Naz, Ferhan Elmalı



Diagnóstico e manejo de doença pulmonar pós-tuberculose

Denise Rossato Silva¹, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello²,
Giovanni Battista Migliori³

Em todo o mundo, cerca de 10,6 milhões de pessoas adoeceram por tuberculose em 2021. A tuberculose é a segunda principal causa infecciosa de morte depois do COVID-19, e um total de 1,6 milhão de pessoas morreram de tuberculose em 2021. No entanto, a tuberculose é curável e evitável. Desde 2000, cerca de 74 milhões de vidas foram salvas devido ao diagnóstico e tratamento adequados da tuberculose. Em 2020, estimou-se que havia 155 milhões de sobreviventes de tuberculose ainda vivos em todo o mundo.⁽¹⁾

A maioria dos programas de tuberculose concentra-se no diagnóstico e tratamento de pacientes que são acompanhados até o final do tratamento. No entanto, o monitoramento e a avaliação clínica e funcional após o tratamento são fundamentais, pois até 50% dos pacientes (> 70% daqueles com tuberculose multirresistente) apresentam doença pulmonar pós-tuberculose (DPPT), definida como “evidência de anormalidade respiratória crônica, com ou sem sintomas, atribuíveis pelo menos em parte à tuberculose (pulmonar) prévia”.^(2,3)

Pacientes com DPPT podem apresentar vários graus de sequelas pulmonares funcionais e estruturais, como bronquiectasias, fibrose e espessamento pleural. Devido às sequelas estruturais, esses pacientes apresentam alto risco para outras doenças infecciosas pulmonares, incluindo as causadas por bactérias, vírus, micobactérias não tuberculosas e fungos, necessitando de protocolos para diagnóstico e prevenção. Eles podem ter déficits de função pulmonar (obstrução, restrição ou padrões mistos), tendo um risco duas vezes maior de apresentar anormalidades espirométricas do que a população em geral, e aproximadamente 10% desses pacientes podem ter perdido mais da metade de sua função pulmonar.^(2,4,5) Além disso, esses pacientes podem apresentar sintomas respiratórios persistentes, como tosse residual e dispneia, além de redução da capacidade de exercício e da qualidade de vida.^(2,6) Além disso, foi demonstrado que sobreviventes da tuberculose têm uma taxa de mortalidade pós-tratamento de longo prazo quase três vezes maior do que a população geral, com a maioria das mortes ocorrendo no primeiro ano após o término do tratamento.⁽⁷⁾

De fato, a tuberculose pode causar vários tipos de sequelas além da DPPT. Sobreviventes da tuberculose podem apresentar distúrbios cardiovasculares e pericárdicos, comprometimentos neurológicos, bem como efeitos psicológicos e socioeconômicos. Nightingale et

al.⁽⁸⁾ publicaram recentemente uma declaração clínica sobre saúde e bem-estar pós-tuberculose. Os autores desenvolveram um guia para o diagnóstico e manejo de condições pós-tuberculose, como DPPT, distúrbios cardíacos e neurológicos, assim como efeitos pós-tuberculose em crianças e adolescentes. Eles descreveram a apresentação clínica, fizeram recomendações para avaliação após o tratamento da tuberculose e discutiram o manejo clínico e farmacológico de cada uma das condições pós-tuberculose.

Esse importante documento se junta ao já publicado “*Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease*”,⁽⁹⁾ que já havia destacado a importância de uma avaliação básica mínima ao final do tratamento da tuberculose para verificar a possibilidade de DPPT. Somente com o reconhecimento precoce dos danos poderão ser traçadas estratégias para uma melhor abordagem e tratamento/reabilitação dos casos de DPPT.^(10,11)

No Brasil, embora existam muitos pacientes vivendo com sequelas de tuberculose, a avaliação funcional e radiológica após o término do tratamento não é realizada rotineiramente, nem é recomendada no “Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil” do Ministério da Saúde.⁽¹²⁾ Nesse sentido, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia decidiu desenvolver um documento específico para o diagnóstico e manejo da DPPT no Brasil. A elaboração do documento deverá ser realizada durante uma reunião de especialistas em tuberculose no próximo congresso da Sociedade em agosto de 2023. O documento será fundamental para enfatizar que a tuberculose deve ser considerada uma das principais causas de doença pulmonar crônica e que o diagnóstico e tratamento de DPPT devem ser implementados em vários ambientes programáticos.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi realizado no âmbito da *Global TB Network*, sediada pela Associação Mundial de Doenças Infecciosas e Distúrbios Imunológicos.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram igualmente para a redação, revisão e aprovação do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2022 [cited 2023 Feb 1]. Global Tuberculosis Report 2022. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
2. Pontali E, Silva DR, Marx FM, Caminero JA, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Breathing Back Better! A State of the Art on the Benefits of
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.

- Functional Evaluation and Rehabilitation of Post-Tuberculosis and Post-COVID Lungs. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(11):754-763. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.05.010>
3. Mpagama SG, Msaji KS, Kaswaga O, Zurba LJ, Mbelele PM, Allwood BW, et al. The burden and determinants of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(10):846-853. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0278>
 4. Hulya S, Naz I, Karadeniz G, Erkan S. Clinical effects of TB sequelae in patients with COPD. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022;26(4):363-368. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0419>
 5. Silva DR, Freitas AA, Guimarães AR, D'Ambrosio L, Centis R, Muñoz-Torrico M, et al. Post-tuberculosis lung disease: a comparison of Brazilian, Italian, and Mexican cohorts. *J Bras Pneumol*. 2022;48(2):e20210515. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210515>
 6. Migliori GB, Caminero Luna J, Kurhasani X, van den Boom M, Visca D, D'Ambrosio L, et al. History of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of pulmonary sequelae of tuberculosis. *Presse Med*. 2022;51(3):104112. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2022.104112>
 7. Selvaraju S, Thiruvengadam K, Watson B, Thirumalai N, Malaisamy M, Vedachalam C, et al. Long-term Survival of Treated Tuberculosis Patients in Comparison to a General Population In South India: A Matched Cohort Study. *Int J Infect Dis*. 2021;110:385-393. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.067>
 8. Nightingale R, Carlin F, Meghji J, McMullen K, Evans D, van der Zalm MM, et al. Post-tuberculosis health and wellbeing: a clinical statement. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023. In press.
 9. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, Zampogna E, Schaaf HS, van der Zalm MM, et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(10):797-813. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0425>
 10. Harries AD, Dlodlo RA, Brigden G, Chakaya JM. Taking action to improve post-TB lung health. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(2):161-162. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0861>
 11. Visca D, D'Ambrosio L, Centis R, Pontali E, Tiberi S, Migliori GB. Post-TB disease: a new topic for investigation-and why it matters. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(4):258-261. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0040>
 12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2023 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



Judicialização em medicina do sono: precisamos buscar novas alternativas!

Simone Chaves Fagundes^{1,2}, Angela Beatriz John¹

Neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, o artigo de Pachito et al.⁽¹⁾ suscita a discussão de uma abordagem cada vez mais frequente no Brasil, assim como em outros países, que é a judicialização dos procedimentos e tratamentos médicos.⁽²⁾

A evolução do conhecimento na área da saúde vem acompanhada de métodos diagnósticos e opções terapêuticas mais sofisticadas e, consequentemente, com custos mais elevados. Entretanto, muitos desses métodos e tratamentos não estão contemplados nem no Sistema Único de Saúde (SUS), nem nos planos de saúde suplementar, o que, a partir da premissa de que a saúde é um direito universal, coloca a judicialização como uma alternativa, com toda a complexidade que essa abordagem impõe.

Sob a perspectiva da medicina do sono, temos uma grande carência de serviços públicos que ofereçam atendimento especializado nessa área. Um estudo recente identificou a presença de 36 centros no país, com uma grande assimetria quanto a sua distribuição geográfica, estando 44% deles concentrados na região sudeste do país (informação pessoal). Na área de diagnóstico, os leitos em laboratório do sono credenciados para realizar exames pelo SUS são uma minoria, totalizando apenas 28 centros em todo o Brasil (informação pessoal). Por outro lado, a realização de exames portáteis, de menor custo e sem a necessidade de ser realizado em laboratório do sono, ainda demanda melhorias tanto na sua logística como na sua operacionalização.

Para além das limitações diagnósticas, temos um desafio ainda maior quando nos debruçamos nas questões relacionadas ao tratamento. O principal tratamento para a apneia obstrutiva do sono, nos graus moderado e grave, é o uso de um dispositivo que gera uma pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores. Trata-se de um equipamento de custo elevado e que também não está contemplado no rol do SUS, assim como na maioria dos planos de saúde suplementar. Em nossa prática diária em um hospital público universitário terciário, temos observado ações no âmbito municipal que visam suprir essa carência; entretanto, essas ações são geralmente restritas aos pacientes mais graves e ficam concentradas em cidades de maior porte e próximas às capitais.

A magnitude do problema, portanto, tem relação direta com a realidade socioeconômica predominante em nosso país e com as limitações decorrentes de uma área da medicina ainda em fase de consolidação, sobretudo na

esfera pública, combinada a uma condição médica de elevada prevalência (em torno de 30% da população adulta),⁽³⁾ cujas consequências estão amplamente documentadas na literatura.^(4,5)

Uma das preocupações apontadas no artigo de Pachito et al.⁽¹⁾ é o custo econômico elevado que a prática crescente da judicialização na medicina do sono impõe. O estudo apresenta uma estimativa de custo adicional de 588% para exames diagnósticos e de 21,7% para o tratamento com CPAP. Valores esses substancialmente mais altos quando comparamos o sistema público com os grupos de saúde suplementar.

O tema assume um papel ainda mais relevante e preocupante considerando que o número de processos identificados no manuscrito nos parece subestimado. Os autores fizeram uma análise baseada em informações extraídas do banco de dados do sistema judiciário num período de cinco anos e identificaram somente 1.462 casos, ou seja, aproximadamente 292 casos/ano. Considerando a já mencionada elevada prevalência da apneia obstrutiva do sono em um país com uma população adulta estimada de 159,2 milhões de indivíduos,⁽⁶⁾ o número de pacientes que potencialmente buscaria auxílio público deveria ser bem superior. Outro aspecto que merece observação é a queda do número de judicializações nos anos compreendidos entre 2017 e 2019, identificada pelos autores.⁽¹⁾ Esse achado diverge da nossa experiência em um hospital público. Nos últimos anos, com o aprofundamento da crise socioeconômica em nosso país e a consequente queda da renda tanto para a manutenção de um plano de saúde suplementar como para a aquisição de um aparelho de CPAP, temos observado um crescimento substancial do número de pacientes encaminhados para o nosso ambulatório do sono.

Outrossim, como já apontado pelos autores, é vital a necessidade de políticas públicas que contemplem a capacitação dos médicos para o atendimento dos pacientes, para a disseminação dos métodos diagnósticos, passando por uma revisão detalhada da sua remuneração, e ainda para o estabelecimento de parcerias que viabilizem a oferta do tratamento com CPAP. Também se faz necessário que esses pacientes tenham acesso a seguimento por uma equipe médica qualificada nas várias regiões do país.

Definitivamente, a judicialização na medicina do sono está longe de ser uma solução. Ela deveria ser um caminho de exceção e urge buscarmos novas alternativas!

REFERÊNCIAS

1. Pachito DV, Finkelstein B, Albertini C, Gaspar A, Pereira C, Vaz P, et al. Legal action for access to resources inefficiently made available in

health care systems in Brazil: a case study on obstructive sleep apnea. J Bras Pneumol. 2023;49(2):e20220092.

1. Laboratório do Sono, Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Laboratório do Sono, Núcleo de Neurofisiologia Clínica, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Freitas BC, Fonseca EP, Queluz DP. Judicialization of health in the public and private health systems: a systematic review [Article in Portuguese]. *Interface (Botucatu)*. 2020;24:e190345. <https://doi.org/10.1590/Interface.190345>
3. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-446. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>
4. Lal C, Ayappa I, Ayas N, Beaudin AE, Hoyos C, Kushida CA, et al. The Link between Obstructive Sleep Apnea and Neurocognitive Impairment: An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(8):1245-1256. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202205-380ST>
5. O'Donnell C, O'Mahony AM, McNicholas WT, Ryan S. Cardiovascular manifestations in obstructive sleep apnea: current evidence and potential mechanisms. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(6):550-560. <https://doi.org/10.20452/pamw.16041>
6. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Fundação Oswaldo Cruz. Pesquisa Nacional de Saúde 2019. Brasília: IBGE; 2019.



Atelectasia do lobo superior esquerdo

Edson Marchiori¹, Bruno Hochhegger², Gláucia Zanetti¹

Homem, 68 anos, com queixas de tosse persistente e acentuada e perda de peso nos últimos seis meses. As radiografias do tórax mostraram opacidade no terço superior do pulmão esquerdo, com redução volumétrica (Figura 1).

A imagem observada nas radiografias corresponde a uma atelectasia do lobo superior esquerdo (LSE). Atelectasia se apresenta como uma opacidade parenquimatosa com redução volumétrica por diminuição da aeração pulmonar. A atelectasia pode ser total, lobar, segmentar ou subsegmentar, cada uma delas com aspectos de imagem próprios. Pode ocorrer por mecanismos variados (retração passiva do parênquima, cicatrização, compressão pulmonar, deficiência de surfactante ou obstrução brônquica). A atelectasia obstrutiva ocorre quando o fluxo de ar para uma região do pulmão é interrompido por obstrução da via aérea. A obstrução inibe parcial ou completamente a ventilação da área. A perfusão da área é mantida; no entanto, a absorção de gás pelo sangue continua. Eventualmente, todo o gás daquele segmento será absorvido e, sem retorno da ventilação, a via aérea entrará em colapso. As causas de obstrução brônquica são variadas, sendo as mais comuns os tumores brônquicos em adultos e os corpos estranhos em crianças. As crianças são especialmente suscetíveis à atelectasia por reabsorção na presença de um corpo estranho aspirado, pois apresentam vias colaterais pouco desenvolvidas para a ventilação.⁽¹⁻³⁾

Os sinais radiológicos de atelectasia pulmonar podem ser divididos em diretos e indiretos. O sinal direto mais importante é o deslocamento de cissuras. Os sinais indiretos estão basicamente relacionados à perda de volume pulmonar (aumento da opacidade pulmonar, elevação do diafragma, desvio do mediastino, hiperinsuflação compensatória do parênquima restante, entre outros). A atelectasia total por obstrução brônquica se expressa sob a forma de um hemitórax opaco, com desvio do mediastino para o lado afetado. Na atelectasia do LSE, ocorre deslocamento superior e anterior da grande cissura, sendo esse último mais bem identificado na incidência em perfil. A atelectasia dos segmentos superiores do LSE com preservação da língua, como ocorreu no nosso paciente, pode resultar em achados semelhantes aos do lobo superior direito. Embora inicialmente descrito em relação ao lobo superior direito, o sinal do S de Golden pode ser observado em atelectasias de qualquer lobo. Esse sinal corresponde a um abaulamento na cissura causado por uma massa (em geral câncer brônquico) que impede o deslocamento completo da cissura.⁽¹⁻³⁾

Baseado nesses achados, o diagnóstico de atelectasia do LSE foi feito, sendo solicitada uma broncoscopia, que evidenciou um tumor obstruindo o brônquio do LSE, mas poupando os segmentos lingulares.

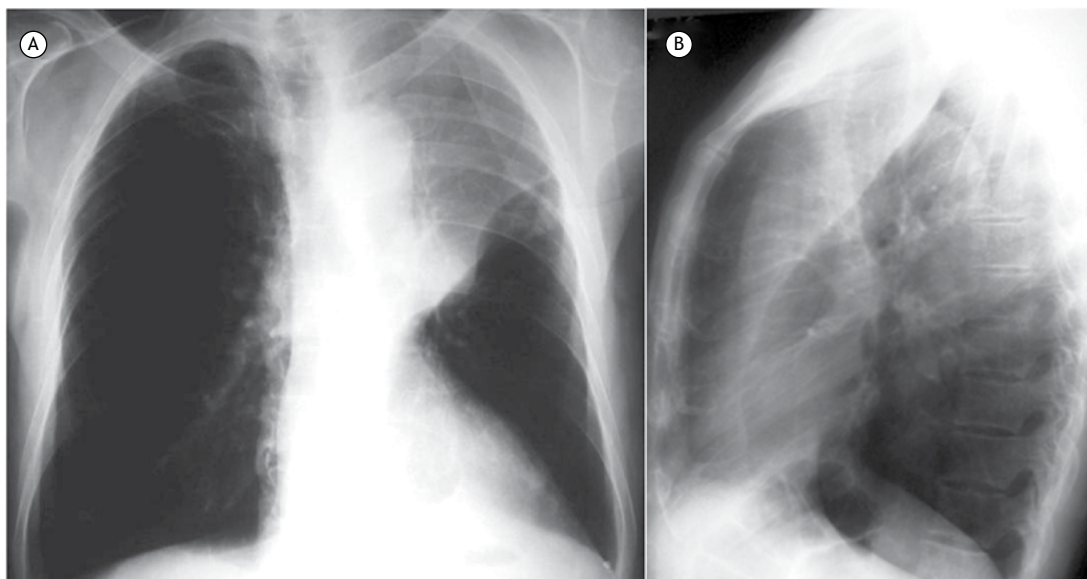


Figura 1. Radiografia do tórax em incidência posteroanterior (em A) e em perfil (em B) mostrando opacidade com redução volumétrica do lobo superior esquerdo. Notar o desvio da cissura maior para cima e para frente, além de efeito de massa na região hilar esquerda, impedindo o deslocamento completo da cissura, que assumiu aspecto de "S" (sinal do S de Golden).

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.

REFERÊNCIAS

1. Webb WR, Muller NL, Naidich DP, editors. High-resolution CT of the lung. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
2. Müller NL, Silva CI, editors. Imaging of the Chest. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.
3. Marchiori E, Hochegger B, Zanetti G. Opaque hemithorax. J Bras Pneumol. 2017;43(3):161. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000024>



Modelo de efeitos mistos: uma ferramenta estatística útil para estudos longitudinais e de cluster

Leda Tomiko Yamada da Silveira^{1,2,3}, Juliana Carvalho Ferreira^{1,4},
Cecilia Maria Patino^{1,5}

CENÁRIO PRÁTICO

Um estudo clínico multicêntrico em cluster envolvendo pacientes com várias comorbidades internados em 82 hospitais na Suíça avaliou a eficácia de uma ferramenta de planejamento de alta hospitalar incorporada nos prontuários eletrônicos em comparação com procedimentos padrão para alta na redução do tempo de internação.⁽¹⁾ Os autores analisaram os resultados de uma série temporal interrompida de internações médicas agudas. Eles relataram que a ferramenta de planejamento vs. procedimentos padrão reduziu o tempo de internação ($-0,879$ h/mês; IC95%: $-1,607$ a $-0,150$ h/mês vs. $-0,011$ h/mês; IC95%: $-0,281$ a $0,260$ h/mês), sem aumento de readmissões hospitalares, mortalidade intra-hospitalar, ou alta hospitalar.

CARACTERÍSTICAS E UTILIDADE DOS MODELOS DE EFEITOS MISTOS

Modelos de regressão, como os de regressão linear e logística, são amplamente utilizados para avaliar relações entre uma exposição (variável independente) e um desfecho (variável dependente). Cada tipo de modelo de regressão tem pressupostos subjacentes em relação à distribuição dos dados que devem ser atendidos. Se essas suposições não forem atendidas, uma abordagem estatística diferente deve ser necessária para evitar vieses. Em nosso cenário prático, o desfecho foi avaliado repetidamente ao longo do tempo e em vários centros. Assim, para acomodar medidas e resultados repetidos em diferentes centros, os autores usaram um modelo de efeitos mistos para analisar os dados.

Modelos de efeitos mistos incluem subtipos específicos com nomes diferentes, como modelos hierárquicos, modelos multinível e séries temporais transversais. Notadamente, a principal característica dos modelos mistos é que eles integram tanto efeitos fixos como aleatórios na mesma análise.

Efeitos fixos são exposições com valores específicos que não mudam ao longo do estudo, como sexo, idade no início do estudo, raça e etnia, e cuja relação com o desfecho é constante ou fixa. Quando incluímos uma variável como efeito fixo em um modelo, assumimos que não existe relação entre os níveis dessa variável. Por exemplo, se incluirmos o sexo como um efeito

fixo, o modelo fornecerá um efeito estimado separado para homens e mulheres. Exposições, preditores e intervenções basais são geralmente tratados como efeitos fixos nesses estudos, porque estamos interessados no efeito independente de cada um dos níveis da variável no desfecho.

Efeitos aleatórios são mais difíceis de definir e assimilar. Resumidamente, quando uma variável é introduzida em um modelo estatístico como tendo um efeito aleatório, seus níveis não são totalmente independentes. Pelo contrário, existe uma relação entre as medições, o que adiciona variabilidade.

As medições do mesmo participante ao longo do tempo e dentro de um cluster (em nosso cenário, os hospitais) são mais semelhantes do que as medições entre participantes que não estão em um cluster. Por essa razão, para medir o efeito de clusters, modelos estatísticos que incorporem efeitos aleatórios devem ser considerados na abordagem analítica para contabilizar a variação aleatória dentro dos e entre os clusters.

Em nosso cenário prático, o conjunto de dados continha medidas repetidas do mesmo participante, o que impossibilita o uso, por exemplo, de análise de

Modelos mistos são adequados para estudos com

- Medidas repetidas da mesma variável do mesmo participante ao longo do tempo (por exemplo, estudos longitudinais)
- Observações em clusters (por exemplo, por hospital, clínica ou médico)

Variáveis de efeitos aleatórios típicas

- Sujeito
- Bairro
- Clínica
- Médico assistente
- Hospital

Figura 1. Exemplos de situações em que modelos de efeitos mistos devem ser considerados no plano de análise e exemplos de variáveis que são frequentemente utilizadas como efeitos aleatórios.

1. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research-MECOR-program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.
2. Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Hospital Universitário, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
4. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
5. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles (CA) USA.

regressão linear ou logística. Além disso, como os dados foram coletados em 82 hospitais diferentes, os participantes eram agrupados no nível do centro. Portanto, os autores usaram análise de regressão de efeitos mistos com efeitos aleatórios para hospitais e pacientes para contabilizar tendências individuais para cada hospital e cada paciente. Idade, sexo, índice de comorbidade e escore de fragilidade foram inseridos no modelo como efeitos fixos.

Exemplos de estudos que requerem modelos de efeitos mistos são séries temporais, estudos longitudinais com várias medições feitas ao longo do tempo no mesmo sujeito e estudos que envolvem participantes de diferentes locais ou que são avaliados por médicos diferentes (medidas agrupadas, ou em cluster). Nesses casos, os efeitos de participantes e centros seriam considerados efeitos aleatórios e seriam adicionados ao modelo para levar em conta as correlações entre as mensurações⁽²⁾ que a regressão linear ou logística tradicionais não conseguem abordar.

Escolher o modelo estatístico apropriado para responder a questões de pesquisa específicas

considerando a estrutura do conjunto de dados melhora o ajuste dos modelos. Além disso, melhora a interpretação de estudos que podem ser usados para orientar a tomada de decisão clínica.

PONTOS-CHAVE

- Modelos de efeitos mistos combinam variáveis fixas e aleatórias.
- Os efeitos fixos não mudam com o tempo; seus níveis têm valores explícitos que não são correlacionados. Por exemplo, idade no início do estudo, cor dos olhos, raça/etnia.
- Os efeitos aleatórios introduzem fontes de variação para um mesmo paciente ou entre pacientes.
- Os modelos de efeitos mistos levam em conta as correlações entre as mensurações; portanto, podem ser utilizados em estudos com dados longitudinais e em clusters.
- É importante alinhar as perguntas de estudo e a configuração dos dados com o modelo estatístico apropriado para responder e interpretar os resultados do estudo adequadamente, orientando assim a tomada de decisão clínica de forma eficiente.

REFERÊNCIAS

1. Kutz A, Koch D, Haubitz S, Conca A, Baechli C, Regez K, et al. Association of Interprofessional Discharge Planning Using an Electronic Health Record Tool With Hospital Length of Stay Among Patients with Multimorbidity: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(9):e2233667. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.33667>
2. Schober P, Vetter TR. Linear Mixed-Effects Models in Medical Research. *Anesth Analg*. 2021;132(6):1592-1593. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005541>



O laboratório de função pulmonar na investigação da dispneia de origem desconhecida

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

CONTEXTO

A dispneia crônica (isto é, dispneia durante pelo menos 3 meses) afeta negativamente a qualidade de vida relacionada à saúde de aproximadamente 10% da população geral. Em uma fração considerável desses indivíduos, a causa básica permanece incerta após uma avaliação clínica minuciosa, testes básicos de função pulmonar e exames de imagem do tórax, caracterizando a dispneia de origem desconhecida (DOD). O "médico do pulmão" é frequentemente chamado para avaliar esses pacientes a fim de esclarecer o diagnóstico, um esforço repleto de complexidades na maioria das circunstâncias.

VISÃO GERAL

Uma mulher de 67 anos, não fumante e sedentária (IMC = 34,6 kg/m²), relatou dispneia progressiva aos

esforços após infecção por SARS-CoV-2 dois anos antes (3-4 pontos na escala modificada de dispneia do *Medical Research Council*). O histórico médico era positivo para hipertensão, depressão e fibromialgia. Uma investigação ampla em repouso foi inconclusiva (Figura 1). O teste de exercício cardiopulmonar incremental revelou um padrão respiratório taquipneico com redução consistente da capacidade inspiratória dinâmica, não obstante a ausência de hiperinsuflação pulmonar em repouso; além disso, a paciente relatou dispneia desproporcional à taxa de trabalho alcançada (5/10 pontos na escala de Borg a 45 W, > percentil 95).⁽¹⁾ Esses achados levantaram a suspeita de fraqueza/fadiga muscular inspiratória⁽²⁾: apesar de reduzidas, tanto a P_{Imáx} como a P_{Emáx} ainda estavam dentro dos limites da normalidade. É importante mencionar, porém, que a ventilação voluntária máxima (VVM) em 12 s (38 L/min) estava reduzida tanto em % do previsto

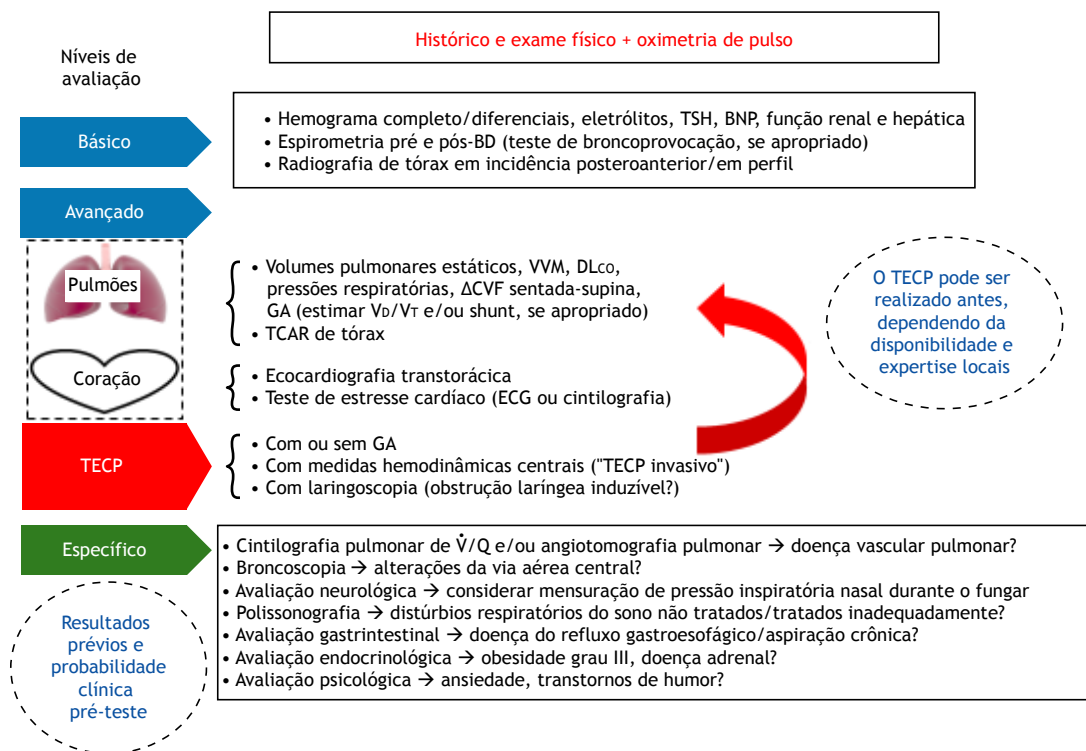


Figura 1. Sugestão de investigação diagnóstica de pacientes com dispneia crônica de origem desconhecida. Os níveis baseiam-se na complexidade dos testes e na epidemiologia da(s) doença(s) que pode(m) ser descoberta(s). Deve-se notar que a sequência pode ser modificada com base na impressão clínica e nos recursos e expertise locais. Figura modificada com a permissão de Berton et al.⁽⁷⁾ BNP: *brain natriuretic peptide* (peptídeo natriurético cerebral); BD: broncodilatador; VVM: ventilação voluntária máxima; GA: gasometria arterial; V_D/V_T: relação entre espaço morto e volume corrente; ECG: eletrocardiografia; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; e V̇/Q: ventilação/perfusão.

1. Pulmonary Function Laboratory and Respiratory Investigation Unit, Division of Respirology, 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.

(47%) como em relação à VVM calculada a partir do VEF_1 (73 L/min). Os resultados da eletroneuromiografia dos membros superiores e inferiores foram consistentes com miopatia com descargas miotônicas. No momento, está sendo investigada a possibilidade tanto de distrofia miotônica como de canalopatias, possivelmente desencadeadas pelo SARS-CoV-2 e relacionadas com resposta inflamatória.

A DOD é uma síndrome heterogênea frequentemente multifatorial. Apenas uma minoria de pacientes com DOD (incluindo nossa paciente) relata dispneia na ausência de qualquer doença ativa conhecida por provocar o sintoma (dispneia sem causa aparente). Mais comumente, porém, há dispneia com múltiplas causas possíveis em pacientes que apresentam doenças cardiorrespiratórias ou sistêmicas e que são considerados “idealmente tratados” (dispneia residual aos esforços).⁽³⁾ Não existe um algoritmo uniformemente aceito para a investigação de DOD (Figura 1). O valor de testes de função pulmonar mais sofisticados, particularmente o daqueles que avaliam as pequenas vias aéreas,⁽⁴⁾ permanece incerto. O teste de exercício cardiopulmonar é frequentemente útil para descartar doença cardiorrespiratória importante, mostrando as consequências negativas da obesidade, simples

descondicionamento e, às vezes, hiperventilação/ventilação disfuncional.⁽⁵⁾ Medir a capacidade inspiratória dinâmica é fundamental,⁽⁶⁾ e a gasometria arterial (ou gasometria capilar arterializada) é frequentemente necessária. No presente caso, o aumento das demandas metabólicas decorrente da obesidade resultou em consumo normal de oxigênio no pico do exercício, não obstante a redução da taxa de trabalho de pico.⁽⁵⁾ Uma $PI_{máx}$ aparentemente normal pode ser enganosa porque: 1) a superativação dos músculos inspiratórios acessórios durante a manobra estática pode não ser sustentada dinamicamente (VVM, exercício); 2) os limiares para um resultado alterado podem variar em até 50%, dependendo dos valores de referência.⁽⁵⁾

MENSAGEM CLÍNICA

Os princípios da inferência bayesiana considerando a prevalência local das principais alternativas diagnósticas e a probabilidade pré-teste de alteração devem ser aplicados para julgar os melhores passos investigativos em cada paciente com DOD. Ao seguir uma sequência lógica passo a passo (Figura 1), o pneumologista pode minimizar custos e aumentar o rendimento diagnóstico, evitando procedimentos fúteis e potencialmente iatrogênicos.

REFERÊNCIAS

1. Neder JA, Berton DC, Nery LE, Tan WC, Bourbeau J, O'Donnell DE; et al. A frame of reference for assessing the intensity of exertional dyspnoea during incremental cycle ergometry. *Eur Respir J*. 2020;56(4):2000191. <https://doi.org/10.1183/13993003.00191-2020>
2. Berton DC, Gass R, Feldmann B, Plachi F, Hutten D, Mendes NBS, et al. Responses to progressive exercise in subjects with chronic dyspnea and inspiratory muscle weakness. *Clin Respir J*. 2021;15(1):26-35. <https://doi.org/10.1111/crj.13265>
3. Neder JA. Residual Exertional Dyspnea in Cardiopulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(12):1516-1525. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202004-398FR>
4. Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. Small airway disease: when the “silent zone” speaks up. *J Bras Pneumol*. 2023;48(6):e20220414. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220414>
5. Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. The Lung Function Laboratory to Assist Clinical Decision-making in Pulmonology: Evolving Challenges to an Old Issue. *Chest*. 2020;158(4):1629-1643. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.064>
6. O'Donnell DE, Milne KM, Vincent SG, Neder JA. Unraveling the Causes of Unexplained Dyspnea: The Value of Exercise Testing. *Clin Chest Med*. 2019;40(2):471-499. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.014>
7. Berton DC, Mendes NBS, Olivo-Neto P, Benedetto IG, Gazzana MB. Pulmonology approach in the investigation of chronic unexplained dyspnea. *J Bras Pneumol*. 2021;47(1):e20200406. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200406>



Judicialização para acesso a recursos disponibilizados de forma ineficiente nos sistemas de saúde do Brasil: estudo de caso sobre apneia obstrutiva do sono

Daniela V Pachito¹, Beny Finkelstein², Claudia Albertini²,
Antonio Gaspar³, Carolina Pereira³, Paulo Vaz³, Alan Luiz Eckeli⁴,
Luciano F Drager^{5,6}

1. Prosono – Centro de Diagnóstico e Medicina do Sono, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
2. ResMed Brasil, São Paulo (SP) Brasil.
3. Heads in Health, São Paulo (SP) Brasil.
4. Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
5. Unidades de Hipertensão, Instituto do Coração – InCor – e Disciplina de Nefrologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
6. Centro de Cardiologia, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 20 março 2022.

Aprovado: 6 dezembro 2022.

Trabalho realizado no Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma doença crônica altamente prevalente, associada a morbidade e mortalidade. Embora tratamentos efetivos para a AOS estejam disponíveis comercialmente, seu fornecimento não é garantido pelos fluxos de atendimento em todo o Brasil, tornando necessária a judicialização. Este estudo teve como objetivo apresentar dados referentes ao volume de processos judiciais relacionados ao acesso ao diagnóstico e tratamento da AOS no Brasil. **Métodos:** Estudo descritivo de abrangência nacional, avaliando o período entre janeiro de 2016 e dezembro de 2020. O número de demandas judiciais foi analisado de acordo com o objeto da demanda (diagnóstico ou tratamento). As projeções das despesas totais foram realizadas de acordo com o número de demandas judiciais. **Resultados:** Foram identificados 1.462 processos judiciais (17,6% e 82,4% referentes a diagnóstico e tratamento, respectivamente). A projeção dos gastos com o diagnóstico da AOS nas esferas pública e privada foi de R\$ 575.227 e R\$ 188.002, respectivamente. A projeção dos gastos com o tratamento da AOS nas esferas pública e privada foi de R\$ 2.656.696 e R\$ 253.050, respectivamente. Houve redução do número de demandas judiciais entre 2017 e 2019. **Conclusões:** A judicialização como estratégia de acesso a recursos diagnósticos e terapêuticos relacionados à AOS é uma prática recorrente, resultando em ineficiência e iniquidade. A redução do número de demandas judiciais entre 2017 e 2019 pode ser explicada pela expansão das políticas locais de saúde ou por barreiras na jornada dos pacientes com AOS, como dificuldades de encaminhamento para atendimento especializado e a baixa disponibilidade de recursos diagnósticos.

Descritores: Apneia obstrutiva do sono; Pressão positiva contínua nas vias aéreas; Polissonografia; Acesso aos serviços de saúde.

INTRODUÇÃO

O acesso à saúde é um direito garantido ao cidadão brasileiro pela Constituição Federal de 1988.⁽¹⁾ O artigo 196 dispõe que “A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas [...]”. Nesse sentido, a Portaria do Ministério da Saúde/Gabinete do Ministro n. 4.279/2010, que estabelece diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), visa promover a integração sistêmica de ações e serviços de saúde, garantindo a provisão de atenção contínua, integral, responsável, humanizada e de qualidade.⁽²⁾

O processo de incorporação de tecnologias no SUS é realizado por uma agência do Ministério da Saúde denominada Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). A Conitec realiza a avaliação para incorporação de tecnologias em saúde por meio da análise de efetividade, segurança, custo-efetividade e

impacto orçamentário. As tecnologias incorporadas após o processo de avaliação passam a fazer parte da Relação Nacional de Medicamentos ou da Relação Nacional de Equipamentos e Materiais Permanentes Financiáveis para o SUS. Juntas, as relações desses produtos e serviços são disponibilizadas aos usuários do SUS em conformidade com as recomendações sobre fluxos específicos de atendimento, apresentadas nos Protocolos Clínicos de Diretrizes Terapêuticas.

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma doença crônica altamente prevalente. A AOS é caracterizada pela obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores durante o sono, contribuindo para um sono fragmentado e de má qualidade.⁽³⁾ No Brasil, estima-se que a AOS afete 50 milhões de habitantes.⁽⁴⁾ Essa condição promove impacto negativo na qualidade de vida⁽⁵⁾ e está associada a condições clínicas como hipertensão arterial sistêmica,⁽⁶⁾ infarto agudo do miocárdio,⁽⁷⁾ fibrilação atrial,⁽⁸⁾ acidente vascular cerebral,⁽⁹⁾ diabetes

Endereço para correspondência:

Daniela Vianna Pachito. Rua Itacolomi, 149, Ribeirão Preto, CEP 14025-250, SP, Brasil.

Tel.: 55 16 3610-0735. E-mail: pachito@uol.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro de ResMed Brasil.

mellitus,⁽¹⁰⁾ acidentes automobilísticos⁽¹¹⁾ e acidentes de trabalho.⁽¹²⁾ Apesar da alta prevalência de AOS e da associação da doença com morbidade e mortalidade, a assistência aos pacientes com AOS não está incluída nos protocolos de atendimento à saúde e nem é garantida pelos fluxos de atendimento ou redes estabelecidas nacionalmente no Brasil.

A judicialização é uma estratégia que os usuários dos sistemas de saúde no Brasil têm empregado como forma de conseguir acesso a procedimentos diagnósticos e terapêuticos incorporados que não estão efetivamente disponíveis, bem como a tecnologias não incorporadas. De acordo com dados do Conselho Nacional de Justiça, entre 2008 e 2017, houve 498.715 demandas judiciais referentes à saúde em primeira instância.⁽¹³⁾ Dentre essas demandas judiciais, 55,6%, 47,1% e 33,1%, respectivamente, eram referentes ao acesso a tecnologias diagnósticas, procedimentos e suprimentos ou materiais. A análise temporal do volume de ações judiciais mostrou um aumento de aproximadamente 130% no número de processos judiciais referentes à saúde entre 2008 a 2017.⁽¹³⁾

Os dispositivos de pressão positiva nas vias aéreas (PAP, do inglês *positive airway pressure*) são considerados a tecnologia mais efetiva para o tratamento de casos moderados a graves de AOS. Embora essa tecnologia tenha sido oficialmente incorporada pela Conitec, com fornecimento de dispensação pelos estados e pelo Distrito Federal, o efetivo fornecimento da tecnologia depende de termos locais de cooperação com os órgãos responsáveis. Nesse cenário, a judicialização se expressa como estratégia para a obtenção de atendimento especializado. Este estudo teve como objetivo apresentar dados referentes ao volume de processos judiciais relacionados ao acesso ao diagnóstico e tratamento da AOS no Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo com dados secundários coletados em todo o país entre janeiro de 2016 e dezembro de 2020. A identificação e avaliação dos processos judiciais referentes ao acesso ao diagnóstico e/ou tratamento da AOS foram realizadas em quatro fases (Quadro 1).

Na fase 1, foram desenvolvidas duas estratégias de busca. Os termos de busca para diagnóstico da AOS foram "*Polysomnography*", "*Polysomnogram*", "*PSG*" e "*Sleep Apnea Diagnosis*", enquanto os para tratamento da AOS foram "*CPAP*", "*CEPAP*", "*BILEVEL*", "*BIPAP*" e "*Positive Pressure*". As fontes de informação foram tribunais de justiça da primeira e segunda instâncias nas esferas nacional, estadual e do Distrito Federal no Brasil.

A fase 2 envolveu a realização de buscas nos bancos de dados dos tribunais de justiça no período definido para a análise. Os dados das demandas judiciais potencialmente referentes ao diagnóstico e/ou tratamento da AOS foram recuperados para posterior análise e consolidação.

Na fase 3, realizou-se a extração manual das informações referentes aos processos judiciais e a consolidação dessas informações, que foram inseridas em planilhas do Microsoft Excel. As variáveis compiladas incluíram data, tribunal de origem, região geográfica, número do registro profissional do médico prescritor, valor monetário incorrido, objeto da demanda (diagnóstico ou tratamento) e tipo de dispositivo pleiteado.

A Fase 4 envolveu a análise das informações obtidas junto ao Departamento de Informática do SUS: região geográfica (do demandante e do tribunal de justiça), presença de protocolos e/ou diretrizes regionais para fornecimento de CPAP, e número de registro no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde da instituição de saúde (o demandado). Também foram levantados dados do Conselho Federal de Medicina sobre os médicos prescritores quanto a registro como especialista em medicina do sono na Associação Médica Brasileira.

O número de demandas judiciais foi apresentado em frequência absoluta e relativa por região geográfica. Os dados referentes aos montantes incorridos nos processos judiciais foram apresentados de acordo com o tipo de sistema de saúde (público ou privado) por meio de medidas de tendência central e de dispersão. Para a estimativa das despesas totais associadas aos processos judiciais, incluindo aqueles sem relato das despesas incorridas, foi feita uma projeção utilizando a mediana das despesas conhecidas. Além disso, foi realizada uma análise de sensibilidade determinística do tipo melhor caso, utilizando o primeiro quartil para a projeção dos gastos totais, bem como uma análise de sensibilidade determinística do tipo pior caso, utilizando o terceiro quartil para a projeção dos gastos totais.

RESULTADOS

O presente estudo identificou um total de 1.462 casos de processos judiciais referentes à AOS, sendo 258 (17,6%) relacionados a diagnóstico e 1.204 (82,4%) relacionados a tratamento. No total, apenas 59,4% dos registros relatavam os valores monetários incorridos. Destes, 36,4% eram referentes ao diagnóstico e 64,4%, ao tratamento da AOS (Figura 1). Ao longo do período analisado, houve uma tendência de queda no número de demandas judiciais referentes ao tratamento e diagnóstico da AOS, com redução de mais de 50% no número de demandas judiciais em 2019 em relação a

Quadro 1. Etapas para a identificação de demandas judiciais referentes à apneia obstrutiva do sono.

Fase 1: Planejamento da busca e definição dos descritores, fontes de informação e período de estudo
Fase 2: Execução da busca em fontes de informação pré-definidas
Fase 3: Consolidação dos dados
Fase 4: Análise das variáveis e comparação das informações obtidas de outros bancos de dados públicos

2017. A distribuição das demandas judiciais entre as regiões geográficas do Brasil é apresentada na Tabela 1.

A análise da distribuição de processos judiciais por estado e Distrito Federal mostrou uma concentração de processos em São Paulo (n = 780; 53%); Minas Gerais (n = 263; 18%); Rio Grande do Sul (n = 171; 12%); Rio de Janeiro (n = 77; 5%); e Distrito Federal (n = 30; 2%). Eles foram responsáveis por 91% do total de casos no período estudado. Considerando-se o número de demandas judiciais por milhão de habitantes, a taxa da região Sudeste foi 1,8 vez maior do que a do país inteiro (10,6 por milhão de habitantes vs. 5,7 por milhão de habitantes).

Das 1.462 demandas judiciais, 1.383 (94%) eram contra governos, 70 (5%) eram contra provedores de saúde privados e 9 (1%) estavam sob sigilo. Das demandas judiciais contra governos, 720 (52%), 654 (47%) e 9 (1%), respectivamente, deram-se em nível municipal, estadual e federal.

Análise dos processos judiciais referentes ao diagnóstico da AOS

A análise dos processos judiciais referentes ao diagnóstico da AOS mostrou que o estado de Minas Gerais ficou em primeiro lugar (n = 102; 40%), seguido por São Paulo (n = 57; 22%), Rio Grande do Sul (n = 22; 9%), Rio de Janeiro (n = 20; 8%) e Goiás (n = 9; 3%).

A polissonografia é o procedimento diagnóstico para AOS e está identificada no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP). A análise mostrou que 87 processos judiciais (34%)

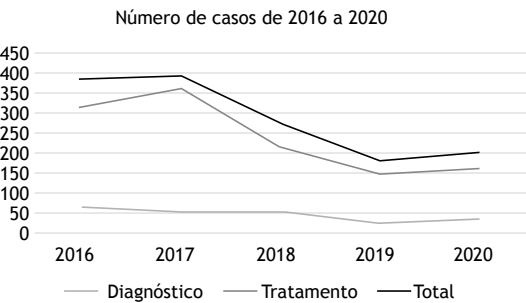


Figura 1. Número de demandas judiciais referentes à apneia obstrutiva do sono de 2016 a 2020.

Tabela 1. Número de demandas judiciais referentes ao diagnóstico e tratamento da apneia obstrutiva do sono, estratificado por região geográfica do Brasil, no período estudado.

Região	Tipo de recurso			PT		Por milhão de habitantes		
	Diagnóstico	Tratamento	Total	%		Diagnóstico	Tratamento	Total
Sudeste	180	943	1.123	76,8	89	2,0	10,6	12,6
Sul	28	164	192	13,1	30	0,9	5,4	6,4
Centro-Oeste	28	63	91	6,2	17	1,7	3,8	5,5
Nordeste	20	3	53	3,6	57	0,3	0,6	0,9
Norte	2	1	3	0,2	19	0,1	0,1	0,2
Total	258	1.204	1.462	100	212	1,2	5,7	6,9

PT: população total em milhões.

eram originários de municípios onde o procedimento está disponível em serviços de saúde públicos ou privados, enquanto 171 (66%) eram originários de municípios onde esse procedimento não é oferecido aos usuários do SUS.

Em 94 processos judiciais (36,4%), foi possível identificar as despesas associadas ao recurso solicitado. O valor monetário foi analisado separadamente de acordo com o tipo de demandado em questão (público ou privado). A judicialização envolvia a esfera pública e privada em 83 e 11 demandas judiciais, respectivamente. Para as demandas judiciais envolvendo entes públicos, correspondendo a 78 (89%) dos registros, as despesas projetadas relativas a todas as demandas judiciais, calculadas após a imputação da mediana para as demandas judiciais sem referência à despesa incorrida, foi de R\$ 575.227 para o caso base. A análise de sensibilidade mostrou despesas variando de R\$ 542.747 a R\$ 1.031.227 no melhor e pior cenários. No sistema privado de saúde, os gastos totais foram estimados em R\$ 188.002, e as análises de sensibilidade variaram de R\$ 168.906 a R\$ 202.330 (Tabela 2).

Análise dos processos judiciais referentes ao tratamento da AOS

Perfil do médico responsável pela prescrição do tratamento

Foi possível identificar o médico que prescreveu o tratamento em 424 demandas judiciais (29,0%). Destes, 104 médicos solicitantes (24,6%) eram considerados especialistas em medicina do sono pela Associação Médica Brasileira, enquanto 320 não tinham especialização na área. Conseguimos identificar as especialidades de 297 médicos. As mais comuns foram otorrinolaringologia, em 28,3%; pneumologia, em 18,2%; e neurologia, em 13,1%. Havia também cardiologistas (2,7%), clínicos gerais (2,7%), psiquiatras (1,7%) e médicos do trabalho (1,3%).

Tipos de dispositivos de PAP solicitados e despesas incorridas

Dispositivos de CPAP e BiPAP foram pleiteados em 1.117 (95,8%) e 36 (3,0%) das demandas judiciais, respectivamente. Não foi possível identificar o tipo de dispositivo solicitado em 1,2% dos casos.

Aproximadamente 64% das demandas judiciais apresentavam os montantes das despesas incorridas.

As despesas associadas à CPAP, tanto na esfera pública quanto na privada, foram classificadas como despesas com aquisição ou locação de equipamentos. Na esfera pública, 210 das 624 demandas judiciais (34%) eram referentes à aquisição, enquanto 414 (66%) eram referentes à locação.

Para os casos envolvendo entes públicos, o valor projetado referente à aquisição dos dispositivos, com a imputação da mediana para os casos sem referência à despesa incorrida, foi de R\$ 1.340.781; as análises de sensibilidade variaram de R\$ 1.284.769 a R\$ 1.443.229. Com relação à locação de equipamentos, as despesas totais incorridas foram estimadas em R\$ 574.525. Incluindo a projeção das demandas judiciais nas quais não foi mencionado o tipo de arranjo (ou seja, aquisição ou locação), de acordo com os percentuais observados nas demandas judiciais nas quais essa informação estava presente, encontramos uma despesa total de R\$ 2.656.696, e a análise de sensibilidade variou de R\$ 2.503.032 a R\$ 2.937.754.

No sistema privado de saúde, os gastos totais com demandas judiciais referentes ao tratamento da AOS foram estimados em R\$ 253.050, e as análises de sensibilidade variaram de R\$ 211.191 a R\$ 349.763 (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Nossos achados demonstram que a judicialização como forma de acesso a recursos diagnósticos e terapêuticos para AOS é uma prática comum, tanto na esfera pública quanto na privada. O tratamento com o dispositivo de PAP é considerado a primeira linha de tratamento para casos moderados a graves, além de ser considerado custo-efetivo.⁽¹⁴⁾ A ausência de fluxos de atendimento bem definidos e de diretrizes públicas nacionais para uma condição altamente prevalente, potencialmente tratável e com significativa sobrecarga associada é uma demonstração da restrição de um sistema de saúde integral, um dos princípios básicos do SUS.

A judicialização da saúde tem se tornado uma prática cada vez mais comum para obter acesso à saúde no Brasil. Em um estudo realizado no estado de Minas

Tabela 2. Despesas associadas a processos judiciais referentes ao diagnóstico da apneia obstrutiva do sono no Brasil no período estudado.

Esferas	Demandas judiciais indicando custos, n	Custos indicados nas demandas judiciais, R\$			Demandas judiciais, N	Valor total projetado, R\$		
		Total	Mediana (IIQ)	Média		Caso base	Melhor cenário	Pior cenário
Pública	83	415.227	1.000 (797-3.850)	5.002,73	243	575.227	542.747	1.031.227
Privada	11	140.906	11.774 (7.000-15.356)	12.809,63	15	188.002	168.906	202.330
Total	94	556.133	1.000 (899-5.975)	5.916,31	258	763.229	711.653	1.233.557

R\$: reais.

Tabela 3. Despesas associadas a processos judiciais referentes ao tratamento da apneia obstrutiva do sono no Brasil no período estudado.^a

Esferas	Demandas judiciais indicando custos, n	Custos indicados nas demandas judiciais, R\$			Demandas judiciais, N	Valor total projetado, R\$		
		Total	Mediana (IIQ)	Média		Mediana	Melhor cenário (Q1)	Pior cenário (Q3)
Pública	624	1.589.754	1.000 (1.000-3.000)	2.708,53	1.140	2.656.696	2.503.032	2.937.754
Aquisição	212	1.063.229	3.652 (2.915-5.000)	5.138,70	288	1.340.781	1.284.769	1.443.229
Locação	414	526.525	1.000 (1.000-1.000)	2.783,30	462	574.525	574.525	574.525
Não especificado	0				390	741.390	643.737	920.000
Privada	21	140.619	5.000 (1.000-10.000)	2.703,59	55	253.050	211.191	349.763
Aquisição	12	113.353	10.000 (5.000-12.000)	9.525,19	16	153.353	133.353	161.353
Locação	9	27.267	1.000 (1.000-4.000)	2.783,30	30	48.267	48.267	111.267
Não especificado	0				9	51.430	29.571	77.143
Total	645	1.730.373	1.000 (1.000-3.400)	2.838,66	1.204	2.909.746	2.714.223	3.287.517

R\$: reais; Q1: primeiro quartil; e Q3: terceiro quartil. ^aPara as demandas judiciais sem especificação da solicitação (aquisição ou locação), foram considerados o percentual de aquisição e locação observado nas demandas judiciais nas quais essas informações estavam disponíveis e as medidas sumárias dessas demandas judiciais.

Gerais, a maioria das demandas judiciais era referente a medicamentos de alto custo, aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, para linhas mais avançadas de tratamento para condições clínicas como artrite reumatoide e espondilite anquilosante.⁽¹⁵⁾ No mesmo estudo, aproximadamente 5% das tecnologias pleiteadas não eram registradas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o que denota o caráter emergente dessas tecnologias.⁽¹⁵⁾ Achados semelhantes foram encontrados em um estudo realizado no estado do Rio Grande do Norte que mostrou predominância de solicitações relacionadas a agentes antineoplásicos e imunomoduladores.⁽¹⁶⁾ Aproximadamente 13% das demandas judiciais no estado do Rio Grande do Norte envolviam pelo menos um medicamento *off label*.⁽¹⁷⁾ Além disso, uma revisão sistemática de estudos descritivos avaliando demandas judiciais no Brasil mostrou que o percentual de solicitação de tecnologias terapêuticas potencialmente substituíveis por tecnologias disponíveis no SUS variou de 41,7% a 80,0%.⁽¹⁸⁾

O presente estudo identificou um total de 1.462 casos de judicialização relacionados à AOS, sendo 17,6% e 82,4% relacionados ao diagnóstico e tratamento dessa condição, respectivamente. Dados do Conselho Nacional de Justiça⁽¹⁹⁾ revelaram que o percentual de demandas judiciais solicitando acesso ao diagnóstico de qualquer condição foi de 55,6%, e nossos resultados mostraram que 17,6% eram referentes apenas ao diagnóstico de AOS. Com relação às demandas judiciais referentes a tratamento, o Conselho Nacional de Justiça relatou um percentual total de 33,1%, enquanto encontramos um percentual muito maior (82,9%) considerando apenas o tratamento da AOS. Essa diferença pode indicar que é mais difícil ter acesso ao tratamento da AOS do que ao tratamento de outras condições. Nesse sentido, a judicialização como forma de acesso ao diagnóstico e tratamento da AOS difere em relação às demandas predominantes na cena nacional. O uso de CPAP é considerado a primeira linha de tratamento para casos moderados a graves de AOS. O uso de aparelhos intraorais como alternativa de tratamento para a AOS, geralmente efetivo para casos mais leves,⁽²⁰⁾ também não é coberto pelo SUS, o que significa que as únicas alternativas de tratamento oferecidas são os procedimentos cirúrgicos das vias aéreas.

A judicialização nesse cenário pode, portanto, ser explicada pela inexistência de um fluxo de atendimento para esses pacientes, pela alta prevalência da doença e pela escassez de recursos alocados, como leitos hospitalares para polissonografia, que é necessária para o diagnóstico. A polissonografia é um procedimento de prestação obrigatória pelo SUS, seja em ambiente hospitalar ou ambulatorial. De acordo com o SIGTAP, o custo da polissonografia em ambulatorio ou em hospital era de R\$ 125,00 e R\$ 170,00, respectivamente, em 2020.⁽²¹⁾ Considerando que se trata de um procedimento especializado que leva muito tempo e necessita de supervisão técnica contínua, o valor monetário apresentado no SIGTAP é

inferior ao custo real do exame, o que representa uma barreira para a abertura e manutenção de laboratórios do sono credenciados pelo SUS.

A mediana dos gastos incorridos nas demandas judiciais referentes ao diagnóstico da AOS no SUS foi de R\$ 1.000 no período estudado. De acordo com o SIGTAP, o custo para a realização de uma polissonografia em ambiente hospitalar era de R\$ 170,00, ou seja, cinco usuários do sistema público de saúde poderiam ter sido submetidos a uma polissonografia a esse custo, o que demonstra os efeitos nocivos da judicialização sobre a eficiência e sustentabilidade do SUS.

Embora não exista um protocolo oficial ou diretriz nacional do Ministério da Saúde para definir o fluxo de atendimento para pacientes com AOS, a Conitec recomenda uma despesa de R\$ 3.000 para a aquisição de um dispositivo de CPAP. O montante médio incorrido nas demandas judiciais envolvendo o sistema público de saúde analisadas foi de R\$ 3.652, representando um excedente de 21,7% do valor recomendado pela Conitec. Essas discrepâncias podem ser justificadas pela falta de implementação de processos licitatórios para a aquisição de equipamentos e pela perda de oportunidades de negociação de preços para compras de grandes volumes.

O impacto negativo na eficiência do sistema de saúde também ocorre na perspectiva dos sistemas privados de saúde. A polissonografia faz parte de um conjunto de procedimentos obrigatórios. O valor de referência a ser pago depende de negociações entre cada prestador de serviço e a fonte pagadora. A tabela da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) fornece o valor de referência a ser utilizado para negociações iniciais. A CBHPM de 2016 projetada para 2018 estipulou que a polissonografia tinha valor inicial de negociação de R\$ 797,00.⁽²²⁾ Dividindo-se a mediana das despesas incorridas com demandas judiciais na esfera privada referentes ao diagnóstico da AOS (R\$ 11.774) por esse valor inicial, observa-se que 14 usuários da saúde privada poderiam ter sido atendidos pelo valor proposto pela tabela da CBHPM.

Ao longo do período analisado, houve redução do número absoluto de demandas judiciais entre 2017 e 2019. Esse fato pode ser explicado pela expansão das políticas locais de acesso ao diagnóstico e tratamento da AOS em algumas localidades que instauraram processos administrativos para o tratamento da AOS com CPAP. Alternativamente, pode refletir a presença de barreiras no atendimento ao paciente, como a falta de diagnóstico e a reduzida oferta de serviços especializados. No entanto, esses argumentos são especulativos, uma vez que não há uma revisão de literatura organizada que os comprove. As diretrizes públicas nacionais já provaram ser efetivas na redução da judicialização. Em 1999, a infecção pelo HIV foi um caso bem estabelecido de resposta do governo para a redução da judicialização e a abordagem das necessidades de saúde. Entre 1991 e 1998, 90% dos processos judiciais eram referentes à infecção pelo HIV. Em 1999, com a criação de um programa

nacional de saúde pública para combater a doença, essas demandas judiciais diminuíram para 16,7%.⁽²³⁾ Outras possibilidades são as barreiras existentes durante a jornada do paciente com AOS, como a dificuldade de encaminhamento para um especialista e a baixa disponibilidade de polissonografia. De acordo com a legislação brasileira, o diagnóstico e o tratamento da AOS podem ser realizados por qualquer médico. Na prática clínica, no entanto, médicos certificados em medicina do sono são mais propensos a diagnosticar e tratar pacientes com AOS.

A metodologia utilizada para identificar as demandas judiciais é um ponto forte do presente estudo. A fim de retratar o cenário nacional da judicialização referente ao atendimento de pacientes com AOS, foi realizada uma pesquisa nos bancos de dados eletrônicos de 21 Tribunais de Justiça brasileiros, de 4 Tribunais Superiores de Justiça ou Tribunais Regionais Federais e do Supremo Tribunal Federal, utilizando descritores para identificar demandas judiciais referentes ao tema. O período analisado compreendeu os últimos 5 anos. Foi realizada a projeção das despesas totais, com imputação da mediana para as demandas judiciais que não relataram despesas incorridas, bem como análises de sensibilidade determinísticas do melhor e pior cenários, imputando os valores do primeiro e terceiro quartis, respectivamente. Esse procedimento permitiu uma estimativa mais completa das despesas totais incorridas, além de considerar as incertezas em relação aos montantes atribuídos. Vale destacar que foi utilizada a mediana e que o uso da média teria levado a estimativas de gastos mais expressivas.

Apesar da metodologia criteriosa adotada, este estudo apresenta limitações. Não é possível descartar a possibilidade de que existam processos judiciais nos quais foram utilizados termos não convencionais descrevendo as tecnologias solicitadas e que, por isso, podem não ter sido identificados, levando a uma subestimação do universo total de processos judiciais referentes à AOS. Além disso, a identificação de especialistas em medicina do sono entre os médicos prescritores foi realizada na época da análise, e não na época da execução das demandas judiciais, o que pode ter levado a uma superestimação do percentual

de casos originados por esses médicos. Da mesma forma, a identificação dos serviços de saúde onde o procedimento de polissonografia estava disponível foi realizada na época da análise.

Embora seja de conhecimento público que existem municípios que possuem um processo administrativo organizado, com centros de sono públicos para oferecer diagnósticos e tratamentos, não existem dados públicos sistematizados que permitam avaliar e comparar esses municípios. O presente estudo oferece uma possibilidade de compreensão do volume de processos judiciais referentes ao acesso ao diagnóstico e tratamento da AOS no Brasil. Recomenda-se, portanto, a realização de estudos nessa área.

Concluindo, o grande volume de processos judiciais referentes ao atendimento de pacientes com AOS no Brasil pode ser devido à falta de uma política pública nacional que coordene e garanta o fluxo de atendimento de uma condição prevalente e tratável associada a morbidade e mortalidade.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DVP: conceituação; metodologia; análise formal; redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito. BF: conceituação; curadoria de dados; aquisição de financiamento; administração do projeto; metodologia; análise formal; redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito. CA: aquisição de financiamento; revisão e edição do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito. AG, CP e PV: investigação; curadoria de dados; recursos; aprovação da versão final do manuscrito. ALE e LFD: conceituação; metodologia; redação e revisão do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

DVP, ALE e LFD: atividades de consultoria para ResMed Brasil neste e em outros projetos. BF: funcionário de ResMed Brasil durante a condução do estudo. CA: funcionário de ResMed Brasil. AG, CP e PV: atividades de consultoria para ResMed Brasil neste projeto.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal; 1988.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 4.279, de 30 de dezembro de 2010. Diário Oficial da União. Brasília, DF; 31 dezembro 2010; Seção 1; p. 88.
3. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. JAMA. 2020;323(14):1389-1400. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3514>
4. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. Lancet Respir Med. 2019;7(8):687-698. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5)
5. Moyer CA, Sonnad SS, Garetz SL, Helman JL, Chervin RD. Quality of life in obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature. Sleep Med. 2001;2(6):477-491. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(01\)00072-7](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(01)00072-7)
6. Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X, Ding J, Xing W, et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 2018;8(1):010405. <https://doi.org/10.7189/jogh.08.010405>
7. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5(5):720-728. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964783>
8. Youssef I, Kamran H, Yacoub M, Patel N, Goulbourne C, Kumar S, et al. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. J Sleep Disord Ther. 2018;7(1):282. <https://doi.org/10.4172/2167-0277.1000282>

9. Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, Ferini-Strambi L, Brill AK, Bonsignore MR, et al. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *Eur Respir J*. 2020;55(4):1901104. <https://doi.org/10.1183/13993003.01104-2019>
10. Qie R, Zhang D, Liu L, Ren Y, Zhao Y, Liu D, et al. Obstructive sleep apnea and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes*. 2020;12(6):455-464. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13017>
11. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2009 Dec 15;5(6):573-81. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27662>
12. Garbarino S, Guglielmi O, Sanna A, Mancardi GL, Magnavita N. Risk of Occupational Accidents in Workers with Obstructive Sleep Apnea: Systematic Review and Meta-analysis. *Sleep*. 2016;39(6):1211-1218. <https://doi.org/10.5665/sleep.5834>
13. Instituto de Ensino e Pesquisa (INSPER). Judicialização da Saúde: Perfil das Demandas, Causas e Propostas de Solução. Brasília, DF: Conselho Nacional de Justiça; 2019.
14. Pachito DV, Bagattini ÂM, Drager LF, Eckeli AL, Rocha A. Economic evaluation of CPAP therapy for obstructive sleep apnea: a scoping review and evidence map. *Sleep Breath*. 2022;26(1):17-30. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02362-8>
15. Machado MA, Acurcio Fde A, Brandão CM, Faleiros DR, Guerra AA Jr, Cherchiglia ML, et al. Judicialization of access to medicines in Minas Gerais state, Southeastern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2011;45(3):590-598. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102011005000015>
16. Oliveira YMDC, Braga BSF, Farias AD, Vasconcelos CM, Ferreira MAF. Judicialization of access to medicines: analysis of lawsuits in the state of Rio Grande do Norte, Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2021;37(1):e00174619. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00174619>
17. Oliveira YMDC, Braga BSF, Farias AD, Pereira SPD, Ferreira MAF. Judicialization of medicines: effectiveness of rights or break in public policies?. *Rev Saude Publica*. 2020;54:130. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002301>
18. Catanheide ID, Lisboa ES, de Souza LEPPF. Characteristics of the judicialization of access to medicines in Brazil: a systematic review. *Physis: Rev Saude Coletiva*. 2016;26(4):1335-1356. <https://doi.org/10.1590/s0103-73312016000400014>
19. Instituto de Ensino e Pesquisa (INSPER). Judicialização da Saúde: Perfil das Demandas, Causas e Propostas de Solução. Brasília, DF: Conselho Nacional de Justiça; 2019.
20. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383(9918):736-747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60734-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60734-5)
21. Brasil. Ministério da Saúde. Tecnologia da Informação a Serviço do SUS (DATASUS) [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2020 Dec 2]. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
22. Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Barueri, SP: Manole; 2016. p. 210.
23. Messeder AM, Osorio-de-Castro CG, Luiza VL. Can court injunctions guarantee access to medicines in the public sector? The experience in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2005;21(2):525-534. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2005000200019>



O tamanho da língua é importante: revisitando a classificação de Mallampati em pacientes com apneia obstrutiva do sono

Rodolfo Augusto Bacelar de Athayde¹, Leonardo Luiz Igreja Colonna¹,
Fabiola Schorr¹, Eloisa Maria Mello Santiago Gebrim², Geraldo Lorenzi-Filho¹,
Pedro Rodrigues Genta¹

1. Laboratório do Sono – LIM 63 – Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Departamento de Radiologia, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 25 outubro 2022.
Aprovado: 28 dezembro 2022.

Trabalho realizado no Laboratório do Sono – LIM 63 – Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: A classificação de Mallampati tem sido usada para prever a apneia obstrutiva do sono (AOS). As estruturas de tecidos moles das vias aéreas superiores são propensas a deposição de gordura, sendo a língua a maior dessas estruturas. Como existe uma relação entre um grau mais elevado na classificação de Mallampati e maior obstrução da orofaringe, aventamos a hipótese de que a classificação de Mallampati está relacionada com o volume da língua e com um desequilíbrio entre o volume da língua e o da mandíbula. **Métodos:** Homens adultos foram submetidos a avaliação clínica, polissonografia e TC das vias aéreas superiores. O volume da língua e o volume da mandíbula foram calculados e comparados conforme a classificação de Mallampati. **Resultados:** Foram incluídos 80 pacientes (média de idade: 46,8 anos). Em média, os participantes do estudo apresentavam sobrepeso (IMC = $29,3 \pm 4,0$ kg/m²) e AOS moderada (índice de apneias e hipopneias = $26,2 \pm 26,7$ eventos/h). Os pacientes da classe IV de Mallampati eram mais velhos que os da classe II (53 ± 9 anos vs. 40 ± 12 anos; $p < 0,01$) e apresentavam maior circunferência do pescoço (43 ± 3 cm vs. 40 ± 3 cm; $p < 0,05$), AOS mais grave (51 ± 27 eventos/h vs. 24 ± 23 eventos/h; $p < 0,01$) e maior volume da língua (152 ± 19 cm³ vs. 135 ± 18 cm³; $p < 0,01$). Os pacientes da classe IV de Mallampati também apresentavam maior volume da língua que os da classe III (152 ± 19 cm³ vs. 135 ± 13 cm³; $p < 0,05$), bem como maior relação entre o volume da língua e o da mandíbula ($2,5 \pm 0,5$ cm³ vs. $2,1 \pm 0,4$ cm³; $p < 0,05$). A classificação de Mallampati apresentou relação com o índice de apneias e hipopneias ($r = 0,431$, $p < 0,001$), o IMC ($r = 0,405$, $p < 0,001$), a circunferência do pescoço e da cintura ($r = 0,393$, $p < 0,001$), o volume da língua ($r = 0,283$, $p < 0,001$) e o volume da língua/volume da mandíbula ($r = 0,280$, $p = 0,012$). **Conclusões:** A classificação de Mallampati aparentemente é influenciada pela obesidade, aumento da língua e maior obstrução das vias aéreas superiores.

Descritores: Apneia obstrutiva do sono; Língua; Obesidade; Diagnóstico por imagem.

INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada pela obstrução repetida das vias aéreas superiores durante o sono. A AOS é altamente prevalente e está relacionada com comprometimento da qualidade de vida e aumento do risco cardiovascular.⁽¹⁻⁵⁾ Obesidade, idade avançada e sexo masculino são os principais fatores de risco de AOS.^(6,7) Cada um desses fatores está relacionado com aumento dos tecidos moles e maior colapsabilidade das vias aéreas superiores.⁽⁶⁾ A língua é a maior estrutura anatômica da faringe e é particularmente propensa a aumentar em virtude da deposição de gordura.⁽⁸⁾ Acredita-se que o desequilíbrio entre a estrutura óssea das vias aéreas superiores e o volume dos tecidos moles desempenhe um papel importante no aumento da colapsabilidade das vias aéreas superiores em pacientes com AOS.⁽⁹⁾

A classificação de Mallampati foi elaborada para prever o risco de intubação endotraqueal difícil com base no

exame direto da via aérea superior com o paciente sentado e a língua em protrusão máxima.⁽¹⁰⁾ Se for desproporcionalmente grande, a base da língua ofusca a orofaringe. A classificação de Mallampati vai de I a IV; quanto maior a classificação, mais estreita a via aérea superior.⁽¹⁰⁾ A classificação de Mallampati foi recentemente usada para avaliar o risco de AOS.⁽¹¹⁻¹⁵⁾ No entanto, as estruturas anatômicas que levam a um grau mais elevado na classificação de Mallampati ainda não foram completamente descritas. Como existe uma relação entre um grau mais elevado na classificação de Mallampati e maior obstrução da orofaringe, aventamos a hipótese de que a classificação de Mallampati está relacionada com o volume da língua e com um desequilíbrio entre o volume da língua e o da mandíbula.

MÉTODOS

O presente estudo faz parte de um estudo maior sobre fatores anatômicos de risco de AOS.⁽⁹⁾ O protocolo do

Endereço para correspondência:

Rodolfo Augusto Bacelar de Athayde. Laboratório do Sono, LIM 63, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 8º andar, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 2661-5000. E-mail: rodolfobacelar1@hotmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Processo n. 2022/035641 e 2018/20612-4) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo n. 313348/2017-0).

estudo consistiu em avaliação clínica, polissonografia (PSG) basal e TC das vias aéreas superiores.⁽⁹⁾ Todos os procedimentos foram realizados em um prazo de 14 dias; entretanto, na maioria dos participantes do estudo, a TC foi realizada à tarde, antes da PSG basal.⁽⁹⁾

Foram recrutados homens brasileiros (brancos ou descendentes de japoneses) na faixa etária de 18 a 70 anos, encaminhados à clínica do sono do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, na cidade de São Paulo (SP).⁽⁹⁾ Os critérios de exclusão foram os seguintes: sexo feminino; anormalidades craniofaciais; comorbidades como DPOC, insuficiência cardíaca, doença renal crônica e doença neuromuscular; e uso atual de sedativos.⁽⁹⁾ Todos os pacientes foram submetidos a avaliação clínica e exame físico, com medição da estatura, peso, circunferência da cintura e circunferência do pescoço, além de avaliação da classificação de Mallampati.⁽⁹⁾

Os pacientes foram avaliados por meio de PSG durante o sono natural. O monitoramento e a avaliação incluíram eletroencefalografia, eletro-oculografia, eletromiografia de queixo e perna, eletrocardiografia, oximetria, medição do fluxo aéreo (por meio de cânula de pressão nasal e termistor oronasal) e medição dos movimentos torácicos e abdominais durante a respiração (Alice 5; *Philips Respironics*, Murrysville, PA, EUA), em conformidade com as diretrizes da *American Academy of Sleep Medicine*.^(9,16)

Todos os pacientes foram submetidos a TC das vias aéreas superiores (*Discovery CT 750 HD*; *GE HealthCare Technologies Inc.*, Chicago, IL, EUA). As imagens foram adquiridas durante a respiração corrente tranquila, com os pacientes em decúbito dorsal com a cabeça em posição neutra, alinhada ao plano de Frankfurt, que vai da margem inferior da órbita à porção superior do trago, perpendicular à mesa de TC.⁽¹⁷⁾ As imagens foram adquiridas com colimação/intervalo de 2,5 mm e reconstruídas com espessura/intervalo de 0,625/0,625 mm, com 120 kV, 100 mA e tempo de rotação de 0,8 s. As imagens axiais e sagitais foram reconstruídas na *Advantage Workstation*, versão 4.5 (*GE HealthCare Technologies Inc.*) para a realização de medidas lineares e volumétricas.⁽¹⁸⁾ O volume da mandíbula foi determinado por meio de uma técnica baseada na densidade óssea (isto é, 160-3.000 UH). Para determinar o volume da língua, o contorno da língua foi identificado e traçado manualmente em cada imagem axial.^(19,20) Reconstruções volumétricas foram realizadas para determinar o volume da mandíbula e da língua. Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo investigador.⁽⁹⁾

Todos os pacientes foram submetidos a exame das vias aéreas superiores e avaliação da classificação de Mallampati.⁽⁹⁾ Os pacientes foram orientados a respirar pelo nariz após uma única deglutição e abrir bem a boca com protrusão voluntária da língua, sem fonação. Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo investigador. O grau de obstrução da orofaringe foi determinado pela classificação de Mallampati: grau I: tonsilas, pilares e palato mole claramente

visíveis; grau II: úvula, pilares e polo superior visíveis; grau III: somente parte do palato mole visível, sem visualização das tonsilas, pilares e base da úvula; grau IV: somente o palato duro visível. Na mesma visita, foi calculado o IMC.⁽⁹⁾

Variáveis clínicas, polissonográficas e anatômicas foram comparadas conforme a classificação de Mallampati (I-IV). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para determinar se as variáveis tinham distribuição normal. A ANOVA de uma via com análise *post hoc* de Bonferroni foi usada para comparações intergrupos. A correlação de postos de Spearman foi usada para testar as associações entre a classificação de Mallampati, o índice de apneias e hipopneias (IAH), o IMC, a circunferência do pescoço, a circunferência da cintura, o volume da língua e a relação volume da língua/volume da mandíbula. Também se testou o quão precisas eram as variáveis do estudo para prever AOS moderada a grave. Realizou-se a análise da curva ROC, e a ASC foi usada para testar o quão precisas eram as variáveis do estudo para detectar um IAH > 15 eventos/h, determinando-se o ponto de corte com o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade. Modelos de regressão logística univariada e multivariada foram construídos para testar preditores de AOS moderada a grave (IAH > 15 eventos/h). Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. As variáveis foram descritas em forma de média $\pm$ dp ou mediana [IIQ]. Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *SPSS Statistics*, versão 17.0 (*SPSS Inc.*, Chicago, IL, EUA).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Protocolo n. 0230/09; SDC 3235/08/151).⁽⁹⁾ Todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.⁽⁹⁾

RESULTADOS

Oitenta pacientes do sexo masculino foram incluídos no estudo (Tabela 1) e divididos em quatro grupos com base na classificação de Mallampati (Tabela 2). Em comparação com os participantes da classe IV de Mallampati, os da classe I apresentavam menor IMC ($26,7 \pm 2,4$ kg/m² vs. $30,8 \pm 3,6$ kg/m²; $p < 0,01$), menor circunferência do pescoço ($39,7 \pm 2,3$ cm vs. $42,7 \pm 2,7$ cm; $p < 0,01$), menor circunferência da cintura ($94,2 \pm 9,1$ cm vs. $106,5 \pm 11,0$ cm; $p < 0,01$) e AOS menos grave ($22,3 \pm 17,8$ eventos/h vs. $51,3 \pm 27,2$ eventos/h; $p < 0,01$). Os participantes da classe II de Mallampati eram mais jovens ($40,1 \pm 11,7$ anos de idade vs. $53,3 \pm 9,3$ anos de idade; $p < 0,01$) e apresentavam menor circunferência do pescoço ($40,4 \pm 3,0$ cm vs. $42,7 \pm 2,7$ cm; $p < 0,05$), AOS menos grave ($23,6 \pm 22,7$ eventos/h vs. $51,3 \pm 27,2$ eventos/h; $p < 0,01$) e menor volume da língua ($134,8 \pm 17,7$ cm³ vs. $152,3 \pm 19,1$ cm³; $p < 0,01$) que os da classe IV (Figura 1). Os participantes da classe III de Mallampati apresentavam menor volume da língua ($134,5 \pm 12,7$ cm³ vs. $152,3 \pm 19,1$ cm³; p

< 0,05) e menor relação entre o volume da língua e o da mandíbula ($2,1 \pm 0,4 \text{ cm}^3$ vs. $2,5 \pm 0,5 \text{ cm}^3$; $p < 0,05$) que os da classe IV. A classificação de Mallampati relacionou-se com o IAH ($r = 0,431$, $p < 0,001$), o IMC ($r = 0,405$, $p < 0,001$), a circunferência do pescoço ($r = 0,393$, $p < 0,001$), a circunferência da cintura ($r = 0,393$, $p < 0,001$), o volume da língua ($r = 0,283$, $p < 0,001$) e a relação volume da língua/volume da mandíbula ($r = 0,280$, $p = 0,012$).

A Tabela 3 mostra a acurácia das variáveis do estudo em prever a AOS, além dos resultados da análise de regressão logística univariada com a AOS (IAH > 15 eventos/h) como variável dependente. A Tabela 4 apresenta os resultados da análise de regressão logística multivariada com a AOS (IAH > 15 eventos/h) como variável dependente. A classe III ou IV de Mallampati (OR = 3,075; IC95%: 1,003-9,428; $p = 0,049$) e a

idade superior a 45 anos (OR = 5,300; IC95%: 1,768-15,873; $p = 0,003$) apresentaram relação independente com maior risco de AOS, independentemente da etnia.

DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo é a relação entre a classificação de Mallampati e variáveis relacionadas à obesidade, a gravidade da AOS, o volume da língua e o desequilíbrio entre o volume da língua e da mandíbula. Os pacientes da classe IV de Mallampati tenderam a ser mais velhos e mais obesos (com IMC mais elevado ou maior circunferência do pescoço e da cintura) que os da classe I ou II, além de apresentarem AOS mais grave e maior volume da língua. Os da classe IV também apresentaram maior desequilíbrio entre o volume da língua e da mandíbula que os da classe III. Esses achados sugerem que a classificação de Mallampati é influenciada pela obesidade e pelo volume da língua.

A obesidade é um importante fator de risco de AOS e pode resultar em aumento das estruturas de tecidos moles das vias aéreas superiores, particularmente da língua.^(8,21) Estudos com animais mostram que a obesidade leva ao aumento do volume da língua por meio da infiltração de gordura.⁽²²⁾ Em um estudo de autópsias, Nashi et al.⁽⁸⁾ mostraram que o peso da língua e a porcentagem de gordura da língua apresentaram forte correlação com o IMC. Estudos com TC e ressonância magnética mostram que a infiltração de gordura na

Tabela 1. Características demográficas e antropométricas dos participantes do estudo (N = 80) e parâmetros polissonográficos.^a

Parâmetro	Resultado
Homens	80 (100%)
Brasileiros descendentes de japoneses	40 (50%)
Idade, anos	$46,8 \pm 13,0$
IMC, kg/m ²	$29,3 \pm 3,9$
Circunferência da cintura, cm	101 ± 10
Circunferência do pescoço, cm	41 ± 3
Comorbidades	49 (60%)
Hipertensão	30 (37%)
Diabetes	13 (16%)
Dislipidemia	16 (19%)
Pontuação na Escala de Sonolência de Epworth	11 ± 6
IAH, eventos/h	$26,2 \pm 26,7$
Tempo total de sono, min	$360,3 \pm 64,6$
Eficiência do sono, %	80 ± 9
Latência do sono, min	11 ± 12
Sono REM, %	$11,5 \pm 8,1$
SpO ₂ mais baixa, %	79 ± 9
Volume da língua, cm ³	$141,3 \pm 18,3$
Relação volume da língua/volume da mandíbula	$2,3 \pm 0,4$

IAH: índice de apneias e hipopneias; e REM: *rapid eye movement*. ^aDados expressos em forma de n (%) ou média $\pm$ dp.

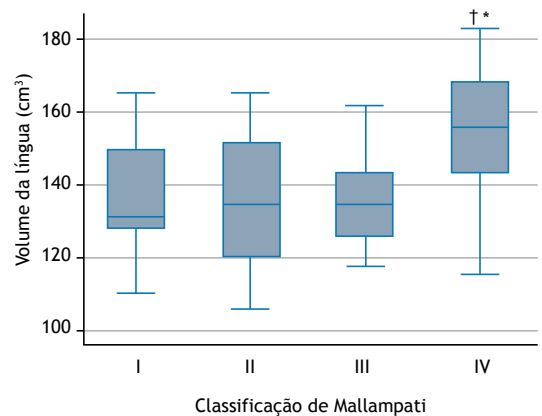


Figura 1. Volume da língua, conforme a classificação de Mallampati. * $p < 0,01$ vs. classe II. † $p < 0,05$ vs. classe III.

Tabela 2. Variáveis antropométricas e volume da língua, conforme a classificação de Mallampati.^a

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Participantes, n	17	19	18	26
Idade, anos	$44,4 \pm 14,0$	$40,1 \pm 11,7^*$	$46,3 \pm 14,4$	$53,3 \pm 9,3$
IMC, kg/m ²	$26,7 \pm 2,4^*$	$28,9 \pm 4,6$	$29,5 \pm 4,3$	$30,8 \pm 3,6$
IAH, eventos/h	$22,3 \pm 17,8^*$	$23,6 \pm 22,7^*$	$39,8 \pm 25,1$	$51,3 \pm 27,2$
Circunferência do pescoço, cm	$39,7 \pm 2,3^*$	$40,4 \pm 3,0^†$	$41,6 \pm 2,3$	$42,7 \pm 2,7$
Circunferência da cintura, cm	$94,2 \pm 9,07^*$	$100,1 \pm 11,56$	$101 \pm 9,61$	$106,5 \pm 10,99$
Volume da língua, cm ³	$138,1 \pm 17,2$	$134,8 \pm 17,7^*$	$134,5 \pm 12,7^†$	$152,3 \pm 19,1$
Relação volume da língua/volume da mandíbula, cm ³	$2,2 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,4^†$	$2,5 \pm 0,5$

IAH: índice de apneias e hipopneias. ^aDados expressos em forma de média $\pm$ dp, exceto onde indicado. * $p < 0,01$. † $p < 0,05$ vs. classe IV de Mallampati.

Tabela 3. Regressão logística univariada entre apneia obstrutiva do sono (índice de apneias e hipopneias > 15 eventos/h) e variáveis clínicas/antropométricas e sua acurácia em prever a apneia obstrutiva do sono (índice de apneias e hipopneias > 15 eventos/h).

Variável	OR [IC95%]	p	ASC	Corte	Sensibilidade, %	Especificidade, %
IMC	1,26 [1,08-1,48]	0,003	0,729	27,86	70,37	69,23
IMC > 27,86 kg/m ²	5,34 [1,93-14,78]	< 0,001				
Classes I e II de Mallampati	1,75 [1,13-2,71]	0,013	0,671	3	66,67	69,23
Classes III e IV de Mallampati	4,5 [1,64-12,31]	0,003				
Idade	1,07 [1,03-1,12]	< 0,001	0,751	45	72,2	73,1
Idade > 45 anos	7,06 [2,47 - 20,20]	< 0,001				
Pontuação na ESE	1,12 [1,02-1,22]	0,015	0,664	10	68,5	53,9
Questionário de Berlin	4,99 [0,59-41,78]	0,137				
Circunferência do pescoço	1,74 [1,32-2,29]	0,000	0,831	40,2	77,78	76,92
Circunferência do pescoço > 40,2 cm	11,67 [3,82-35,59]	< 0,001				
Circunferência da cintura	1,10 [1,04-1,16]	< 0,001	0,739	100	64,81	69,23
Circunferência da cintura > 100 cm	4,14 [1,52-11,30]	0,005				

ESE: Escala de Sonolência de Epworth.

Tabela 4. Análise de regressão logística multivariada de preditores de apneia obstrutiva do sono (índice de apneias e hipopneias > 15 eventos/h).

Preditor	OR	ep	Z	p > z	IC95%
Classe III ou IV de Mallampati	3,075	1,757	1,97	0,049	1,003 9,428
Idade > 45 anos	5,300	2,966	2,98	0,003	1,768 15,873
Branco	1,135	0,635	0,23	0,821	0,379 3,398
_cons	0,495	0,255	-1,36	0,173	0,180 1,360

língua e o volume dos tecidos moles das vias aéreas superiores apresentam relação com a obesidade.⁽⁶⁾ Schwab et al.⁽²³⁾ analisaram fotografias digitais de 318 controles e 542 pacientes com AOS. O tamanho da língua foi maior nos pacientes com AOS do que nos controles em modelos não ajustados controlados para que se levassem em conta a idade, o sexo e a raça, mas a diferença não foi significativa quando os modelos foram controlados para que se levasse em conta o IMC.^(23,24) A perda de peso leva à redução do teor de gordura da língua e do comprimento da faringe, reforçando a associação entre obesidade e aumento do volume da língua por infiltração de gordura.⁽⁷⁾

Ahn et al. observaram que a classificação de Mallampati apresentou relação com maior volume da língua e maior relação volume da língua/área intramandibular.⁽²⁵⁾ Em outro estudo, um grau mais elevado na classificação de Mallampati apresentou relação com maior área da língua em pacientes cirúrgicos ($p < 0,05$).⁽²⁶⁾ Há estudos nos quais se estabeleceu uma relação entre a classificação de Mallampati e o IMC.^(11,23) No presente estudo, a classificação de Mallampati relacionou-se com o volume da língua e com um desequilíbrio entre o volume da língua e da mandíbula. Amra et al. avaliaram dados antropométricos e a classificação de Mallampati em pacientes com AOS confirmada e observaram que aqueles com AOS grave eram mais obesos e apresentavam um grau mais elevado na classificação de Mallampati do que aqueles com AOS leve a moderada.⁽¹¹⁾ Esses achados são consistentes com os nossos, que mostram que a classificação de Mallampati associa-se a variáveis relacionadas à obesidade (IMC, circunferência do pescoço e circunferência da cintura).

A obesidade e o aumento das estruturas de tecidos moles das vias aéreas superiores podem juntos levar a um grau mais elevado na classificação de Mallampati.

No presente estudo, as classes III e IV de Mallampati foram preditores precisos de AOS moderada a grave (isto é, de um IAH > 15 eventos/h). Em uma meta-análise, Friedman et al. mostraram que houve relação significativa entre um grau mais elevado na classificação de Mallampati e a gravidade da AOS.⁽¹²⁾ Estudos anteriores nos quais foram avaliados preditores da gravidade da AOS mostraram que a classificação de Mallampati foi a mais importante variável associada à gravidade da AOS: pacientes da classe IV de Mallampati apresentaram um risco cinco vezes maior de AOS leve a grave.^(27,28) Nuckton et al.⁽¹³⁾ observaram que para cada aumento de 1 ponto na classificação de Mallampati, a chance de apresentar AOS aumentava em 2,5 (IC95%: 1,2-5,0; $p = 0,01$) e o IAH aumentava em 5,2 eventos/h (IC95%: 0,2-10; $p = 0,04$), independentemente de variáveis relacionadas à anatomia das vias aéreas, habitus corporal, sintomas e histórico médico. Em outro estudo, um grau mais elevado na classificação de Mallampati apresentou relação com IAH mais alto, tanto sem ajuste como com ajuste para que se levasse em conta a idade, o sexo, a raça e o IMC.⁽²³⁾ Portanto, um grau mais elevado na classificação de Mallampati é um fator de risco de AOS.

Nosso estudo tem várias limitações. Em virtude do desenho transversal, não podemos estabelecer uma relação causal entre a classificação de Mallampati, o volume da língua e a obesidade. Como incluímos somente pacientes do sexo masculino, nossos achados

são limitados a homens. Nossa intenção ao incluir apenas pacientes do sexo masculino era reduzir a variabilidade das variáveis do estudo. Como a população do estudo foi composta por homens brasileiros brancos ou descendentes de japoneses, nossas conclusões limitam-se a essas etnias. Estudos futuros devem abordar essas limitações por meio da investigação de amostras maiores, que incluam outras etnias, e da exploração de medidas diferenciais de língua e mandíbula em homens e mulheres. A classificação de Mallampati é suscetível a discordância interobservadores. Para minimizar esse possível viés, todos os exames do presente estudo foram realizados pelo mesmo investigador. São necessários estudos que venham a avaliar os efeitos da perda de peso no volume da língua e na classificação de Mallampati.

A classificação de Mallampati apresentou relação com variáveis relacionadas à obesidade, com língua

maior e com maior desequilíbrio entre o volume da língua e da mandíbula. É possível que a classificação de Mallampati seja afetada pelo impacto da obesidade no tamanho da língua e no grau de obstrução das vias aéreas superiores.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

RABA: análise dos dados/estatística e redação do manuscrito. LLIC: análise dos dados/estatística. FS: coleta de dados e análise dos dados/estatística. EMMSG e GLF: revisão crítica do manuscrito. PRG: concepção/desenho do estudo, análise dos dados/estatística e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Heatley EM, Harris M, Battersby M, McEvoy RD, Chai-Coetzer CL, Antic NA. Obstructive sleep apnoea in adults: a common chronic condition in need of a comprehensive chronic condition management approach. *Sleep Med Rev.* 2013;17(5):349-355. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.09.004>
- Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):687-698. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5)
- Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310-318. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0)
- Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-446. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>
- Godoy IR, Martinez-Salazar EL, Ejazi A, Genta PR, Bredella MA, Torriani M. Fat accumulation in the tongue is associated with male gender, abnormal upper airway patency and whole-body adiposity. *Metabolism.* 2016;65(11):1657-1663. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.08.008>
- Wang SH, Keenan BT, Wiemken A, Zang Y, Staley B, Sarwer DB, et al. Effect of Weight Loss on Upper Airway Anatomy and the Apnea-Hypopnea Index. The Importance of Tongue Fat. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(6):718-727. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0692OC>
- Nashi N, Kang S, Borkdull GC, Lucas J, Davidson TM. Lingual fat at autopsy. *Laryngoscope.* 2007;117(8):1467-1473. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318068b566>
- Schorr F, Kayamori F, Hirata RP, Danzi-Soares NJ, Gebrim EM, Moriya HT, et al. Different Craniofacial Characteristics Predict Upper Airway Collapsibility in Japanese-Brazilian and White Men. *Chest.* 2016;149(3):737-746. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0638>
- Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J.* 1985;32(4):429-434. <https://doi.org/10.1007/BF03011357>
- Amra B, Pirpiran M, Soltaninejad F, Penzel T, Fietze I, Schoebel C. The prediction of obstructive sleep apnea severity based on anthropometric and Mallampati indices. *J Res Med Sci.* 2019;24:66. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_653_18
- Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, Lundgren ME, Pott T. Diagnostic value of the Friedman tongue position and Mallampati classification for obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(4):540-547. <https://doi.org/10.1177/0194599812473413>
- Nuckton TJ, Glidden DV, Browner WS, Claman DM. Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2006;29(7):903-908. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.7.903>
- Liisto G, Rombaux P, Belge C, Dury M, Aubert G, Rodenstein DO. High Mallampati score and nasal obstruction are associated risk factors for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2003;21(2):248-252. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00292403>
- Yu JL, Rosen I. Utility of the modified Mallampati grade and Friedman tongue position in the assessment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(2):303-308. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8188>
- Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479-504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
- Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(5 Pt 1):1673-1689. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.5.7582313>
- Genta PR, Schorr F, Eckert DJ, Gebrim E, Kayamori F, Moriya HT, et al. Upper airway collapsibility is associated with obesity and hyoid position. *Sleep.* 2014;37(10):1673-1678. <https://doi.org/10.5665/sleep.4078>
- Abramson Z, Susarla S, August M, Troulis M, Kaban L. Three-dimensional computed tomographic analysis of airway anatomy in patients with obstructive sleep apnea. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(2):354-362. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.09.087>
- Welch KC, Foster GD, Ritter CT, Wadden TA, Arens R, Maislin G, et al. A novel volumetric magnetic resonance imaging paradigm to study upper airway anatomy. *Sleep.* 2002;25(5):532-542. <https://doi.org/10.1093/sleep/25.5.530>
- Shigeta Y, Ogawa T, Ando E, Clark GT, Enciso R. Influence of tongue/mandible volume ratio on oropharyngeal airway in Japanese male patients with obstructive sleep apnea. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111(2):239-243. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.10.013>
- Brennick MJ, Delikatny J, Pack AI, Pickup S, Shinde S, Zhu JX, et al. Tongue fat infiltration in obese versus lean Zucker rats. *Sleep.* 2014;37(6):1095-1102C. <https://doi.org/10.5665/sleep.3768>
- Schwab RJ, Leinwand SE, Bearn CB, Maislin G, Rao RB, Nagaraja A, et al. Digital Morphometrics: A New Upper Airway Phenotyping Paradigm in OSA. *Chest.* 2017;152(2):330-342. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.005>

24. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):522-530. <https://doi.org/10.1164/rccm.200208-866OC>
25. Ahn SH, Kim J, Min HJ, Chung HJ, Hong JM, Lee JG, et al. Tongue Volume Influences Lowest Oxygen Saturation but Not Apnea-Hypopnea Index in Obstructive Sleep Apnea. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135796. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135796>
26. Hiremath AS, Hillman DR, James AL, Noffsinger WJ, Platt PR, Singer SL. Relationship between difficult tracheal intubation and obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth*. 1998;80(5):606-611. <https://doi.org/10.1093/bja/80.5.606>
27. Ruangsri S, Jorns TP, Pwasiri S, Luecha T, Chaithap C, Sawanyawisuth K. Which oropharyngeal factors are significant risk factors for obstructive sleep apnea? An age-matched study and dentist perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2016;8:215-219. <https://doi.org/10.2147/NSS.S96450>
28. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidyanathan K, Pieri S, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1999;109(12):1901-1907. <https://doi.org/10.1097/00005537-199912000-00002>



Linfangioleiomiomatose: níveis circulantes de FGF23 e difusão pulmonar

Anthony J Esposito^{1,2}, Jewel Imani¹, Shikshya Shrestha¹, Shefali Bagwe¹, Anthony M Lamattina¹, Marina Vivero³, Hilary J Goldberg¹, Ivan O Rosas⁴, Elizabeth P Henske¹, Souheil Y El-Chemaly^{1,5}

1. Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston (MA) USA.
2. Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago (IL) USA.
3. Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston (MA) USA.
4. Department of Medicine, Section of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Baylor College of Medicine, Houston (TX) USA.
5. Sanofi, Cambridge (MA) USA.

Recebido: 25 setembro 2022.

Aprovado: 19 fevereiro 2023.

Estudo realizado no Brigham and Women's Hospital, Boston (MA) EUA.

RESUMO

Objetivo: A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença rara e destrutiva dos pulmões com um número limitado de determinantes da atividade da doença, que são uma necessidade crítica para ensaios clínicos. O FGF23 já foi implicado em várias doenças pulmonares crônicas. O nosso objetivo foi determinar a associação entre os níveis séricos de FGF23 e a função pulmonar em uma coorte de pacientes com LAM. **Métodos:** Estudo descritivo unicêntrico no qual foram recrutados indivíduos com LAM e controles com doenças pulmonares não declaradas. Os níveis séricos de FGF23 foram medidos em todos os indivíduos. Os dados clínicos, incluindo testes de função pulmonar, foram obtidos retrospectivamente a partir dos prontuários eletrônicos dos indivíduos com LAM. As associações entre os níveis de FGF23 e as características clínicas da LAM foram exploradas por meio do teste de hipóteses não paramétrico. **Resultados:** A amostra incluiu 37 indivíduos com LAM e 16 controles. Os níveis de FGF23 foram mais altos no grupo LAM do que no grupo controle. No grupo LAM, níveis de FGF23 acima do ponto de corte ideal distinguiram 33% dos indivíduos com níveis não diagnósticos de VEGF-D. Níveis mais baixos de FGF23 estavam associados à DL_{CO} comprometida ($p = 0,04$), particularmente naqueles com comprometimento isolado da difusão e sem outras alterações espirométricas ($p = 0,04$). **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que o FGF23 está associado a alterações na difusão pulmonar em pacientes com LAM e potencialmente indicam novos mecanismos de patogênese da LAM. O FGF23 isoladamente ou em combinação com outras moléculas precisa ser validado como um biomarcador da atividade da LAM em futuras pesquisas clínicas.

Descritores: Linfangioleiomiomatose; Fator de crescimento de fibroblastos 23; Capacidade de difusão pulmonar.

INTRODUÇÃO

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença cística rara dos pulmões.⁽¹⁾ Afeta quase exclusivamente mulheres jovens em idade fértil e ocorre esporadicamente ou em associação com *tuberous sclerosis complex* (TSC, complexo da esclerose tuberosa), sendo que a associação TSC-LAM afeta até 81% das mulheres com a síndrome genética.^(2,3) A LAM causa a destruição progressiva do parênquima pulmonar em virtude do acúmulo de células LAM semelhantes a células de músculo liso que, sem terapia citostática, acaba resultando em insuficiência respiratória e morte na ausência de transplante pulmonar.

Mutações por perda de função nos genes supressores tumorais *TSC1* ou *TSC2* resultam na ativação constitutiva do alvo mamífero/meccanista da via da rapamicina, levando a um crescimento descontrolado, motilidade e sobrevivência das células de LAM, entre outras alterações.⁽⁴⁾ As células de LAM — além dos monócitos estimulados por células *TSC2* deficientes — liberam VEGF-D,^(5,6) que foi validado como biomarcador diagnóstico em virtude de sua elevação no sangue periférico de pacientes com

LAM em comparação com controles saudáveis.^(6,7) Um nível de VEGF-D superior a 800 pg/mL é 100% específico para LAM, mas tem uma taxa de falso-negativos de cerca de 40%, o que, na ausência de outras características de LAM (ou seja, angiomiolipoma, derrame quiloso), frequentemente torna necessária uma biópsia pulmonar.⁽⁸⁾ Independentemente dos níveis de VEGF-D ou da evidência de hipertensão pulmonar, nós e outros demonstramos anteriormente que um subgrupo de pacientes com LAM pode apresentar redução isolada da DL_{CO}.⁽⁹⁻¹¹⁾

Alteração da densidade mineral óssea é frequente em pacientes com LAM e já foi associada à deficiência de estrogênio e doenças pulmonares.⁽¹²⁾ O FGF23, proteína de 32 kDa secretada pelos osteócitos, é essencial para a manutenção da homeostase do fósforo sérico e se encontra desregulado nas doenças humanas que afetam a densidade mineral óssea.⁽¹³⁾ Consequentemente, os níveis de FGF23 apresentam correlação positiva com a inflamação das vias aéreas na DPOC e se encontram elevados nos pulmões de pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI), doença na qual o FGF23 desempenha um papel antifibrótico e anti-inflamatório.^(14,15) Portanto,

Endereço para correspondência:

Anthony J Esposito. 675 North Saint Clair Street, Suite 18-250, Chicago, ZIP 60611, IL, USA.

Tel.: 1 312 695-1800. Fax: 1 312 695-4741. E-mail: anthony.esposito@northwestern.edu

Apoio financeiro: Souheil Y El-Chemaly recebeu apoio financeiro dos *Congressionally Directed Medical Research Programs* (TS180064) e do *Anne Levine LAM Research Fund*. Anthony J Esposito recebeu apoio financeiro do *National Heart, Lung, and Blood Institute at the National Institutes of Health* (F32 HL151132).

aventamos a hipótese de que os níveis circulantes de FGF23 se encontrariam alterados em pacientes com LAM e estariam associados à função pulmonar comprometida.

MÉTODOS

Mulheres adultas (≥ 18 anos de idade) com LAM e controles adultos saudáveis do sexo feminino foram recrutados no *Brigham and Women's Hospital* (Boston, MA, EUA) segundo protocolos aprovados pelo Conselho de Revisão Institucional do *Mass General Brigham* (2008P002027 e 2012P000840). Todos os indivíduos participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. A LAM foi diagnosticada por critérios estabelecidos.⁽¹⁶⁾ Foram excluídos os indivíduos com histórico de tabagismo ou que estavam recebendo inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos/mechanicista. Amostras de soro foram coletadas de cada indivíduo por meio de protocolos padronizados. Dados sobre idade e testes de função pulmonar (TFP) foram coletados retrospectivamente dos prontuários médicos. Os TFP foram realizados em um laboratório clínico de acordo com os padrões da *American Thoracic Society*.⁽¹⁷⁾ As concentrações de FGF23 foram determinadas por ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA) segundo o protocolo do fabricante.

Os grupos LAM e controle foram comparados quanto à idade basal por meio do teste U de Mann-Whitney. Defeito de difusão foi definido segundo os critérios da *American Thoracic Society*.⁽¹⁸⁾ Redução isolada da DL_{co} foi definida como VEF₁ e CVF acima (ou seja, normal) e DL_{co} abaixo (ou seja, alterada) do 5º percentil dos valores previstos. Uma curva ROC foi gerada para determinar se os níveis de FGF23 eram efetivos para identificar mulheres com LAM vs. controles. Foram excluídos os níveis de FGF23 abaixo do nível de detecção do teste ELISA (78,1 pg/mL), e atribuiu-se um valor de 50.000 pg/mL aos níveis acima do nível de detecção (5.000 pg/mL em uma diluição de 1:10) para essas análises. Os outliers foram excluídos pelo método *extreme studentized deviate*. A ASC e o IC95% correspondente foram calculados pelos métodos trapezoidal e de Wilson-Brown, respectivamente. Os valores ideais de FGF23 para diferenciar indivíduos com e sem LAM foram determinados pelo índice de Youden. A associação entre os níveis de FGF23 e de VEGF-D foi determinada pela correlação de postos

de Spearman. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa Stata, versão 16.1 (College Station, TX, EUA).

RESULTADOS

Foram recrutados 37 indivíduos com LAM e 16 indivíduos controle para esta análise. As características basais dos indivíduos com LAM são apresentadas na Tabela 1. A média de idade nos grupos LAM (46 anos; IIQ: 35-56 anos) e controle (43 anos; IIQ, 37-51 anos) não diferiu estatisticamente (p = 0,94). Os dados de função pulmonar dos indivíduos controle não estavam disponíveis; no entanto, esses indivíduos não tinham histórico autorrelatado de doença pulmonar. A mediana do intervalo entre a flebotomia para avaliação dos níveis séricos de FGF23 e os TFP foi de um dia (IIQ: 0-31 dias).

Os indivíduos com LAM apresentaram níveis mais altos de FGF23 do que os controles (Figura 1A). A curva ROC avaliando a eficiência dos níveis de FGF23 para discriminar os grupos LAM e controle (Figura 1B) produziu uma ASC de 0,74 (IC95%: 0,60-0,88; p = 0,0059). O ponto de corte ideal de 1.349,0 pg/mL estimado a partir da curva ROC identificou corretamente quase todos os controles, exceto 2, produzindo uma especificidade de 87,50%, e 22 indivíduos com LAM, produzindo uma sensibilidade de 59,46% (razão de verossimilhança positiva de 4,76). Os níveis de FGF23 e de VEGF-D apresentaram correlação inversa (p = -0,37; p = 0,03). A mediana do nível de FGF23 nos indivíduos com LAM e níveis não diagnósticos de VEGF-D (< 800 pg/mL) foi significativamente maior (12.843,9 pg/mL; IIQ: 3.044,2-32.096,6 pg/mL) do que naqueles com LAM e níveis diagnósticos de VEGF-D (1.365,6 pg/mL; IIQ: 395,4-1.690,8 pg/mL; p = 0,01). Dos 22 indivíduos com LAM e níveis de FGF23 elevados, 21 tinham resultados de dosagem de VEGF-D disponíveis para análise, dos quais 7 (33%) estavam abaixo do limiar diagnóstico de 800 pg/mL. Por outro lado, dos 27 indivíduos com níveis de VEGF-D elevados, 13 (48%) apresentaram níveis de FGF23 abaixo do ponto de corte ideal.

Entre os indivíduos com LAM, o defeito de difusão estava associado a níveis mais baixos de FGF23 (Figura 2A). Os indivíduos com defeito isolado de difusão também apresentaram níveis mais baixos de FGF23 em comparação com aqueles com DL_{co} normal ou com alterações nos TFP (Figura 2B). Os níveis de FGF23, no entanto, não estavam associados a alterações no VEF₁ ou na CVF.

DISCUSSÃO

O FGF23 já foi associado a doenças pulmonares crônicas como DPOC e FPI.^(14,15) Aqui, demonstramos que os níveis séricos de FGF23 diferenciam indivíduos com LAM de controles e estão associados a defeitos de difusão pulmonar. Esses achados não foram relatados anteriormente, sugerem diferenças mecanicistas subjacentes na patogênese da doença e propõem um

Tabela 1. Características basais dos indivíduos com linfangioleiomiomatose (N = 37).^a

Variáveis	Indivíduos
Idade, anos	46 [35-56]
TSC	6 (16)
VEF ₁ , % do previsto	88 [75-98]
CVF, % do previsto	98 [90-108]
DL _{co} , % do previsto	73 [57-88]
Redução isolada da DL _{co}	7 (19)

TSC: *tuberous sclerosis complex* (complexo da esclerose tuberosa). ^aValores expressos em n (%) ou mediana [IIQ]. Dados indisponíveis: DL_{co} (n = 1).

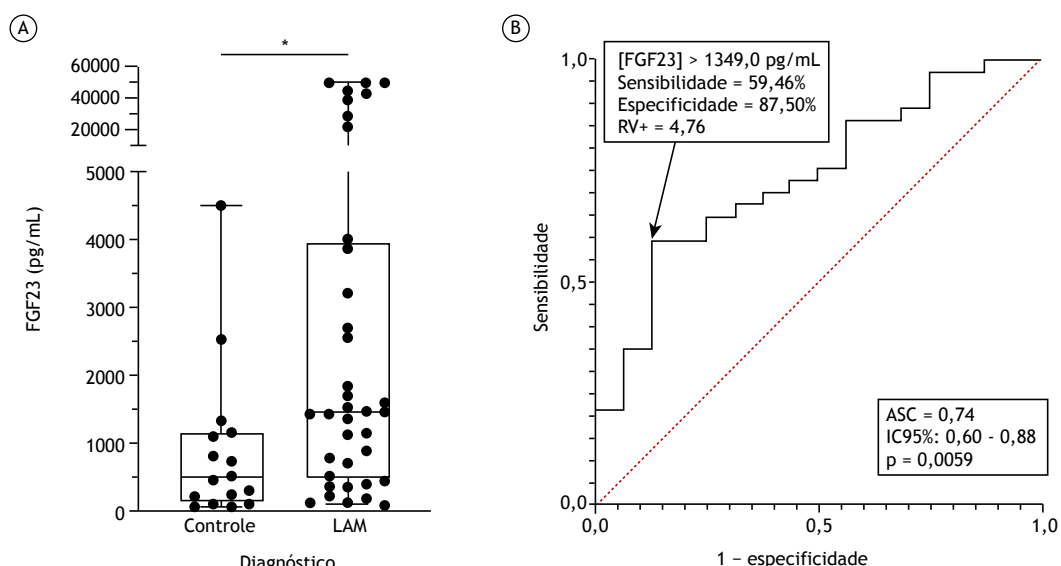


Figura 1. Níveis circulantes de FGF23 diferenciam indivíduos com linfangioleiomiomatose (LAM) de controles saudáveis. Em A, níveis séricos de FGF23 em indivíduos controle (N = 16) e com LAM (N = 37). Em B, curva ROC avaliando a eficiência dos níveis séricos de FGF23 para discriminar indivíduos com LAM de controles. RV+: razão de verossimilhança positiva. *p < 0,05.

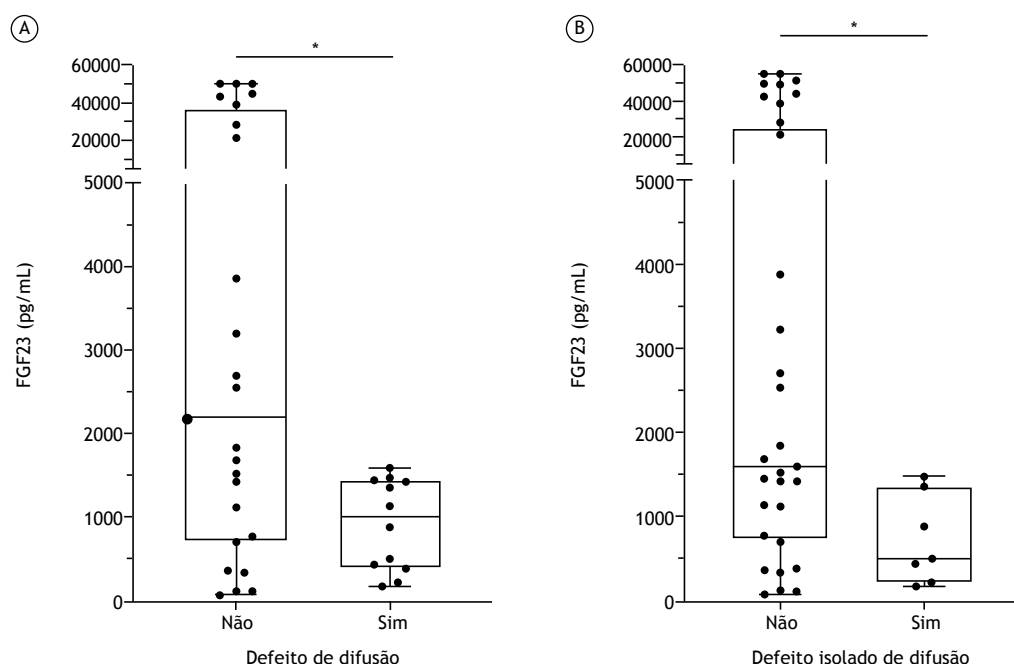


Figura 2. Níveis circulantes de FGF23 são mais baixos em indivíduos com linfangioleiomiomatose (LAM) e alterações na difusão pulmonar. Em A, níveis séricos de FGF23 em indivíduos com LAM (N = 36) com ou sem defeito de difusão. Em B, níveis séricos de FGF23 em indivíduos com LAM (N = 36) com ou sem defeito isolado de difusão. *p < 0,05.

potencial candidato a biomarcador da atividade da doença na LAM, uma necessidade ainda não atendida no desenho de ensaios clínicos.

O FGF23 é um hormônio fosfatúrico que atua nos tecidos por meio de receptores de FGF e Klotho, sendo que essa última atua como correceptor.⁽¹⁹⁾ Estudos anteriores implicaram FGF23 e Klotho em doenças pulmonares. Os níveis plasmáticos de FGF23

encontram-se aumentados em pacientes com DPOC e já foram associados a um fenótipo de exacerbação frequente.⁽²⁰⁾ Tanto no modelo de camundongos *knockout* para Klotho e para o receptor 4 do FGF, a inflamação das vias aéreas encontra-se aumentada.^(14,21) Além disso, os níveis de FGF23 encontram-se suprarregulados em indivíduos com FPI, e a administração conjunta de FGF23 e Klotho reduziu os marcadores fibróticos e

inflamatórios em fibroblastos estimulados pelo TGF- β .⁽¹⁵⁾ O presente estudo é, até onde sabemos, o primeiro a implicar FGF23 na LAM.

Níveis baixos de Klotho já foram associados à função pulmonar comprometida, incluindo DL_{co} baixa, em pacientes com leves alterações parenquimatosas não dependentes que afetam mais de 5% dos pulmões na TC, denominadas alterações pulmonares intersticiais.⁽²²⁾ Em células TSC2 deficientes — como as células de LAM — já foi demonstrado que Klotho apresenta efeito citocida.⁽²³⁾ Klotho e FGF23 são regulados reciprocamente de tal forma que se espera que pacientes com níveis baixos de Klotho tenham níveis altos de FGF23.⁽²⁴⁾ Em nosso estudo, encontramos associação entre níveis baixos de FGF23 e defeitos de difusão em pacientes com LAM, que é distinta da associação descrita em pacientes com alterações pulmonares intersticiais. Dada a interação entre FGF23 e Klotho em modelos experimentais e seus papéis descritos anteriormente em doenças respiratórias humanas, é tentador aventar a hipótese de que o FGF23 não só é um biomarcador de LAM, mas também pode contribuir para a patogênese da doença. O papel do FGF23 na LAM pode refletir o que já foi descrito para a variante do promotor *MUC5B* na FPI — tanto de forma prediativa quanto prognóstica.^(25,26) São necessários estudos pré-clínicos que examinem o papel do FGF23 e/ou de seu cofator Klotho na patogênese e progressão da LAM.

Muitos biomarcadores já foram descritos para a LAM; no entanto, a maioria não tem relação com a gravidade da doença. O VEGF-D é um biomarcador amplamente utilizado no diagnóstico da LAM; no entanto, ele tem uma taxa de falso-negativos de cerca de 40%.^(7,8) Nossa coorte produziu um desempenho semelhante, já que 8 dos 35 indivíduos com LAM e dados de VEGF-D disponíveis (23%) apresentaram níveis inferiores ao limiar diagnóstico. Encorajadoramente, constatamos que o FGF23 identificou corretamente 7 desses 8 indivíduos (88%) com LAM e níveis não diagnósticos de VEGF-D. Os níveis de FGF23 e de VEGF-D apresentaram correlação negativa em nosso estudo. Uma possível explicação para essa observação é que o FGF23 e o VEGF-D podem ter mecanismos regulatórios diferentes e que pacientes com FGF23 e VEGF-D baixos podem apresentar um fenótipo clínico único de doença leve. Nossos dados sugerem que, uma vez validado, o FGF23 pode ter valor diagnóstico em mulheres com “LAM VEGF-D negativa” para evitar a necessidade de biópsia pulmonar.

A identificação de biomarcadores da atividade da doença LAM para apoiar o desenho de ensaios clínicos é uma prioridade de pesquisa amplamente reconhecida entre os especialistas da área.⁽²⁷⁻²⁹⁾ Pesquisas anteriores demonstraram que, além do VEGF-D,⁽³⁰⁾ os níveis séricos de endostatina e de proteína de ligação à vitamina D apresentam correlação com os níveis de DL_{co} e que esses últimos também estão associados a um fenótipo de doença progressiva.^(10,31) Nosso estudo sugere que FGF23 também pode ser uma adição valiosa a esses biomarcadores emergentes da função pulmonar em

pacientes com LAM, já que níveis mais baixos estavam associados a defeito de difusão e redução isolada da DL_{co}. Pesquisas futuras são necessárias para determinar o desempenho desses biomarcadores, incluindo o FGF23, potencialmente como parte de um painel que avalie a atividade da doença em pacientes com LAM, o qual pode ter um desempenho melhor do que o de qualquer um deles isoladamente.

Nosso estudo tem várias limitações importantes. Embora nossos dados tenham identificado uma associação entre FGF23, alterações na difusão pulmonar e indivíduos com LAM, o desempenho do FGF23 como um potencial biomarcador da doença ainda não foi comprovado. Sugerimos um papel potencial para o FGF23 na avaliação da atividade da doença; entretanto, estudos futuros precisarão validar esses achados em uma coorte independente para estabelecer a generalização. Além disso, o tamanho de nossa amostra de pacientes com LAM foi pequeno, o que se deve em parte à prevalência extremamente baixa da doença. Apesar dessa consideração, ainda fomos capazes de determinar associações estatisticamente significativas com importantes implicações clínicas, sugerindo que o tamanho do efeito do FGF23 pode ser substancial. Em estudos posteriores com coortes maiores, poder significativo para identificar associações entre o FGF23 e as características de pacientes com LAM deverá impulsionar nossas conclusões. Além disso, nosso estudo carece de avaliação longitudinal. É possível que os níveis de FGF23 estejam associados ao declínio progressivo da função pulmonar; para nossos propósitos, esses níveis foram determinados apenas em um único momento. Seria importante determinar se os níveis de FGF23 prevêm doença progressiva, pois haveria importantes implicações terapêuticas e prognósticas.

Em resumo, constatamos que os níveis séricos de FGF23 estavam associados a alterações na difusão pulmonar e distinguimos indivíduos com LAM de controles. Embora estudos adicionais sejam necessários para validar nossas conclusões, esses achados podem ter implicações importantes para futuras pesquisas de investigação translacional da patogênese da LAM e para o desenho de ensaios clínicos, potencialmente como um marcador da atividade da doença.

AGRADECIMENTOS

Nossos sinceros agradecimentos às pacientes com LAM e suas famílias que participaram do estudo e à equipe do Centro de Pesquisa e Atendimento Clínico em LAM do *Brigham and Women's Hospital* por seus esforços.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

AJE, AML, MV, HJG, IOR, EPH e SYE-C: desenho do estudo. AJE, JI, SS, SB, AML, MV e SYE-C: aquisição, análise ou interpretação dos dados. AJE e SYE-C: análise estatística. Todos os autores contribuíram para a revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo

intelectual importante. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Johnson SR. Lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2006;27(5):1056-1065. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00113303>
- Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzenberger RA, Bechtle J, Brooks PG, et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(4):669-671. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.4.2101154>
- Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS, Rattan MS, Krueger DA, Bissler JJ, et al. Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest*. 2013;144(2):578-585. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2813>
- Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.35>
- Cui Y, Steagall WK, Lamattina AM, Pacheco-Rodriguez G, Stylianou M, Kidambi P, et al. Aberrant SYK Kinase Signaling Is Essential for Tumorigenesis Induced by TSC2 Inactivation. *Cancer Res*. 2017;77(6):1492-1502. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2755>
- Seyama K, Kumasaka T, Souma S, Sato T, Kurihara M, Mitani K, et al. Vascular endothelial growth factor-D is increased in serum of patients with lymphangioleiomyomatosis. *Lymphat Res Biol*. 2006;4(3):143-152. <https://doi.org/10.1089/lrb.2006.4.143>
- Young LR, Inoue Y, McCormack FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):199-200. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0707517>
- Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. *Chest*. 2010;138(3):674-681. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0573>
- Courtwright AM, Baldi BG, Kidambi P, Cui Y, Lamattina AM, Villalba JA, et al. Characterization of lymphangioleiomyomatosis patients with discordance between spirometric and diffusion measurements of pulmonary function. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2018;35(3):206-212.
- Lamattina AM, Poli S, Kidambi P, Bagwe S, Courtwright A, Louis PH, et al. Serum endostatin levels are associated with diffusion capacity and with tuberous sclerosis-associated lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):72. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1050-4>
- Matthew BP, Hasani AM, Chen YC, Pirooznia M, Stylianou M, Rollison SF, et al. Ultra-Small Lung Cysts Impair Diffusion Without Obstructing Air Flow in Lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2021;160(1):199-208. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.077>
- Taveira-Dasilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Bone mineral density in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(1):61-67. <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-701OC>
- Guo YC, Yuan Q. Fibroblast growth factor 23 and bone mineralisation. *Int J Oral Sci*. 2015;7(1):8-13. <https://doi.org/10.1038/ijos.2015.1>
- Krick S, Grabner A, Baumlín N, Yanucil C, Helton S, Grosche A, et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho contribute to airway inflammation. *Eur Respir J*. 2018;52(1):1800236. <https://doi.org/10.1183/13993003.00236-2018>
- Barnes JW, Duncan D, Helton S, Hutcheson S, Kurundkar D, Logsdon NJ, et al. Role of fibroblast growth factor 23 and klotho cross talk in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019;317(1):L141-L154. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00246.2018>
- McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-Dasilva AM, Glasgow CG, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(6):748-761. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1384ST>
- Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
- Culver BH, Graham BL, Coates AL, Wanger J, Berry CE, Clarke PK, et al. Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(11):1463-1472. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1981ST>
- Razzaque MS. FGF23-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis: is Klotho an essential player?. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(3):F470-F476. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.90538.2008>
- Gulati S, Wells JM, Urdaneta GP, Balestrini K, Vital I, Tovar K, et al. Fibroblast Growth Factor 23 is Associated with a Frequent Exacerbator Phenotype in COPD: A Cross-Sectional Pilot Study. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2292. <https://doi.org/10.3390/ijms20092292>
- Easter M, Garth J, Harris ES, Shei RJ, Helton ES, Wei Y, et al. Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Deficiency Mediates Airway Inflammation in the Adult Healthy Lung?. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:317. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00317>
- Buendia-Roldan I, Machuca N, Mejia M, Maldonado M, Pardo A, Selman M. Lower levels of α -Klotho in serum are associated with decreased lung function in individuals with interstitial lung abnormalities. *Sci Rep*. 2019;9(1):10801. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47199-0>
- Shrestha S, Adib E, Imani J, Aguiar DJ, Lamattina AM, Tassew DD, et al. Angiotensin II receptor type 1 blockade regulates Klotho expression to induce TSC2-deficient cell death. *J Biol Chem*. 2022;298(11):102580. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102580>
- Richter B, Faul C. FGF23 Actions on Target Tissues-With and Without Klotho. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:189. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00189>
- Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y, Gao W, Dupuis J, Latourelle JC, et al. MUC5B promoter polymorphism and interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2192-2200. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1216076>
- Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, Ma SF, Garcia JG, Richards TJ, et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA*. 2013;309(21):2232-2239. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.5827>
- Nijmeh J, El-Chemaly S, Henske EP. Emerging biomarkers of lymphangioleiomyomatosis. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(2):95-102. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1409622>
- El-Chemaly S, Henske EP. The next breakthrough in LAM clinical trials may be their design: challenges in design and execution of future LAM clinical trials. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(2):195-204. <https://doi.org/10.1586/17476348.2015.1024663>
- Lamattina AM, Taveira-Dasilva A, Goldberg HJ, Bagwe S, Cui Y, Rosas IO, et al. Circulating Biomarkers From the Phase 1 Trial of Sirolimus and Autophagy Inhibition for Patients With Lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2018;154(5):1070-1082. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1029>
- Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Akira M, Kitaichi M, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioleiomyomatosis. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212776. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212776>
- Miller S, Coveney C, Johnson J, Farmaki AE, Gupta N, Tobin MD, et al. The vitamin D binding protein axis modifies disease severity in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1800951. <https://doi.org/10.1183/13993003.00951-2018>



Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor—efetividade clínica e segurança no mundo real. Estudo unicêntrico português

Kelly Lopes¹, Catarina Custódio², Carlos Lopes^{3,4}, Raquel Bolas³, Pilar Azevedo^{3,4}

1. Centro Hospitalar Barreiro Montijo EPE, Barreiro, Portugal.
2. Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal.
3. Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte EPE, Lisboa, Portugal.
4. Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

Recebido: 30 agosto 2022.

Aprovado: 16 novembro 2022.

Trabalho realizado no Centro de Fibrose Cística, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte EPE, Lisboa, Portugal.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a efetividade do tratamento com elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) e caracterizar seu perfil de segurança em pacientes com fibrose cística (FC) em um cenário clínico de mundo real. **Métodos:** Estudo observacional prospectivo realizado em um centro de referência em FC de Portugal com pacientes adultos com FC que iniciaram o tratamento com ELX/TEZ/IVA. As características clínicas dos pacientes foram coletadas, e os dados de efetividade e segurança, avaliados. **Resultados:** Dos 56 pacientes acompanhados no centro na época do estudo, 28 eram elegíveis para o tratamento com ELX/TEZ/IVA de acordo com a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Destes, 24 atenderam ao requisito de tempo de acompanhamento para inclusão na análise de efetividade clínica. O tempo médio de acompanhamento foi de $167,3 \pm 96,4$ dias. Os eventos adversos foram geralmente leves e autolimitados. Foram observadas melhoras significativas na função pulmonar, no IMC, na concentração de cloreto no suor e no número de exacerbações pulmonares. Não foram encontradas diferenças significativas nos resultados entre os pacientes homozigotos e heterozigotos para F508del. A efetividade dessa nova combinação de moduladores da CFTR em fibrose cística também se aplica a pacientes com doença pulmonar avançada. **Conclusões:** O tratamento com ELX/TEZ/IVA demonstrou melhora efetiva na prática clínica real, a saber, na função pulmonar, no IMC, na concentração de cloreto no suor e no número de exacerbações pulmonares, sem preocupações de segurança.

Descritores: Fibrose cística; Regulador de condutância transmembrana em fibrose cística; Moduladores de transporte de membrana; Resultado do tratamento.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva rara causada por mutações no gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR, regulador de condutância transmembrana em fibrose cística) e, consequentemente, pela disfunção de sua proteína, levando a comprometimento de múltiplos órgãos, a saber, doença pulmonar progressiva e morte precoce.⁽¹⁾ Embora haja mais de 2.000 mutações do CFTR descritas, a mutação mais comum em todo o mundo, a mutação F508del, é encontrada em quase 90% dos pacientes com FC, dos quais aproximadamente 50% são homozigotos.⁽²⁾

O surgimento de novas terapias moduladoras da CFTR representou uma reviravolta no tratamento da FC. Em ensaios clínicos com pacientes com FC com pelo menos uma mutação F508del, a nova combinação de moduladores da CFTR, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA), demonstrou melhora significativa nos desfechos clínicos dos pacientes, como função pulmonar, concentração de cloreto no suor e estado nutricional.^(3,4) Esses resultados notáveis e o potencial impacto no prognóstico levaram à aprovação da combinação ELX/TEZ/IVA pela *Food and Drug Administration* dos EUA em outubro de 2019 e pela Agência Europeia de Medicamentos em agosto de 2020.

Pacientes com doença pulmonar avançada ($VEF_1 < 40\%$ do valor previsto) foram excluídos dos ensaios clínicos, levando à aprovação do medicamento; no entanto, dados preliminares sobre esses pacientes sugerem que eles também apresentam melhora clínica significativa com ELX/TEZ/IVA.^(5,6)

Em Portugal, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed) aprovou a combinação ELX/TEZ/IVA em 22 de julho de 2021 para pacientes com FC ≥ 12 anos de idade e homozigotos para a mutação F508del ou heterozigotos para a mutação F508del e uma mutação de função mínima.⁽⁷⁾

Dados do mundo real sobre a efetividade da combinação ELX/TEZ/IVA são limitados, e, embora esses novos moduladores da CFTR tenham sido bem tolerados em ensaios clínicos,^(3-5,8) também existem poucos dados do mundo real sobre eventos adversos.

Neste estudo objetivamos identificar os desfechos clínicos e funcionais dos pacientes que iniciaram o tratamento com a combinação ELX/TEZ/IVA a fim de avaliar sua efetividade e segurança. Além disso, pretendemos caracterizar os efeitos da combinação ELX/TEZ/IVA na população com FC com doença pulmonar avançada. O presente estudo também comparou os efeitos dessa combinação na

Endereço para correspondência:

Kelly G Lopes. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Barreiro Montijo EPE, Avenida Movimento das Forças Armadas, 79C, 2834-003, Barreiro, Portugal.
Tel.: 351 91534-9360. E-mail: kellylopes3@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

função pulmonar, no IMC e na concentração de cloreto no suor em pacientes homozigotos para F508del vs. pacientes heterozigotos para F508del e uma mutação funcional mínima.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional e unicêntrico com pacientes adultos com FC do Centro de Fibrose Cística do Hospital de Santa Maria, localizado na cidade de Lisboa, Portugal, que iniciaram o tratamento com ELX/TEZ/IVA. A combinação de medicamentos foi administrada de acordo com a aprovação geral da Informed⁽⁷⁾ ou em situações específicas com base no acesso antecipado a um programa que a Informed aprovou.

Todos os pacientes adultos que atendessem aos requisitos da Informed para o uso dessa combinação de medicamentos, conforme referido anteriormente, e que concordassem em iniciar o tratamento com ELX/TEZ/IVA eram elegíveis para inclusão. No entanto, apenas os pacientes com pelo menos 12 semanas de acompanhamento após o início do tratamento foram considerados para a análise de efetividade clínica.

Os dados clínicos e funcionais foram coletados no início do tratamento e, então, 4, 12 e 24 semanas após o início do tratamento ou em consulta médica fora desse período (em caso de exacerbação ou efeitos colaterais em razão do tratamento, por exemplo). O histórico médico relevante dos pacientes foi avaliado por meio da revisão dos prontuários médicos. Todos os dados foram documentados e processados de forma anônima, todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, e o comitê de ética em pesquisa da instituição aprovou o estudo (Protocolo n. 155/22).

Os dados coletados incluíram idade; sexo; IMC no início do estudo e 24 semanas após o início do tratamento; genótipo do *CFTR*; data de início do tratamento; histórico de tratamento com moduladores da CFTR; função pulmonar basal (FEV₁) e após 12 a 24 semanas de tratamento; dados laboratoriais no início do estudo (resultados mais recentes antes do início do tratamento com ELX/TEZ/IVA) e durante o acompanhamento, incluindo teste de cloreto no suor (24 a 48 semanas após o início do estudo), transaminases e creatina quinase (pior valor registrado durante o monitoramento a cada 2-4 semanas após o início do tratamento); efeitos colaterais relatados; e ocorrência de exacerbações pulmonares.

O estudo foi realizado entre 10 de março de 2021 e 28 de fevereiro de 2022, e todos os pacientes elegíveis avaliados em nosso centro nesse período foram incluídos no estudo, formando uma amostra de conveniência.

A análise estatística foi realizada com o programa IBM SPSS Statistics, versão 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). Variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio-padrão, enquanto variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta e relativa. Foram utilizados testes t para amostras independentes e pareadas, bem como o teste de Wilcoxon. A significância adotada foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 56 pacientes estavam em tratamento na clínica, e 28 eram elegíveis para a terapia com ELX/TEZ/IVA de acordo com as recomendações da Informed.⁽⁷⁾ Destes, 4 pacientes foram excluídos da análise comparativa de efetividade clínica por não atenderem ao período mínimo de acompanhamento de 12 semanas necessário.

A Figura 1 apresenta o fluxograma de recrutamento, inclusão e acompanhamento dos pacientes. A Tabela 1 resume as características demográficas e clínicas dos pacientes.

Na época da extração e análise dos dados em 28 de fevereiro de 2022, o tempo médio de acompanhamento após o início do tratamento foi de $167,3 \pm 96,4$ dias. Apenas 9 pacientes (37,5%) tinham histórico de tratamento com lumacaftor/ivacaftor, que é outra combinação de moduladores da CFTR aprovada anteriormente em Portugal para pacientes com FC homozigotos para F508del.

Dos 28 pacientes do estudo, 20 (71,4%) relataram eventos adversos, principalmente durante a primeira semana de tratamento. Os eventos adversos foram dores de cabeça, em 12 (42,6%); erupção cutânea, em 6 (21,4%); sintomas gastrointestinais, como dor epigástrica e diarreia, em 5 (17,6%); sintomas neurológicos, incluindo alterações visuais e sensoriais e parestesia, em 4 (14,3%); transtornos psiquiátricos de início recente, a saber, depressão, humor disfórico, despersonalização e síndrome bipolar, em 4 (14,3%); sibilância, em 3 (10,7%); sensibilidade testicular, em 2 (7,1%); xerostomia, em 2 (7,1%); e infecções bacterianas recorrentes, a saber, amigdalite, calázio e bartolinite, em 3 (10,7%).

Sete pacientes apresentaram alterações assintomáticas nos exames de sangue. Transaminases hepáticas duas vezes acima do limite superior de normalidade foram observadas em 4 (14,3%), mas houve normalização em até 3 meses, e não houve necessidade de interrupção do tratamento ou redução da dose em nenhum desses pacientes. Os níveis de creatina quinase estavam duas vezes acima do limite superior de normalidade em 2 (7,1%), e bilirrubina total elevada ocorreu em 1 (3,6%).

Um paciente apresentou hipertensão intracraniana grave e teve que ser hospitalizado, momento em que se descobriu uma malformação congênita não diagnosticada (síndrome de Budd-Chiari) que levou a uma evolução clínica desfavorável e morte. Com exceção desse paciente, os eventos adversos foram geralmente leves e autolimitados mesmo nos pacientes com doença pulmonar avançada, não exigindo intervenções específicas nem ajustes de dose da medicação.

Em virtude da pandemia de COVID-19, várias consultas presenciais e testes de função pulmonar não puderam ser realizados com segurança como esperado e tiveram que ser adiados. Por esse motivo, 2 pacientes não conseguiram ser reavaliados quanto à função pulmonar, e 7, quanto ao teste de cloreto no suor quando da coleta de dados.

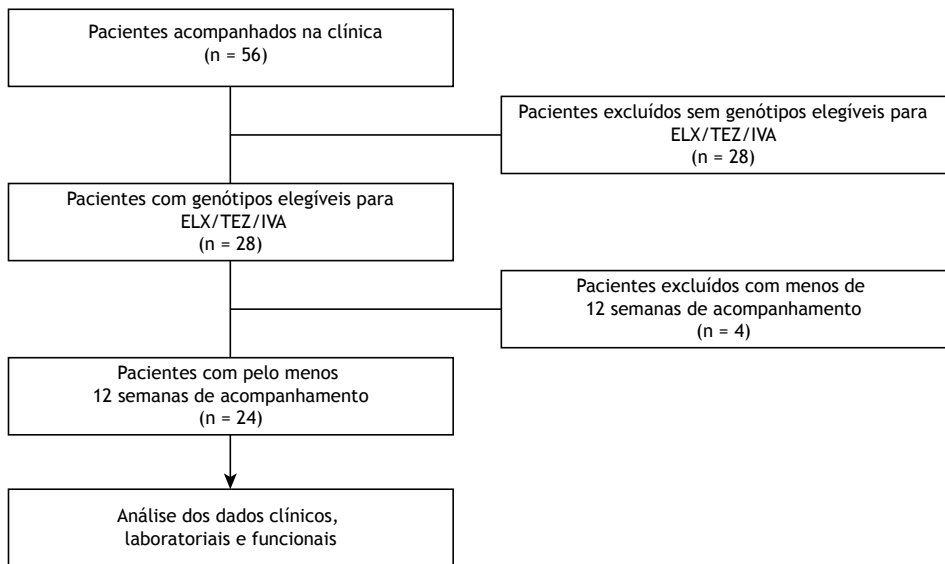


Figura 1. Fluxograma de recrutamento, inclusão e acompanhamento dos pacientes. ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo (N = 24).^a

Características	Resultados
Sexo	
Feminino	11 (45,8)
Masculino	13 (54,2)
Idade, anos	26,9 ± 7,7
IMC, kg/m²	19,3 ± 1,5
Tempo de acompanhamento, dias	167,3 ± 96,4
Genótipo do CFTR	
Homozigoto para F508del	13 (54,2)
Heterozigoto para	11 (45,8)
F508del/R334W	6 (25,0)
F508del/G85E	3 (12,5)
F508del/R1066C	2 (8,3)
Terapia prévia com moduladores da CFTR	9 (37,5)
Doença pulmonar avançada ^b	8 (33,3)

CFTR: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*. ^aValores expressos como n (%) ou média ± dp. ^bDefinida como VEF₁ < 40% do valor previsto.

Foram observadas melhoras significativas na função pulmonar, no IMC e na concentração de cloreto no suor, como mostra a Tabela 2. Após 12-24 semanas de tratamento com ELX/TEZ/IVA, o VEF₁ em % do previsto e em L, respectivamente, melhorou 15,23% (IC95%: 10,51-19,95; p < 0,001) e 0,54 L (IC95%: 0,36-0,72; p < 0,001). O aumento médio do IMC após 24 semanas de tratamento foi de 1,31 kg/m² (IC95%: 0,84-1,78; p < 0,001). Houve também uma redução média significativa na concentração de cloreto no suor (−35,94 mmol/L; IC95%: −49,65 a −22,24; p < 0,001).

Embora a melhora no VEF₁ tenha sido curiosamente maior nos pacientes heterozigotos para F508del em comparação com os homozigotos para F508del (16,36 vs. 14,10% e 0,58 L vs. 0,50 L), essas diferenças não

foram estatisticamente significativas (p = 0,630 e p = 0,658, respectivamente; Figura 2). O mesmo foi observado para a concentração de cloreto no suor, que teve uma redução maior no grupo heterozigoto do que no grupo homozigoto (−39,56 mmol/L vs. −31,88 mmol/L; p = 0,570). No entanto, ambos os grupos tiveram a mesma melhora no IMC (1,31 kg/m²).

Considerou-se que 8 pacientes apresentavam doença pulmonar avançada, definida como VEF₁ < 40% do previsto, e eles eram demograficamente semelhantes aos pacientes com VEF₁ ≥ 40%. Esses pacientes também apresentaram melhoras significativas no VEF₁, tanto em % do previsto (13,28%; IC95%: 3,97-22,58%; p = 0,012) quanto em L (0,42 L; IC95%: 0,16-0,68 L; p = 0,006), bem como no IMC (2,13 kg/m²; IC95%: 1,27-2,98; p = 0,001; Tabela 2). Embora também tenha havido uma redução na concentração de cloreto no suor, essa redução não foi estatisticamente significativa (−28,83 mmol/L; IC95%: −63,05 a +5,38; p = 0,083). Além disso, dos 3 pacientes em lista de espera para transplante, 1 teve uma melhora tão significativa com ELX/TEZ/IVA que a indicação de transplante pulmonar foi suspensa.

Em relação às exacerbações pulmonares (Tabela 3), houve apenas 3 pacientes que apresentaram exacerbações pulmonares após o início do tratamento com ELX/TEZ/IVA durante o período do estudo, apenas 1 com doença pulmonar avançada que precisou de hospitalização, em comparação com 29 pacientes no ano anterior ao tratamento com ELX/TEZ/IVA (p = 0,001), dos quais 14 necessitaram de hospitalização (p = 0,016).

DISCUSSÃO

Embora tenhamos encontrado eventos adversos com mais frequência do que em ensaios clínicos anteriores,^(3,4,9) a maioria apareceu na primeira semana de tratamento e foi apenas menor, autolimitada, sem

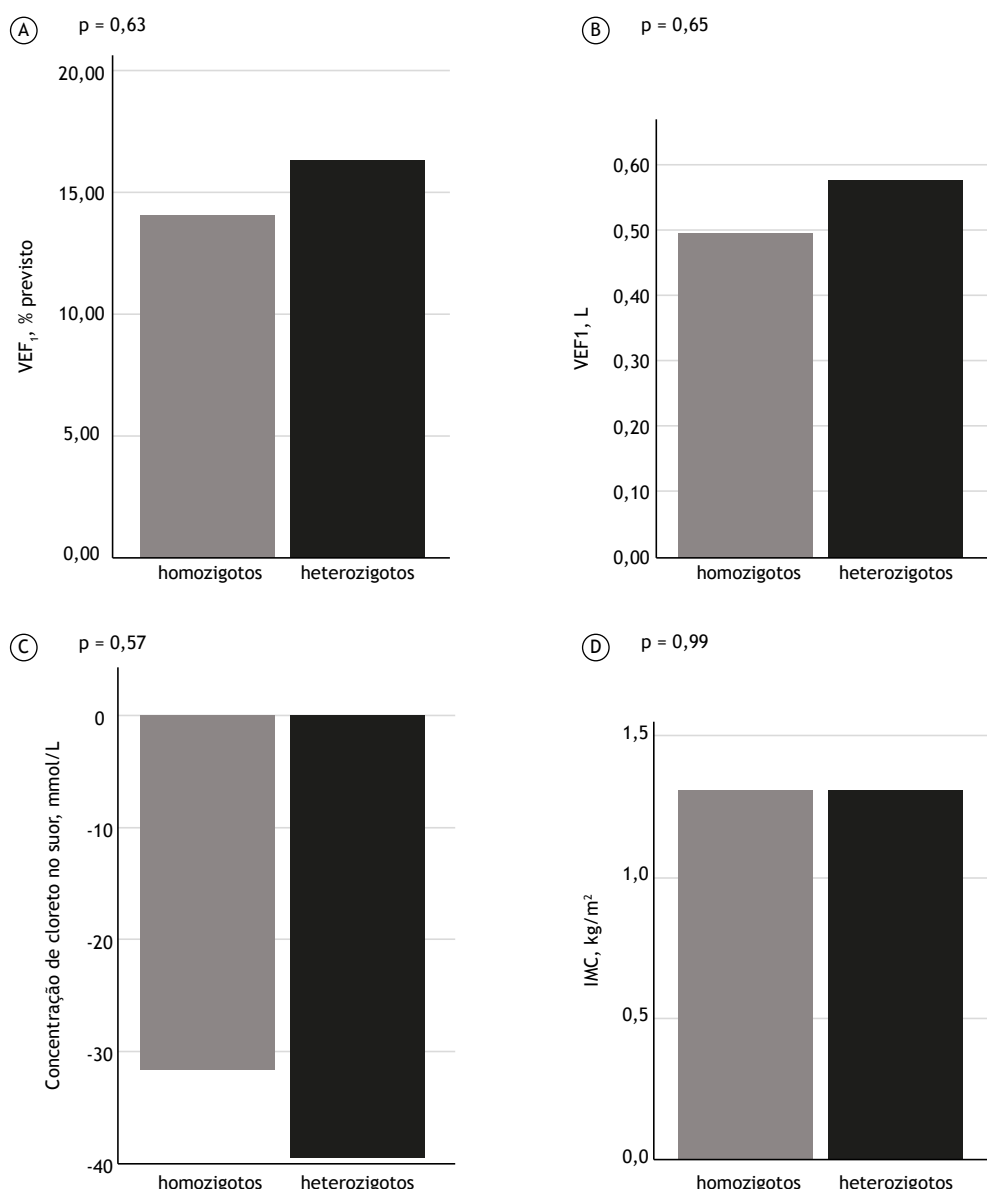


Figura 2. Diferenças nos desfechos entre pacientes homozigotos para F508del e pacientes heterozigotos para F508del e uma mutação de função mínima, quanto a alterações após o início do tratamento: em A, VEF₁, % previsto; em B, VEF₁, L; em C, concentração de cloreto no suor, mmol/L; e em D, IMC, kg/m².

impacto no tratamento, ao contrário do que ocorreu em outros estudos, nos quais o tratamento teve que ser interrompido.⁽⁸⁾ No entanto, 1 de nossos pacientes com malformação craniana congênita apresentou hipertensão intracraniana grave e faleceu. Existem alguns relatos de casos de hipertensão intracraniana grave após tratamento com ELX/TEZ/IVA, principalmente relacionados à toxicidade por hipervitaminose A,^(10,11) mas com bom prognóstico apesar da continuação do tratamento com ELX/TEZ/IVA, corroborando nossa crença de que a malformação congênita desconhecida do nosso paciente foi determinante para o desfecho negativo.

Alterações nos exames de sangue são frequentemente descritas,^(12,13) e o mesmo foi observado em nosso estudo; no entanto, essas alterações foram todas

assintomáticas e se normalizaram em até 3 meses sem nenhuma intervenção.

Nossos resultados forneceram evidências claras da efetividade da combinação ELX/TEZ/IVA na função pulmonar em um cenário clínico real, conforme demonstrado pela melhora no VEF₁ de 15,23% do previsto e de mais de 500 mL em apenas 12-24 semanas de tratamento. Alguns estudos sugeriram que as melhoras foram maiores naqueles virgens de tratamento com moduladores, embora substanciais em todos os grupos,⁽¹⁴⁾ mas não realizamos essa análise, pois apenas 9 pacientes em nosso estudo haviam sido submetidos a tratamento prévio com moduladores da CFTR. Da mesma forma, encontramos uma redução significativa nos níveis de cloreto no suor (-35,94

Tabela 2. Efeitos do tratamento com elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor na função pulmonar, no IMC e nas concentrações de cloreto no suor no início do estudo e ao final do período de acompanhamento do estudo.

Amostra ou subgrupo	Desfecho	Início do estudo	Final do acompanhamento	Diferença média	p
Total (n = 24)	VEF ₁ , % previsto	50,36 (42,27-58,46)	65,60 (56,14-75,05)	15,23 (10,51-19,95)	< 0,001
	VEF ₁ , L	1,75 (1,41-2,10)	2,29 (1,87-2,71)	0,54 (0,36-0,72)	< 0,001
	Cloreto no suor, mmol/L	71,59 (56,29-86,88)	35,65 (25,89-45,40)	-35,94 (-49,65 a -22,24)	< 0,001
	IMC, kg/m ²	19,72 (18,98-20,45)	21,03 (20,23-21,82)	1,31 (0,84-1,78)	< 0,001
Homozigotos (n = 13)	VEF ₁ , % previsto	51,82 (39,52-64,18)	65,92 (51,62-80,22)	14,10 (5,33-22,87)	0,005
	VEF ₁ , L	1,79 (1,27-2,31)	2,29 (1,66-2,92)	0,50 (0,18-0,82)	0,006
	Cloreto no suor, mmol/L	67,88 (40,49-95,26)	36,00 (17,14-54,86)	-31,88 (-55,42 a -8,33)	0,015
	IMC, kg/m ²	19,46 (18,26-20,65)	20,76 (19,51-22,03)	1,31 (0,71-1,90)	< 0,001
Heterozigotos (n = 11)	VEF ₁ , % previsto	48,91 (36,15-61,67)	65,27 (50,23-80,32)	16,36 (10,96-21,77)	< 0,001
	VEF ₁ , L	1,72 (1,18-2,26)	2,30 (1,62-2,97)	0,58 (0,10-0,33)	< 0,001
	Cloreto no suor, mmol/L	74,89 (53,07-96,71)	35,33 (22,60-48,07)	-39,56 (-59,84 a -19,27)	0,002
	IMC, kg/m ²	20,03 (19,07-20,99)	21,34 (20,22-22,46)	1,31 (0,43-2,19)	0,008
Doença pulmonar avançada ^a (n = 8)	VEF ₁ , % previsto	32,98 (27,81-38,14)	46,25 (32,31-60,19)	13,28 (3,97-22,58)	0,012
	VEF ₁ , L	1,07 (0,93-1,20)	1,49 (1,12-1,86)	0,42 (0,16-0,68)	0,006
	Cloreto no suor, mmol/L	62,50 (33,87-91,13)	33,67 (16,02-51,31)	-28,83 (-63,05 a 5,38)	0,083
	IMC, kg/m ²	18,83 (17,48-20,18)	20,96 (19,43-22,49)	2,13 (1,27-2,98)	0,001

^aDefinida como VEF₁ < 40% do valor previsto.

Tabela 3. Exacerbações pulmonares doze meses antes do início do tratamento com elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor e durante o período de acompanhamento do estudo.

Amostra/subgrupo	Desfecho	Antes	Durante	p
Total	Exacerbação, n	29	3	0,001
	Hospitalização, n	14	1	0,016
Doença pulmonar avançada ^a	Exacerbação, n	9	1	0,041
	Hospitalização, n	5	1	0,068

^aDefinida como VEF₁ < 40% do valor previsto.

mmol/L) e um aumento significativo no IMC (1,31 kg/m²), refletindo a melhora funcional da CFTR e sua associação com o estado nutricional, à semelhança de outros estudos.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Também observamos que as alterações médias não foram estatisticamente diferentes entre os pacientes homozigotos para F508del e os pacientes heterozigotos para F508del e uma mutação de função mínima, embora as taxas de melhora no VEF₁ e nas concentrações de cloreto no suor tenham sido curiosamente maiores no grupo heterozigoto. Esses resultados podem sugerir que outros pacientes com mutações diferentes também podem se beneficiar da combinação ELX/TEZ/IVA.

As taxas de exacerbações pulmonares também foram significativamente menores após o início do tratamento em comparação com os 12 meses anteriores à terapia com ELX/TEZ/IVA; no entanto, deve-se destacar que o tempo médio de acompanhamento deste estudo foi de aproximadamente 6 meses, o que pode ter subestimado esses resultados.

Em relação aos pacientes com doença pulmonar avançada, nossos dados contradizem estudos anteriores que sugeriram que os moduladores da CFTR eram menos efetivos nesse grupo de pacientes e que o dano pulmonar era irreversível.⁽¹⁷⁾ De fato, encontramos uma melhora significativa no VEF₁ de 13,28% do previsto ao longo de 12-24 semanas de tratamento, o que é semelhante aos resultados relatados em um

recente estudo francês realizado por Burgel et al.⁽⁶⁾ Vale destacar no estudo mencionado⁽⁶⁾ que uma parcela significativamente menor dos pacientes com doença pulmonar avançada necessitou de oxigenoterapia de longa duração ou suporte ventilatório não invasivo após 1-3 meses de tratamento com terapia tripla com moduladores da CFTR. Da mesma forma, também foi observado um aumento do estado nutricional nessa população, inferido pela melhora no IMC, conforme descrito anteriormente. Quanto às concentrações de cloreto no suor, nossos resultados não foram tão expressivos, o que pode estar relacionado à amostra pequena, dada a carência de resultados na época da coleta de dados, conforme já mencionado.

É importante ressaltar que 1 dos nossos 3 pacientes em lista de espera para transplante foi excluído dessa lista por causa de uma melhora clínica tão grande que o transplante não era mais indicado. Isso também foi relatado em outro estudo,⁽⁶⁾ no qual houve uma redução em dobro nos transplantes pulmonares. Além disso, não houve preocupações especiais de segurança nesse grupo de pacientes em comparação com os pacientes com doenças menos graves.

Há algumas limitações em nosso estudo que precisam ser destacadas. Em primeiro lugar, a aprovação oficial da combinação ELX/TEZ/IVA em Portugal ocorreu apenas em julho de 2021, o que implicou um curto período de acompanhamento. Além disso, a pandemia de

COVID-19 interferiu nas consultas presenciais e impediu algumas delas, incluindo avaliações espirométricas, em 2 pacientes, e testes de cloreto no suor, em 7 pacientes, que não foram incluídos neste estudo. Deve-se também destacar que se trata de um estudo observacional, não randomizado e unicêntrico que envolveu um número limitado de pacientes na análise. Não obstante, o Centro de Fibrose Cística do Hospital de Santa Maria é o maior centro para adultos com FC de Portugal, acompanhando cerca de um terço dos pacientes adultos com FC do país, o que nos permite contextualizar os nossos resultados na realidade nacional.

Outros tratamentos, como antibióticos inalatórios ou agentes mucolíticos, não foram considerados nesta análise, e não está claro se eles afetam a efetividade da combinação ELX/TEZ/IVA. Além disso, não avaliamos se ELX/TEZ/IVA permite a descontinuação desses tratamentos basais clássicos da FC; portanto, temos que esperar pelos resultados de estudos que avaliem esses desfechos a fim de entender se ELX/TEZ/IVA levaria a reduções significativas no uso de terapias de suporte.

Encontramos benefícios efetivos do tratamento com ELX/TEZ/IVA na prática clínica de mundo real, mesmo em pacientes inicialmente não incluídos em ensaios clínicos, como aqueles com doença pulmonar avançada,

com melhora no VEF₁, no IMC, nas concentrações de cloreto no suor e no número de exacerbações, e não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes homozigotos para F508del e os pacientes heterozigotos para F508del e uma mutação de função mínima.

No geral, o tratamento com ELX/TEZ/IVA foi bem tolerado, e nossos dados corroboram a segurança da combinação ELX/TEZ/IVA, mesmo em pacientes com doença pulmonar avançada; acima de tudo, nossos resultados refletem a mudança de vida trazida por esse tratamento nas expectativas de vida de nossos pacientes com FC.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

PA: concepção e desenho do estudo. KL, CC, CL, RB e PA: acompanhamento dos pacientes. KL, CC, RB e PA: coleta dos dados. KL e CC: análise estatística e redação do manuscrito. Todos os autores revisaram o manuscrito e aprovaram a versão final submetida para publicação e assumem a responsabilidade por todos os aspectos do trabalho.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-2531. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6)
2. 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)
3. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694]. *Lancet*. 2019;394(10212):1940-1948. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32597-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32597-8)
4. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-1819. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>
5. Shteinberg M, Taylor-Cousar JL. Impact of CFTR modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155):190112. <https://doi.org/10.1183/16000617.0112-2019>
6. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(1):64-73. <https://doi.org/10.1164/rccm.202011-4153OC>
7. República Portuguesa. Serviço Nacional de Saúde. Infarmed [homepage on the Internet]. Lisboa: Infarmed; c2021 [updated 2021 Jul 22, cited 2022 Aug 1]. Comunicado de Imprensa - Aprovados medicamentos para tratamento da fibrose quística. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-journal_content/56/15786/4551381
8. Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, et al. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(3):381-385. <https://doi.org/10.1164/rccm.202008-3176LE>
9. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, Winter-de Groot KM, Fajac I, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021;385(9):815-825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100665>
10. Wisniewski BL, Aylward SC, Jordan CO, Kopp BT, Paul GR. Hypervitaminosis A with fulminant secondary intracranial hypertension following personalized medicine-based Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor initiation in a preadolescent with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21(3):e217-e220. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.01.010>
11. Miller MJ, Foroozan R. Papilledema and hypervitaminosis A after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for cystic fibrosis. *Can J Ophthalmol*. 2022;57(1):e6-e10. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.04.018>
12. Bowen M, Alemayehu M, Battle E, Brown AW. Promising results with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor use in cystic fibrosis patients with advanced lung disease: Beyond the clinical trial inclusion criteria. Proceedings of the American Thoracic Society 2020 International Conference; 2021 May 15-20; Philadelphia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:A6203. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A6203
13. Dagenais RVE, Su VCH, Quon BS. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review [published correction appears in *J Clin Med*. 2022 Jan 10;11(2):]. *J Clin Med*. 2020;10(1):23. <https://doi.org/10.3390/jcm10010023>
14. Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, et al. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(5):529-539. <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1986OC>
15. Petersen MC, Begnell L, Wallendorf M, Litvin M. Effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21(2):265-271. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.11.012>
16. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on CFTR Function in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(5):540-549. <https://doi.org/10.1164/rccm.202110-2249OC>
17. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Mely L, Prevotat A, Murriss-Espin M, et al. Clinical response to lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis according to baseline lung function. *J Cyst Fibros*. 2021;20(2):220-227. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.06.012>



Características tomográficas de metástase pulmonar de osteossarcoma: estudo retrospectivo com 127 pacientes

Jéssica Albuquerque M. Silva¹, Edson Marchiori²,
Viviane Brandão Amorim^{1,3}, Miriam Menna Barreto²

1. Departamento de Radiologia, Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Departamento de Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Departamento de Radiologia, Grupo Fleury S.A., Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Recebido: 8 novembro 2022.

Aprovado: 26 janeiro 2023.

Trabalho realizado no Departamento de Radiologia, Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

RESUMO

Objetivo: As metástases pulmonares do osteossarcoma têm uma grande variedade de apresentações tomográficas, o que é um desafio para os radiologistas. É importante conhecer os padrões tomográficos atípicos da metástase pulmonar para diferenciá-la de doença pulmonar benigna e câncer sincrônico de pulmão, bem como para determinar a extensão da doença primária. O objetivo deste estudo foi analisar as características tomográficas da metástase pulmonar do osteossarcoma antes da quimioterapia e durante a quimioterapia. **Métodos:** Dois radiologistas analisaram de modo independente as imagens de TC de tórax de 127 pacientes com osteossarcoma confirmado histopatologicamente, tratados entre 10 de maio de 2012 e 13 de novembro de 2020. As imagens foram divididas em dois grupos para a análise: imagens obtidas antes da quimioterapia e imagens obtidas durante a quimioterapia (TC inicial). **Resultados:** Setenta e cinco pacientes receberam diagnóstico de metástase pulmonar sincrônica ou metacrônica. Os achados tomográficos mais comuns foram nódulos (em 95% dos pacientes), distribuídos bilateralmente (em 86%), sem predominância de distribuição craniocaudal (em 71%). Observou-se calcificação em 47%. Alguns dos achados menos comuns foram lesões intravasculares (em 16%), escavação (em 7%) e o sinal do halo (em 5%). O tumor primário foi significativamente maior (> 10 cm) em pacientes com metástase pulmonar. **Conclusões:** Em imagens de TC, as metástases pulmonares do osteossarcoma tipicamente aparecem em forma de nódulos sólidos bilaterais. No entanto, podem ter apresentações atípicas, sendo a calcificação a mais comum. Conhecer as características tomográficas típicas e atípicas da metástase pulmonar do osteossarcoma pode ser fundamental para interpretar melhor as imagens nesses casos. **Descritores:** Metástase neoplásica/pulmão; Osteossarcoma; Tomografia computadorizada por raios X.

INTRODUÇÃO

O osteossarcoma é o tumor ósseo maligno primário mais comum em crianças e adultos jovens, cuja incidência global estima-se que seja de 2-4 milhões de casos por ano.⁽¹⁻⁵⁾ Apesar do desenvolvimento de terapias multimodais, tais como as que envolvem cirurgia, terapia sistêmica e imunoterapia, o prognóstico do osteossarcoma permanece ruim, e a sobrevida do paciente apresenta correlação forte com a resposta ao tratamento e a presença de metástases.⁽⁴⁾ O prognóstico também está relacionado com outras variáveis, tais como localização e tamanho do tumor primário; sexo e idade do paciente; e subtipo histológico.⁽⁶⁻⁸⁾ Os pulmões são o sítio mais comum de metástase de osteossarcoma; metástases pulmonares são observadas em aproximadamente 80% dos pacientes com osteossarcoma.⁽⁹⁾ As taxas de sobrevida em 5 anos em pacientes sem e com metástases pulmonares de osteossarcoma são de aproximadamente 70% e 20%, respectivamente.^(4,10,11)

O osteossarcoma primário envolve o fêmur distal, a tíbia proximal e o úmero proximal em mais de 75% dos

casos; nos demais casos, outros ossos longos e chatos são afetados.⁽¹²⁾ O osteossarcoma pode apresentar metástase em praticamente qualquer sítio ou órgão, principalmente nos pulmões, mas às vezes nos ossos e linfonodos. No momento do diagnóstico, 18-30% dos pacientes com osteossarcoma apresentam doença metastática, e os pulmões são o sítio mais comumente afetado.⁽¹³⁾

Segundo se relata, os fatores de risco de lesões pulmonares em pacientes com osteossarcoma são sexo masculino, tumor ósseo maligno primário do fêmur ou tíbia e tamanho do tumor primário.⁽⁹⁾ Além disso, o número, a distribuição (unilateral ou bilateral) e a localização das metástases pulmonares podem ter valor prognóstico.⁽²⁾ Assim, o diagnóstico e caracterização corretos dessas lesões têm impacto no manejo do paciente.

A TC de tórax é o padrão ouro para a detecção de metástases pulmonares e pode auxiliar na distinção entre metástase pulmonar e doença pulmonar benigna. Radiologicamente, as metástases pulmonares tipicamente aparecem em forma de múltiplos nódulos arredondados periféricos de tamanhos variados nos lobos inferiores. No

Endereço para correspondência:

Edson Marchiori. Rua Thomaz Cameron, 438, Valparaíso, CEP 25685-120, Petrópolis, RJ, Brasil.
Tel.: 55 24 2249-2777. Fax: 55 21 2629-9017. E-mail: edmarchiori@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

entanto, as metástases pulmonares do osteossarcoma podem apresentar características radiológicas atípicas, o que torna seu diagnóstico desafiador. Em imagens de TC, as metástases pulmonares podem ter uma aparência extremamente heterogênea: calcificação, halos hemorrágicos ao redor de nódulos, escavação, pneumotórax, embolia tumoral, localização endobrônquica, massas solitárias, vasos dilatados no interior de massas e metástases esterilizadas.^(14,15)

O objetivo deste estudo retrospectivo foi determinar a distribuição mais comum, as características morfológicas mais comuns e as características tomográficas mais comuns das metástases pulmonares do osteossarcoma. Aspectos epidemiológicos e fatores prognósticos também foram explorados.

MÉTODOS

Pacientes

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição, que dispensou o consentimento livre e esclarecido em virtude da natureza retrospectiva do estudo. Todos os pacientes com osteossarcoma tratados no Instituto Nacional do Câncer entre 10 de maio de 2012 e 13 de novembro de 2020 ($n = 156$) foram avaliados quanto à elegibilidade para inclusão no estudo. Aqueles que foram incluídos apresentavam diagnóstico de osteossarcoma confirmado por biópsia do tumor primário e haviam sido submetidos à TC de tórax. Aqueles que não foram submetidos à TC de tórax antes da quimioterapia ($n = 29$) foram excluídos. A amostra estudada foi composta por 127 pacientes, 75 dos quais haviam recebido diagnóstico de metástase pulmonar sincrônica ou metacrônica.

Foram coletados dados demográficos (incluindo a idade e o sexo do paciente), dados referentes à mortalidade e dados clínicos (incluindo o tipo histológico, a localização e o tamanho do tumor primário). As metástases pulmonares identificadas no momento do diagnóstico foram consideradas sincrônicas, ao passo que as que representavam recidiva não obstante a quimioterapia para o tumor primário foram consideradas metacrônicas.⁽¹⁶⁾

Protocolo de TC e análise das imagens

Embora todos os pacientes incluídos no estudo tenham sido recrutados na mesma instituição, alguns exames de TC foram realizados em outras instituições, com tomógrafos diferentes. Não obstante, os parâmetros técnicos foram os mesmos para todos os exames de TC de tórax: espessura de corte de 1 a 2,5 mm com incrementos de até 10 mm. As imagens foram adquiridas desde os ápices pulmonares até o diafragma ao término de uma inspiração profunda, com os pacientes em decúbito dorsal. Dois radiologistas (um com 4 anos de experiência e o outro com 13 anos de experiência) analisaram de modo retrospectivo e independente as imagens de TC de tórax; as divergências foram discutidas até que se chegasse a um consenso.

As imagens foram interpretadas com o auxílio de um sistema de banco de dados digital (*CARESTREAM Vue PACS*, versão 12.1.0.0365; *Carestream Health*, Rochester, NY, EUA), com janela para o parênquima pulmonar (largura: 1.200-1.600 UH; nível: -500 a -700 UH) e o mediastino (largura: 350-450 UH; nível: 20-50 UH). Os observadores realizaram reconstrução em projeção de intensidade máxima para que nódulos pulmonares pudessem ser identificados de modo preciso.

As imagens de TC do osteossarcoma primário foram analisadas para determinar o tamanho e a localização do tumor. O tamanho do tumor primário foi classificado em ≤ 5 cm, 6-10 cm e > 10 cm.

Dois grupos de imagens foram avaliados: as imagens obtidas antes da quimioterapia e as obtidas durante a quimioterapia (isto é, 3-12 meses depois do início da quimioterapia).

Foram consideradas metástases pulmonares as lesões pulmonares suspeitas de malignidade, cujo número e/ou dimensões aumentavam progressivamente em exames tomográficos seriados, bem como aquelas encontradas em pacientes submetidos a metastasectomia. Em conformidade com o glossário da Sociedade Fleischner,⁽¹⁷⁾ as metástases pulmonares foram classificadas com base no seguinte: padrão (nódulo ou massa); forma (lisa, lobulada ou espiculada); densidade (sólida, não sólida ou parcialmente sólida); presença de calcificação, sinal do halo ou escavação; número de lesões (≤ 3 , 4-10 ou > 10) e tamanho (e alterações de tamanho). A distribuição das metástases no parênquima pulmonar foi classificada com base no seguinte: lateralidade (metástases unilaterais ou bilaterais); simetria e pulmão mais acometido (direito ou esquerdo); distribuição axial (distribuição central, periférica ou aleatória) e distribuição craniocaudal (pulmão superior, médio ou inferior).

Foi registrada a presença de derrame pleural e linfonodomegalia. Foram também registradas as complicações decorrentes das metástases pulmonares (pneumotórax, trombose vascular e derrame pericárdico).

RESULTADOS

Características demográficas e clínicas

A amostra estudada foi composta por 127 pacientes com osteossarcoma, na faixa etária de 5 a 72 anos (média de idade: $20 \pm 12,7$ anos). Setenta e cinco (59%) dos pacientes (61% dos quais eram do sexo masculino; média de idade: $18 \pm 11,3$ anos) apresentavam metástases pulmonares, ao passo que 53 (41%) dos pacientes (54% dos quais eram do sexo masculino; média de idade: 25 ± 14 anos) não as apresentavam.

A localização mais comum do tumor primário foi o fêmur (em 53% da amostra), e essa localização foi mais comum em pacientes que apresentavam metástases pulmonares do que naqueles que não as apresentavam (57% vs. 45%). Outros sítios de tumor

primário foram a tíbia (em 21%), o úmero (em 7%), a mandíbula (em 5%) e a fíbula (em 4%). Tumores primários do pé, sacro, escápula, clavícula, rádio, ulna, seio esfenoidal, osso frontal e espaço retroauricular ocorreram com frequência de 1%.

O tipo histológico mais comum foi o osteossarcoma clássico (em 81%). Outros tipos histológicos foram o osteossarcoma de alto grau (em 6%), osteossarcoma telangiectásico (em 6%), osteossarcoma de pequenas células (em 2%), osteossarcoma parosteal (em 2%), osteossarcoma epitelióide (em 1%) e osteossarcoma de células gigantes (em 1%). Um caso de osteossarcoma decorrente de displasia fibrosa foi observado em um paciente sem metástases pulmonares (1%).

No momento da admissão, 10% dos tumores primários tinham < 6 cm, 27% tinham de 6 a 10 cm e 63% tinham > 10 cm. O tumor primário foi maior em pacientes com metástases pulmonares (> 10 cm em 81% dos casos) do que naqueles sem metástases pulmonares (< 10 cm em 36% dos casos). Durante o período de estudo, houve mais óbitos entre os pacientes com metástases pulmonares do que naqueles sem metástases pulmonares (77% vs. 21%).

Achados tomográficos antes da quimioterapia e durante a quimioterapia

Antes da quimioterapia

Setenta e cinco pacientes foram submetidos à TC antes da quimioterapia. Metástases pulmonares foram observadas em 72 (96%). O tamanho das lesões variou de 0,3 a 7,8 cm de diâmetro (média: $1,3 \pm 1,5$ cm), com predominância de nódulos, observados em 69 pacientes (96%). As margens eram lisas em 55 (76%) e lobuladas em 17 (24%). As lesões sólidas predominaram, sendo observadas em 70 pacientes (97%; Figura 1). Nódulos semissólidos foram observados em 2 (3%). Observou-se calcificação em 23 (32%; Figura 2), e escavação, em 3 (4%).

O acometimento pulmonar foi bilateral em 58 pacientes (80%), sem predominância no que tange ao pulmão acometido ($n = 49$; 68%) ou à distribuição craniocaudal ($n = 48$; 66%) na maioria dos casos. Lesões periféricas predominaram em 40 pacientes (55%), e não se observou nenhuma distribuição axial específica em 32 (45%). Menos de 3 lesões foram observadas em 17 pacientes (23%), de 4 a 10 lesões foram observadas em 25 (35%), e > 10 lesões foram observadas em 30 (42%).

O sinal do halo, que é uma área de opacidade em vidro fosco ao redor de um nódulo ou massa, foi observado em 4 pacientes (5%; Figura 3). Onze pacientes (15%) apresentaram lesões intravasculares (Figura 4). Derrame pleural e linfonodomegalia foram observados em 4 pacientes (5%; Figura 5). Em 2 pacientes (3%), o pneumotórax foi identificado como sendo uma complicação decorrente de metástase pulmonar (Figura 3).

Dos 72 pacientes que apresentaram metástases pulmonares antes da quimioterapia, 2 foram casos

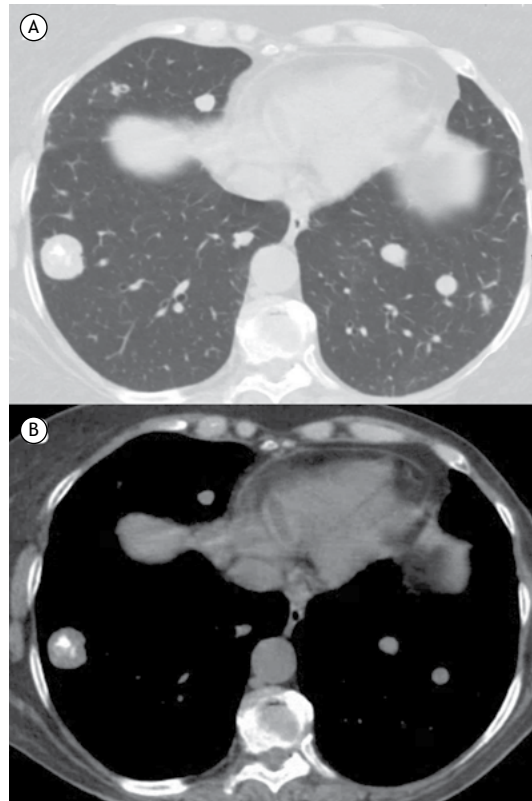


Figura 1. Mulher de 72 anos com osteossarcoma primário do fêmur. Em A e B, imagens de TC mostrando múltiplos nódulos de tamanhos variados em ambos os pulmões; o maior nódulo está à direita e apresenta calcificação interna. A paciente morreu 9 meses depois do início do tratamento.

de perda de seguimento. Dos outros 70 pacientes, 58 morreram durante o período de estudo (média de sobrevida: $18,5 \pm 16$ meses). Massas pulmonares > 3 cm foram observadas apenas em pacientes que morreram ($n = 3$; 5%), e casos de pacientes com mais de 3 lesões predominaram no grupo de não sobreviventes ($n = 44$; 79%). O acometimento bilateral foi mais comum entre os pacientes que morreram ($n = 47$; 84%).

Durante a quimioterapia

Dos 75 pacientes submetidos à TC antes do tratamento, 14 não realizaram TC de controle. Nas imagens de TC de controle, as metástases pulmonares variaram de 0,3 a 14 cm de diâmetro (média: $2,6 \pm 2,9$ cm) e os nódulos predominaram, sendo observados em 57 pacientes (93%). Margens lisas foram observadas em 36 pacientes (59%). A maioria das lesões era sólida ($n = 58$; 95%). Nódulos semissólidos foram observados em 3 pacientes (5%). Calcificações foram observadas em 22 (36%), e escavações, em 4 (6%).

O acometimento pulmonar foi bilateral em 57 pacientes (93%), sem predominância no que tange ao pulmão acometido ($n = 42$; 69%) ou à distribuição craniocaudal ($n = 46$; 75%) na maioria dos casos. Lesões periféricas predominaram em 28 pacientes

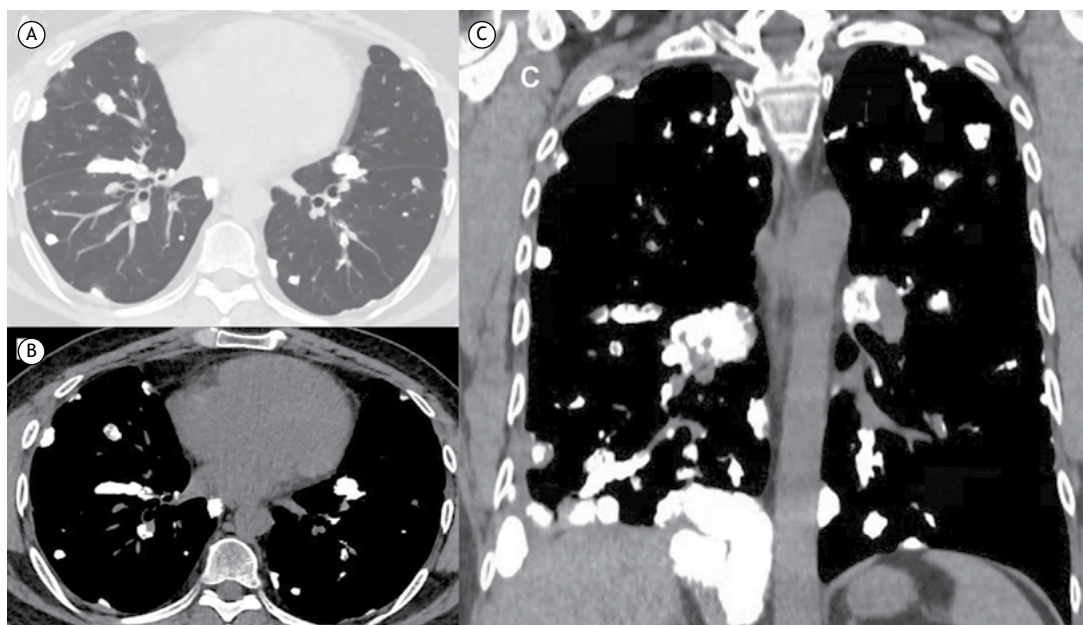


Figura 2. Homem de 44 anos com osteossarcoma primário do fêmur. Em A, B e C, imagens de TC mostrando múltiplos nódulos e massas calcificadas em ambos os pulmões.

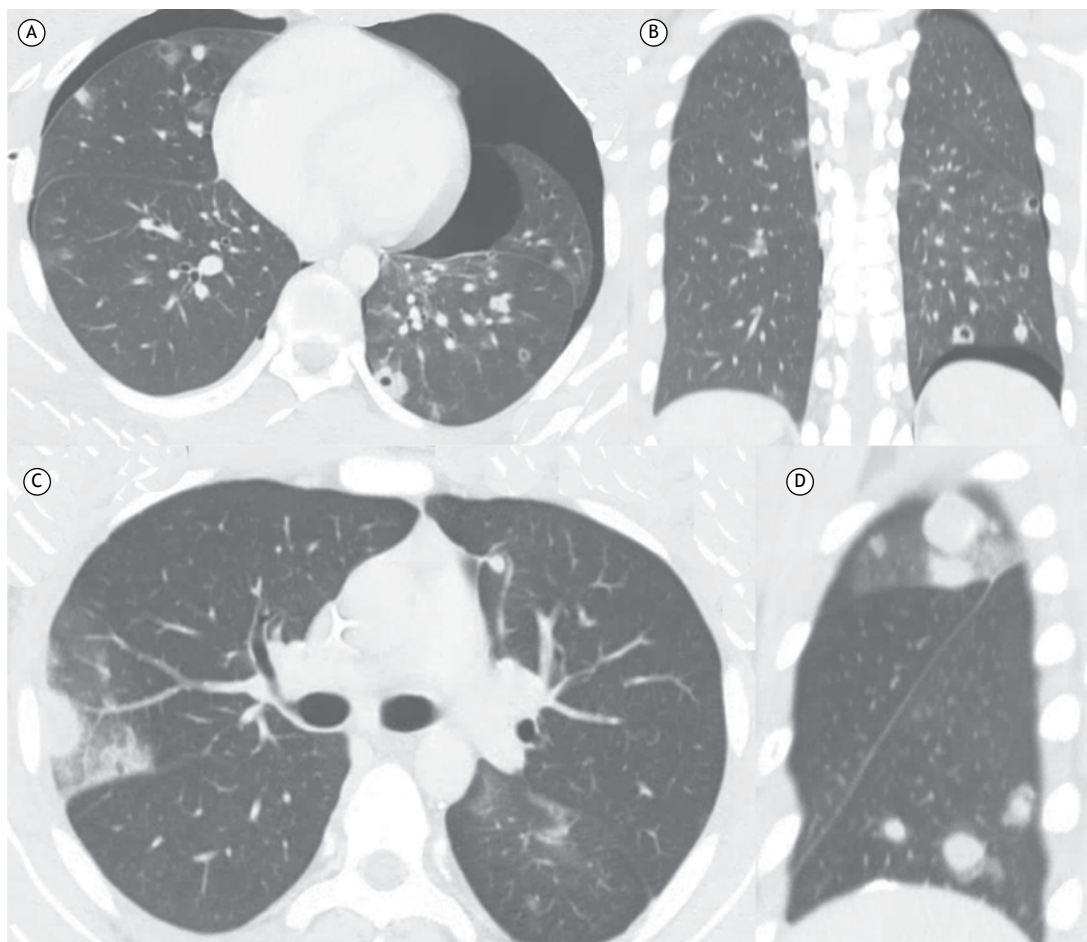


Figura 3. Menino de 16 anos com osteossarcoma primário do fêmur. Em A e B, imagens da TC realizada no momento do diagnóstico, mostrando múltiplas lesões pulmonares cavitárias com pneumotórax bilateral. Em C e D, imagens da TC realizada 5 meses depois do início da quimioterapia, mostrando crescimento dos nódulos, circundados por halos em vidro fosco (o que indica a presença de metástases pulmonares hemorrágicas).

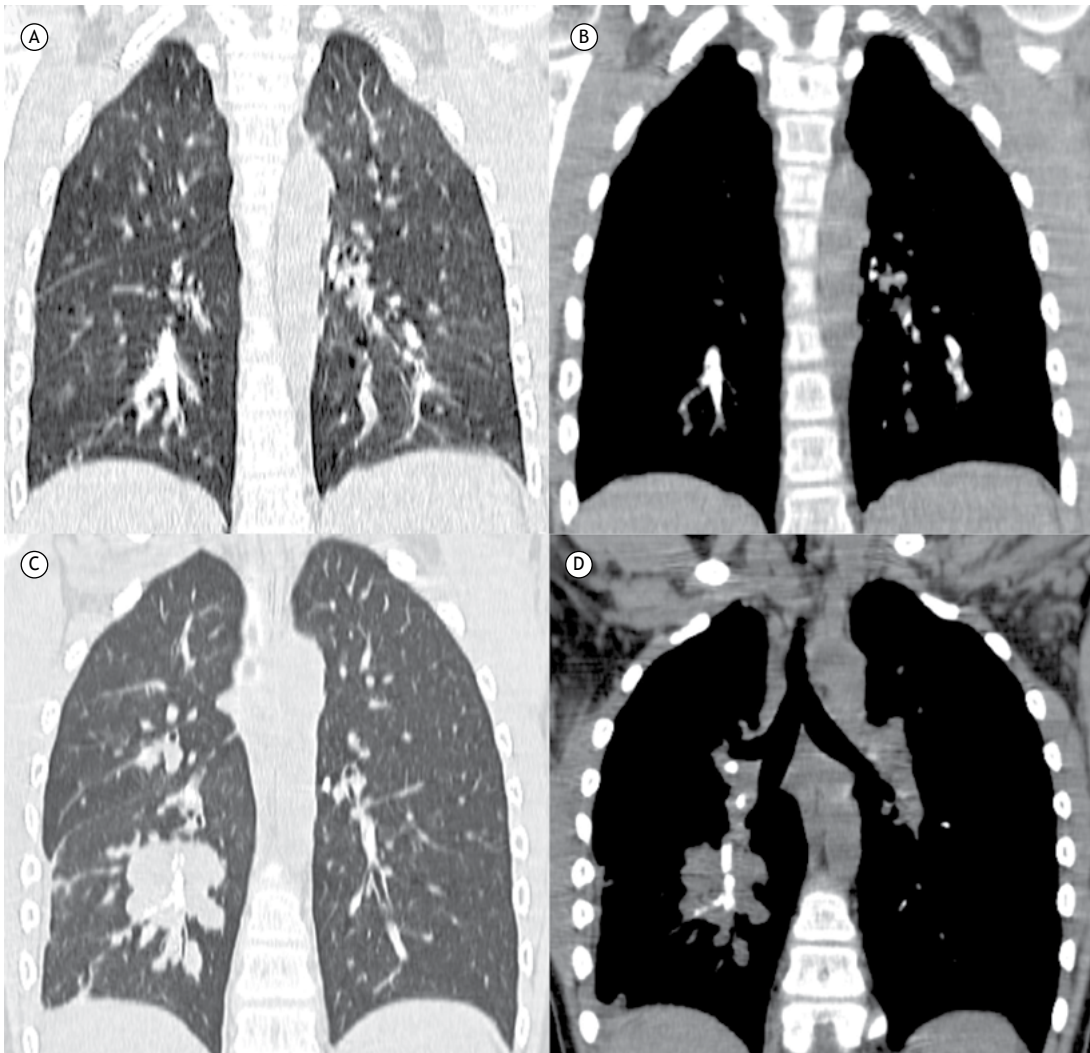


Figura 4. Menino de 7 anos com osteossarcoma primário do fêmur. Em A e B, imagens de TC mostrando metástase pulmonar intravascular calcificada, confirmada por biópsia. Em C e D, imagens da TC realizada 6 meses depois, mostrando progressão das lesões pulmonares, com formação de massa à direita.

(46%), e não se observou nenhuma distribuição axial específica em 32 (52%). Menos de 3 lesões foram observadas em 5 pacientes (8%), de 4 a 10 lesões foram observadas em 20 (33%), e > 10 lesões foram observadas em 36 (59%).

O sinal do halo foi observado em 1 paciente (2%). Onze pacientes (8%) apresentavam lesões intravasculares, e 1 (2%) apresentava lesão endobrônquica (Figura 5). Houve complicações em 2 pacientes: pneumotórax, em 1 (2%), e trombose decorrente da inserção da linha central, em 1 (2%). A Tabela 1 resume as principais características tomográficas das lesões pulmonares metastáticas.

As lesões permaneceram estáveis desde a linha de base em 6 pacientes (10%) e diminuíram de tamanho ou desapareceram em 11 (18%). Em 44 pacientes (72%), as lesões progrediram ao longo do tempo, com crescimento ou surgimento de novas lesões (Figura 4); a média de tamanho aumentou de 1,3 cm na linha de

base para 2,6 cm. Alterações nos padrões morfológicos ocorreram em 17 pacientes (71%); em 14 desses pacientes, lesões lisas tornaram-se lobuladas.

DISCUSSÃO

Em nosso estudo, a idade dos pacientes variou de 5 a 72 anos. A maior incidência de osteossarcoma foi observada em pacientes do sexo masculino na segunda década de vida, e os sítios de tumor primário mais comuns foram o fêmur e a tíbia, o que é consistente com a literatura.^(1,3,4,18,19)

O pulmão é o sítio mais comum de metástase de osteossarcoma.⁽²⁰⁾ Os fatores de risco de metástase pulmonar de osteossarcoma são o sexo masculino, tumor ósseo maligno primário do fêmur ou da tíbia e o tamanho do tumor primário.⁽⁹⁾ Em nosso estudo, 59% dos pacientes apresentavam metástases pulmonares. Destes, 61% eram do sexo masculino. Os sítios tumorais primários mais comuns foram o fêmur e a tíbia (em

52% e 22%, respectivamente). O tumor primário foi > 10 cm em 81% dos casos.

Pacientes com metástases pulmonares de osteossarcoma têm prognóstico sombrio: estima-se que a taxa de sobrevida em 5 anos seja de 20%.^(4,10) No presente estudo, o prognóstico foi pior e a média de sobrevida foi menor nos pacientes com metástase pulmonar do que naqueles sem (26 ± 25 meses vs. 64 ± 33 meses), achados consistentes com a literatura.^(4,10)

A TC de tórax é um componente recomendado da avaliação inicial de pacientes com osteossarcoma, em

virtude da alta prevalência de metástase pulmonar e seu impacto significativo no prognóstico.^(3,4,9,21) Reconhecer as características tomográficas morfológicas mais comuns das metástases pulmonares do osteossarcoma é de fundamental importância, especialmente no caso de lesões pequenas, cuja caracterização e biópsia são difíceis.⁽²²⁾ No presente estudo, houve predominância de nódulos sólidos (em 96% dos pacientes) com margens lisas (em 68%), distribuídos periféricamente (em 55%) e bilateralmente (em 80%). Esses achados são consistentes com a aparência radiológica típica das metástases pulmonares.^(14,22,23)

Cicarese et al.⁽²⁾ constataram que 61,6% de seus pacientes apresentavam calcificação e que as lesões aumentavam de tamanho e calcificavam progressivamente ao longo do tempo. Brader et al.⁽²⁴⁾ descreveram que, em sua população, a matriz osteoide produzida pelas células do osteossarcoma pode formar osso e levar à calcificação em nódulos pulmonares. Em nosso estudo, a calcificação foi observada em menos de 50% dos pacientes. O fato de que esse padrão de imagem foi menos comum em nosso estudo pode ser atribuído ao fato de que avaliamos imagens de TC obtidas até 12 meses depois do início da quimioterapia. A literatura traz poucas informações sobre apresentações atípicas de metástases pulmonares. Em uma análise retrospectiva de achados tomográficos e patológicos a respeito de metástases pulmonares de osteossarcoma ressecadas, as massas não eram nodulares em 14,1% dos casos, e a presença de estrias, consolidação, lesões pleurais/cavitárias, opacidade em vidro fosco, formas irregulares e sinal do halo variou amplamente.⁽²⁾ A escavação esteve presente em apenas alguns de nossos pacientes (7%), com pneumotórax em 2. Metástases hemorrágicas, caracterizadas por opacidades nodulares com halos em vidro fosco e que refletem fragilidade neovascular e, conseqüentemente, ruptura de vasos,⁽²⁵⁾ foram observadas em 4% de nossos pacientes.

Outra apresentação atípica de metástase pulmonar de osteossarcoma foi a lesão intravascular (em 16%), raramente relatada na literatura. A metástase intravascular geralmente acomete artérias pulmonares pequenas ou médias, o que torna difícil o diagnóstico radiológico.⁽²⁶⁾ A embolia tumoral intravascular deve

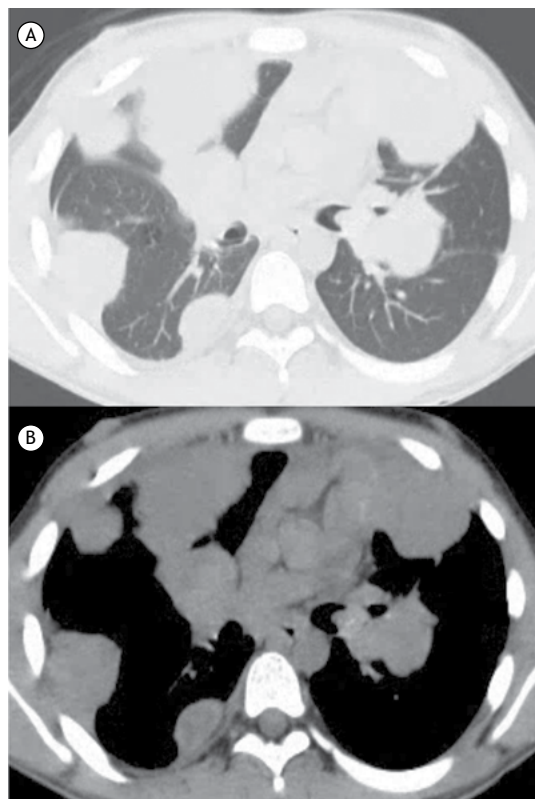


Figura 5. Menino de 15 anos com osteossarcoma primário do fêmur. Em A e B, imagens de TC mostrando múltiplas massas irregulares em ambos os pulmões, com invasão do brônquio principal esquerdo.

Tabela 1. Características tomográficas de metástase pulmonar de osteossarcoma antes da quimioterapia e durante a quimioterapia.^a

Característica tomográfica	Antes da quimioterapia (n = 72)	Durante a quimioterapia (n = 61)
Nódulo	69 (96%)	57 (93%)
com calcificação	23 (32%)	22 (36%)
com escavação	3 (4%)	4 (6%)
com o sinal do halo	4 (5%)	1 (2%)
Lesão intravascular	11 (15%)	11 (8%)
Lesão endobrônquica	0 (0%)	1 (2%)
Derrame pleural	4 (5%)	6 (10%)
Linfonodomegalia	4 (5%)	5 (8%)
Pneumotórax	2 (3%)	1 (2%)
Trombose vascular	0 (0%)	1 (2%)

^aDados expressos em n (%).

ser diferenciada do tromboembolismo pulmonar porque são tratados de forma diferente.

A metástase endobrônquica também é uma forma rara de acometimento pulmonar no osteossarcoma: foi observada em apenas 1 paciente em nosso estudo. Pode ocorrer em forma de metástase secundária ou metástase direta na árvore traqueobrônquica, proveniente de uma lesão extrapulmonar.^(25,27,28) Derrame pleural e acometimento linfonodal também foram incomuns em nosso estudo. Não encontramos relatos sobre a incidência de derrame pleural em pacientes com osteossarcoma, mas encontramos um relato sobre a incidência de acometimento linfonodal nesses pacientes; a incidência relatada foi < 3%.⁽¹⁵⁾

Em um estudo de acompanhamento de metástases pulmonares de osteossarcoma, observou-se progressão da doença em 59,4% dos casos.⁽²⁾ Observamos progressão da doença em uma proporção maior de pacientes (72%) e alterações nos padrões morfológicos em 17 pacientes (71%); em 14 desses pacientes, lesões lisas tornaram-se lobuladas.

Já se estabeleceu uma relação entre menos lesões pulmonares metastáticas e melhor sobrevida, e um número menor de lesões pulmonares metastáticas pode refletir baixa carga de doença ou biologia tumoral favorável.⁽¹¹⁾ Além disso, acredita-se que o número de nódulos pulmonares detectados na TC basal tenha mais significado prognóstico do que o tamanho das lesões.^(2,21) Em nosso estudo, muitos dos pacientes que morreram durante o período de estudo apresentavam > 10 lesões na TC realizada antes da quimioterapia. Todos os 3 pacientes com massas pulmonares na TC

inicial morreram. No entanto, por se tratar de um número pequeno de pacientes, não foi possível avaliar o impacto desse parâmetro na sobrevida dos pacientes.

O presente estudo tem algumas limitações. Trata-se de um estudo retrospectivo, e as técnicas de TC variaram muito porque os exames foram realizados em diferentes tomógrafos. Além disso, como não dispúnhamos de dados clínicos e de evolução da doença completos para todos os pacientes, foi difícil estabelecer correlações clínicas e radiológicas.

Em suma, os achados tomográficos mais comuns em nossos pacientes foram nódulos sólidos com margens lisas, cuja distribuição foi predominantemente periférica e bilateral. Não obstante, metástases pulmonares podem ter apresentações atípicas, sendo a calcificação a mais comum. Como a detecção de metástases pulmonares e seu número e tamanho no momento do diagnóstico têm um forte impacto no prognóstico de pacientes com osteossarcoma, os clínicos precisam ser capazes de reconhecer as apresentações comuns e incomuns de lesões pulmonares em exames de imagem nesses pacientes.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

JAMS: coleta de dados; edição e revisão do manuscrito. EM: análise dos dados; supervisão; edição e revisão do manuscrito. VBA: análise dos dados; edição e revisão do manuscrito. MMB: concepção e desenho do estudo; edição e revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Prater S, McKeon B. Osteosarcoma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [updated 2022 May 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549868/>
- Ciccarese F, Bazzocchi A, Ciminari R, Righi A, Rocca M, Rimondi E, et al. The many faces of pulmonary metastases of osteosarcoma: Retrospective study on 283 lesions submitted to surgery. *Eur J Radiol*. 2015;84(12):2679-2685. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.09.022>
- Wang J, Liu S, Shi J, Li J, Wang S, Liu H, et al. The Role of miRNA in the Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Osteosarcoma. *Cancer Biother Radiopharm*. 2019;34(10):605-613. <https://doi.org/10.1089/cbr.2019.2939>
- Huang X, Zhao J, Bai J, Shen H, Zhang B, Deng L, et al. Risk and clinicopathological features of osteosarcoma metastasis to the lung: A population-based study. *J Bone Oncol*. 2019;16:100230. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2019.100230>
- Yarmish G, Klein MJ, Landa J, Lefkowitz RA, Hwang S. Imaging characteristics of primary osteosarcoma: nonconventional subtypes. *Radiographics*. 2010;30(6):1653-1672. <https://doi.org/10.1148/r.306105524>
- Castro HC, Ribeiro KB, Bruniera P. Osteosarcoma: experience of the Pediatric Oncology clinic of the Santa Casa de Misericórdia Hospital in São Paulo [Article in Portuguese]. *Rev Bras Ortop*. 2008;43(4):108-115. <https://doi.org/10.1590/S0102-36162008000300002>
- Janeway KA, Maki R. Chemotherapy and radiation therapy in the management of osteosarcoma. Pappo AS, Baldini EH, Shah S. editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-and-radiation-therapy-in-the-management-of-osteosarcoma>
- Bishop MW, Chang YC, Krailo MD, Meyers PA, Provisor AJ, Schwartz CL, et al. Assessing the Prognostic Significance of Histologic Response in Osteosarcoma: A Comparison of Outcomes on CCG-782 and INT0133-A Report From the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(10):1737-1743. <https://doi.org/10.1002/pbc.26034>
- Zhang C, Guo X, Xu Y, Han X, Cai J, Wang X, et al. Lung metastases at the initial diagnosis of high-grade osteosarcoma: prevalence, risk factors and prognostic factors. A large population-based cohort study. *Sao Paulo Med J*. 2019;137(5):423-429. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0381120619>
- Rasalkar DD, Chu WC, Lee V, Paunipagar BK, Cheng FW, Li CK. Pulmonary metastases in children with osteosarcoma: characteristics and impact on patient survival. *Pediatr Radiol*. 2011;41(2):227-236. <https://doi.org/10.1007/s00247-010-1809-1>
- Daw NC, Chou AJ, Jaffe N, Rao BN, Billups CA, Rodriguez-Galindo C, et al. Recurrent osteosarcoma with a single pulmonary metastasis: a multi-institutional review. *Br J Cancer*. 2015;112(2):278-282. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.585>
- Nguyen JC, Baghdadi S, Pogoriler J, Guariento A, Rajapakse CS, Arkader A. Pediatric Osteosarcoma: Correlation of Imaging Findings with Histopathologic Features, Treatment, and Outcome. *Radiographics*. 2022;42(4):1196-1213. <https://doi.org/10.1148/r.210171>
- Sheng G, Gao Y, Yang Y, Wu H. Osteosarcoma and Metastasis. *Front Oncol*. 2021;11:780264. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.780264>
- Bodanese L, Gutierrez AL, Capone D, Marchiori E. Metástases pulmonares atípicas: apresentações tomográficas. *Radiol Bras*. 2002;35(2):99-103. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842002000200010>
- Rastogi R, Garg R, Thulkar S, Bakhshi S, Gupta A. Unusual thoracic CT

- manifestations of osteosarcoma: review of 16 cases. *Pediatr Radiol*. 2008;38(5):551-558. <https://doi.org/10.1007/s00247-007-0735-3>
16. Gok Durnali A, Paksoy Turkoz F, Ardic Yukruk F, Tokluoglu S, Yazici OK, Demirci A, et al. Outcomes of Adolescent and Adult Patients with Lung Metastatic Osteosarcoma and Comparison of Synchronous and Metachronous Lung Metastatic Groups. *PLoS One*. 2016;11(5):e0152621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152621>
17. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
18. Sadykova LR, Ntekim AI, Muyangwa-Semenova M, Rutland CS, Jeyapalan JN, Blatt N, et al. Epidemiology and Risk Factors of Osteosarcoma. *Cancer Invest*. 2020;38(5):259-269. <https://doi.org/10.1080/07357907.2020.1768401>
19. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer*. 2009;115(7):1531-1543. <https://doi.org/10.1002/cncr.24121>
20. Silva JAM, Marchiori E, Macedo FC, Silva PRGD, Amorim VB. Pulmonary metastasis of osteosarcoma: multiple presentations in a single patient. *J Bras Pneumol*. 2022;48(2):e20210478. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210478>
21. Chiesa AM, Spinnato P, Miceli M, Facchini G. Radiologic Assessment of Osteosarcoma Lung Metastases: State of the Art and Recent Advances. *Cells*. 2021;10(3):553. <https://doi.org/10.3390/cells10030553>
22. Dudeck O, Zeile M, Andreou D, Schnapauff D, Pech M, Wieners G, et al. Computed tomographic criteria for the discrimination of subcentimeter lung nodules in patients with soft-tissue sarcomas. *Clin Imaging*. 2011;35(3):174-179. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2010.06.005>
23. Bankier AA, MacMahon H, Goo JM, Rubin GD, Schaefer-Prokop CM, Naidich DP. Recommendations for Measuring Pulmonary Nodules at CT: A Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2017;285(2):584-600. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162894>
24. Brader P, Abramson SJ, Price AP, Ishill NM, Emily ZC, Moskowitz CS, et al. Do characteristics of pulmonary nodules on computed tomography in children with known osteosarcoma help distinguish whether the nodules are malignant or benign? [published correction appears in *J Pediatr Surg*. 2011 Aug;46(8):1685. Emily, Zabor C [corrected to Zabor, Emily C]]. *J Pediatr Surg*. 2011;46(4):729-735. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.11.027>
25. Seo JB, Im JG, Goo JM, Chung MJ, Kim MY. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. *Radiographics*. 2001;21(2):403-417. <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.2.g01mr17403>
26. Ting PT, Burrowes PW, Gray RR. Intravascular pulmonary metastases from sarcoma: appearance on computed tomography in 3 cases. *Can Assoc Radiol J*. 2005;56(4):214-218.
27. Kayal S, Mohan A, Thulkar S, Durgapal P, Bakhshi S. Isolated endobronchial metastasis from osteosarcoma. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2013;20(2):190-191. <https://doi.org/10.1097/LBR.0b013e31828ca198>
28. Kiryu T, Hoshi H, Matsui E, Iwata H, Kokubo M, Shimokawa K, et al. Endotracheal/endobronchial metastases : clinicopathologic study with special reference to developmental modes. *Chest*. 2001;119(3):768-775. <https://doi.org/10.1378/chest.119.3.768>



Oxigenoterapia ambulatorial em candidatos a transplante de pulmão com fibrose pulmonar idiopática encaminhados para reabilitação pulmonar

Aline Paula Miozzo^{1,2}, Guilherme Watte^{3,4}, Guilherme Moreira Hetzel⁵,
Stephan Altmayer⁶, Douglas Zaione Nascimento³, Ermani Cadore⁴,
Juliessa Florian^{2,3}, Scheila da Costa Machado^{2,3}, Rodrigo Della Múa Plentz^{2,3}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Programa de Reabilitação Pulmonar, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Departamento de Transplante Pulmonar, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Programa de Graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
6. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 27 julho 2022.

Aprovado: 28 novembro 2022.

Trabalho realizado na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Determinar fatores independentes relacionados ao uso de oxigênio e ao fluxo de oxigênio em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) em lista de espera para transplante de pulmão e em reabilitação pulmonar (RP). **Métodos:** Estudo quase experimental retrospectivo no qual são apresentados dados referentes à capacidade funcional e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de pacientes com FPI candidatos a transplante de pulmão e encaminhados para RP em oxigenoterapia ambulatorial. Os pacientes foram divididos em três grupos com base no fluxo de oxigênio: 0 L/min (grupo controle), 1-3 L/min e 4-5 L/min. Os dados referentes à capacidade funcional foram coletados por meio do teste de caminhada de seis minutos, e os dados referentes à QVRS foram coletados por meio do *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* (SF-36), sendo coletados antes e depois de 36 sessões de RP com exercícios aeróbicos e de força. **Resultados:** A distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos melhorou nos três grupos (0 L/min: Δ 61 m, $p < 0,001$; 1-3 L/min: Δ 58 m, $p = 0,014$; 4-5 L/min: Δ 35 m, $p = 0,031$). No tocante à QVRS, a pontuação obtida no domínio "capacidade funcional" do SF-36 melhorou nos três grupos, e os pacientes que receberam oxigenoterapia ambulatorial apresentaram melhora em outros domínios do SF-36: função física (1-3 L/min: $p = 0,016$; 4-5 L/min: $p = 0,040$), estado geral de saúde (4-5 L/min: $p = 0,013$), aspectos sociais (1-3 L/min: $p = 0,044$) e saúde mental (1-3 L/min: $p = 0,046$). **Conclusões:** O uso de oxigenoterapia ambulatorial durante a RP em candidatos a transplante de pulmão com FPI e hipoxemia significativa aos esforços parece melhorar a capacidade funcional e a QVRS.

Descritores: Oxigênio; Terapia por exercício; Fibrose pulmonar idiopática; Reabilitação; Qualidade de vida.

INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença pulmonar fibrótica irreversível caracterizada por pneumonia intersticial fibrosante progressiva de causa desconhecida cuja história natural é variável e muitas vezes imprevisível.^(1,2) É provável que a fisiopatologia da FPI esteja relacionada com repetidas microlesões no epitélio pulmonar seguidas de processos de cicatrização.⁽³⁾ Isso resulta em um padrão ventilatório restritivo e comprometimento das trocas gasosas, que em muitos casos resultam em hipoxemia aos esforços e limitação funcional.⁽⁴⁾ À medida que a fibrose pulmonar avança, atividades diárias simples desencadeiam a falta de ar aos esforços, que é o mais forte determinante da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) nesses pacientes.^(5,6) Além disso, a dessaturação de oxigênio contribui para a intolerância ao exercício em pacientes com doença pulmonar intersticial.⁽⁷⁾

Nesse contexto, o manejo da oxigenoterapia em pacientes com FPI ainda é controverso.⁽⁷⁻⁹⁾ As diretrizes

de FPI de 2011 não forneceram orientações a respeito do uso de oxigenoterapia em pacientes com hipóxia somente aos esforços.⁽²⁾ No entanto, as diretrizes de 2015 da *British Thoracic Society* afirmam que o oxigênio ambulatorial não deve ser usado rotineiramente em pacientes que não apresentem hipóxia em repouso.⁽¹⁰⁾ Visca et al. avaliaram a oxigenoterapia ambulatorial em pacientes com FPI e obtiveram resultados significativos no que tange a desfechos importantes, tais como a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6), a QVRS, a percepção de dispnéia e a capacidade de caminhar.⁽⁷⁾

A SpO₂ deve ser levada em consideração em virtude de sua associação com escores preditores de dessaturação durante o teste de caminhada de seis minutos (TC6).⁽⁸⁾ Em uma revisão sistemática, Bell et al.⁽⁹⁾ investigaram o impacto da oxigenoterapia em pacientes com FPI e observaram que ela não teve nenhum efeito benéfico na dispnéia, capacidade funcional e qualidade de vida. Portanto, não há evidências robustas para recomendar o

Endereço para correspondência:

Rodrigo Della Múa Plentz. Departamento de Fisioterapia, UFCSPA, Rua Sarmento Leite, 245, CEP 90050-170, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3303-8833. Fax: 55 51 3303-8810. E-mail: roplentz@yahoo.com.br ou rodrigop@ufcspa.edu.br
Apoio financeiro: Nenhum.

uso de oxigenoterapia ambulatorial em pacientes com FPI. Há um ensaio clínico em andamento, atualmente na fase de coleta de dados; entretanto, o ensaio não determinará a quantidade de oxigênio fornecida, e comparará apenas pacientes em oxigenoterapia a pacientes que não estejam recebendo oxigenoterapia.⁽¹¹⁾ O objetivo do presente estudo foi determinar fatores independentes relacionados ao uso de oxigenoterapia ambulatorial e ao fluxo de oxigênio em pacientes com FPI em lista de espera para transplante de pulmão e em reabilitação pulmonar (RP).

MÉTODOS

Amostra

Trata-se de um estudo quase experimental retrospectivo no qual foram investigados pacientes com FPI em lista de espera para transplante de pulmão e em RP entre janeiro de 2018 e março de 2020. O estudo foi realizado no Departamento de Reabilitação Pulmonar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (RS) e foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo n. 04453412.7.0000.5335).

A FPI foi diagnosticada por uma equipe multidisciplinar antes do programa de RP, com base nos achados da TCAR e/ou biópsia pulmonar cirúrgica ou no padrão de pneumonia intersticial usual no pulmão afetado, em conformidade com as diretrizes de 2011 da *American Thoracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Asociación Latinoamericana de Tórax*.⁽²⁾ Quarenta e cinco pacientes foram incluídos no estudo e foram divididos em três grupos com base no fluxo de oxigênio usado durante o programa de RP e determinado com base na DL_{CO} e na saturação de oxigênio: 0 L/min (grupo controle), 1-3 L/min e 4-5 L/min. Os pacientes com hipoxemia em repouso clinicamente significativa ($SpO_2 \leq 88\%$ em repouso) receberam prescrição de oxigenoterapia de longa duração. O fluxo de oxigênio foi aumentado conforme necessário durante o exercício, a fim de manter a SpO_2 acima de 92%. Nenhum dos pacientes do grupo controle necessitou de oxigenoterapia para que a SpO_2 se mantivesse acima de 92%.⁽¹²⁾

Os dados foram analisados retrospectivamente a partir dos prontuários médicos dos pacientes, inclusive os dados pré e pós-RP (quando disponíveis). A definição adotada de conclusão do programa de RP foi ter participado de pelo menos 36 sessões^(12,13) e de todas as avaliações pós-RP, incluindo um TC6 e um questionário de QVRS.^(14,15)

Programa de RP

O programa de RP consistiu em consultas médicas com a equipe de RP a cada dois meses e incluiu avaliação psiquiátrica, orientação nutricional, assistência social e palestras educacionais mensais.⁽¹²⁾ O componente de treinamento físico do programa foi administrado por dois fisioterapeutas, com três sessões por semana, num total de 36 sessões. Durante o treinamento físico, os pacientes realizaram um aquecimento e, em seguida,

fortalecimento muscular e exercícios aeróbicos. O aquecimento consistiu em exercícios respiratórios (ciclo respiratório) e elevação dos braços. O fortalecimento muscular baseou-se em exercícios de braços e pernas realizados com carga inicial de 30% do teste de uma repetição máxima, com uma série de dez repetições por exercício. A carga foi aumentada em 0,5 kg a cada sete sessões, dependendo da tolerância ao exercício.⁽¹²⁾ Os exercícios aeróbicos foram realizados em esteira a 70% da velocidade atingida durante o TC6; a velocidade foi aumentada progressivamente a cada 6 min, num total de 30 min de exercício. A velocidade foi aumentada em 0,3 km/h a cada sete sessões. A escala modificada de Borg foi usada para medir a dispneia e a fadiga dos membros inferiores, e os exercícios foram interrompidos nos casos de relato de dispneia ou fadiga dos membros inferiores (pontuação > 4 na escala modificada de Borg).

Testes de função pulmonar e avaliação da QVRS

Os testes de função pulmonar foram realizados em conformidade com os procedimentos técnicos e critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Todos os testes de função pulmonar foram realizados em nosso laboratório de função pulmonar, certificado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Os mesmos fisioterapeutas aplicaram os testes de função pulmonar e o TC6, em conformidade com as recomendações da *American Thoracic Society*.⁽¹⁴⁾ Para o TC6, os pacientes foram orientados a caminhar ao longo de um corredor de 30 m (delimitado por cones de trânsito) durante 6 min, com incentivo verbal a cada 1 min. Dados referentes à FC, pressão arterial e percepção de esforço (avaliada pela escala modificada de Borg) foram obtidos antes e depois do teste. Os pacientes foram constantemente monitorados por meio de oximetria de pulso para que a SpO_2 se mantivesse $\geq 88\%$ durante o teste. Os pacientes que apresentaram $SpO_2 < 88\%$ receberam oxigênio, na tentativa de manter o esforço e incentivá-los a tolerar a dispneia. O *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* (SF-36) foi usado para avaliar a QVRS.⁽¹⁵⁾

Análise estatística

Os dados foram apresentados em forma de frequências absolutas e relativas, média $\pm$ dp ou mediana (IIQ). A distribuição normal dos dados foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. As proporções foram comparadas por meio do teste do qui-quadrado (no caso das variáveis categóricas). O teste t pareado foi usado para comparar as variáveis pré e pós-RP nos pacientes que completaram o programa. Os testes não paramétricos de Mann-Whitney e Wilcoxon (nos casos de variâncias desiguais) foram usados para comparações entre os grupos.

No caso das diferenças dentro de um mesmo grupo, o tamanho do efeito foi calculado em conformidade

com Cohen,⁽¹⁹⁾ dividindo-se a diferença entre os valores médios na linha de base e no acompanhamento pelo dp combinado de ambos os valores. O tamanho do efeito foi classificado em pequeno (0,2), médio (0,5) e grande (0,8).

Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *IBM SPSS Statistics*, versão 22.0 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo para todas as análises.

RESULTADOS

Quarenta e cinco pacientes preencheram os critérios de inclusão e, portanto, foram incluídos no estudo. Dos 45 pacientes, 15 receberam fluxo de oxigênio = 0 L/min (grupo controle). Dos 30 restantes, 15 receberam fluxo de oxigênio = 1-3 L/min e 15 receberam fluxo de oxigênio = 4-5 L/min. Não houve diferenças significativas entre os grupos no que tange à maioria das características basais (Tabela 1). A maioria (60,5%) dos pacientes era do sexo masculino ($n = 26$), e a média de idade foi de 60 ± 10 anos. Houve diferenças significativas entre os grupos no que tange a desfechos de função pulmonar como a relação VEF_1/CVF ($p < 0,001$) e a DL_{CO} ($p = 0,003$), com parâmetros piores nos pacientes com maior necessidade de oxigênio.

A Tabela 2 mostra os resultados do TC6. A DTC6 melhorou nos três grupos (0 L/min: $\Delta 61$ m, $p < 0,001$; 1-3 L/min: $\Delta 58$ m, $p = 0,014$; 4-5 L/min: $\Delta 35$ m, $p = 0,031$). O grupo controle apresentou melhora na sensação de dispnéia ($p = 0,002$) e na fadiga dos membros inferiores ($p = 0,004$). Além disso, os valores de FC foram significativamente diferentes nos pacientes que receberam fluxo de oxigênio = 4-5 L/min ($p = 0,014$).

No que tange à QVRS, a pontuação obtida no domínio "capacidade funcional" do SF-36 melhorou nos três grupos (0 L/min: $p = 0,018$; 1-3 L/min: $p = 0,021$;

4-5 L/min: $p = 0,024$). Como se pode observar na Tabela 3, os pacientes que receberam oxigenoterapia ambulatorial apresentaram melhora em outros domínios do SF-36: função física (1-3 L/min: $p = 0,016$; 4-5 L/min: $p = 0,040$), estado geral de saúde (4-5 L/min: $p = 0,013$), aspectos sociais (1-3 L/min: $p = 0,044$) e saúde mental (1-3 L/min: $p = 0,046$).

DISCUSSÃO

No presente estudo, observamos que o uso de oxigênio ambulatorial durante um programa de RP apresenta relação com melhora da QVRS em pacientes com FPI candidatos a transplante de pulmão. A capacidade funcional e a DTC6 melhoraram nos três grupos, o que sugere que a oxigenoterapia sozinha não afeta esses desfechos. Achados semelhantes a respeito da DTC6 foram relatados em estudos envolvendo RP. Dowman et al.⁽²⁰⁾ relataram que a RP provavelmente melhora a DTC6 em 40,07 m em pacientes com doença pulmonar intersticial. No presente estudo, a DTC6 melhorou aproximadamente 37,25 m em pacientes com FPI.

No que tange às características basais dos pacientes investigados no presente estudo, a DL_{CO} foi menor naqueles que receberam oxigenoterapia ambulatorial do que naqueles que não a receberam (grupo controle). O comprometimento intersticial pulmonar pode estar associado a uma maior necessidade de oxigênio durante o exercício. Em um estudo anterior, a análise multivariada mostrou que a SpO_2 em repouso e a $DL_{CO} \leq 40\%$ foram preditores de dessaturação durante o TC6.⁽⁸⁾ Assim, nossos achados são importantes porque, não obstante a DL_{CO} mais baixa nos pacientes que receberam oxigenoterapia ambulatorial, a DTC6 aumentou em 58 m naqueles que receberam fluxo de oxigênio = 1-3 L/min e em 35 m naqueles que receberam fluxo de oxigênio = 4-5 L/min, com maior tolerância ao exercício. É possível que a DL_{CO} baixa no

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

Variável	Amostra total (N = 45)	Fluxo de oxigênio			p
		0 L/min (n = 15)	1-3 L/min (n = 15)	4-5 L/min (n = 15)	
Sexo masculino	26 (60,5)	7 (50,0)	7 (50,0)	12 (80,0)	0,099
Idade, anos	60 ± 10	$56 \pm 9,13$	65 ± 4	62 ± 7	0,387
IMC, kg/m ²	$26,8 \pm 4,71$	$26,4 \pm 5,69$	$28,6 \pm 4,78$	$26,6 \pm 3,67$	0,726
VEF ₁ , % do previsto	55 ± 15	53 ± 17	52 ± 10	57 ± 16	0,700
CVF, % do previsto	50 ± 14	48 ± 14	46 ± 7	54 ± 17	0,547
Relação VEF ₁ /CVF	$0,97 \pm 0,13$	$1,09 \pm 0,08$	$0,95 \pm 0,09$	$0,85 \pm 0,07$	$< 0,001$
DL_{CO} , % do previsto	36 ± 13	50 ± 12	34 ± 7	27 ± 4	0,003
PSAP, mmHg	$44,2 \pm 14,7$	$44,3 \pm 11,6$	$42,8 \pm 17,1$	$45,6 \pm 14,6$	0,821
DTC6, m	407 ± 97	422 ± 82	415 ± 118	387 ± 92	0,498
Hipertensão	12 (26,7)	5 (33,3)	2 (13,3)	5 (33,3)	1,000
Diabetes mellitus	5 (11,1)	2 (13,3)	1 (6,7)	2 (13,3)	1,000
Osteopenia	2 (5,0)	-	-	2 (13,3)	0,108
Ex-fumante	18 (40,0)	6 (40,0)	2 (13,3)	10 (66,7)	0,140
Tabagismo, anos	20 [9-31]	13 [8-21]	5 [1-5]	30 [18-38]	0,060

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

Tabela 2. Desempenho durante o exercício e dispneia antes e depois da reabilitação pulmonar dos participantes do estudo (N = 45), de acordo com o fluxo de oxigênio empregado.^a

Variável	Antes da RP	Depois da RP	p
0 L/min			
DTC6, m	422 ± 82	483 ± 78	< 0,001
FC, bpm	125 ± 21	126 ± 15	0,987
SpO ₂ , %	80 ± 6	82 ± 6	0,586
Dispneia, pontuação na EMB	4 ± 2	3 ± 1	0,002
Fadiga dos membros inferiores, pontuação na EMB	3 ± 3	1 ± 1	0,004
1-3 L/min			
DTC6, m	415 ± 118	473 ± 80	0,014
FC, bpm	121 ± 18	121 ± 19	10,000
SpO ₂ , %	80 ± 12	84 ± 5	0,264
Dispneia, pontuação na EMB	4 ± 3	3 ± 1	0,267
Fadiga dos membros inferiores, pontuação na EMB	2 ± 2	2 ± 3	0,695
4-5 L/min			
DTC6, m	386 ± 92	421 ± 99	0,031
FC, bpm	123 ± 22	139 ± 20	0,014
SpO ₂ , %	81 ± 8	79 ± 7	0,368
Dispneia, pontuação na EMB	4 ± 3	4 ± 2	0,578
Fadiga dos membros inferiores, pontuação na EMB	2 ± 2	2 ± 1	0,325

^aDados apresentados em forma de média ± dp. RP: reabilitação pulmonar; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; e EMB: escala modificada de Borg.

Tabela 3. Qualidade de vida relacionada à saúde antes e depois da reabilitação pulmonar dos participantes do estudo (N = 45), de acordo com o fluxo de oxigênio empregado.^a

Variável	Antes da RP	Depois da RP	p
0 L/min			
Capacidade funcional	30 [16,2-40]	37,5 [30-68,7]	0,018
Função física	25 [0-68,7]	12,5 [0-93,7]	0,762
Dor corporal	52 [71-51]	62,5 [43,5-96]	0,476
Estado geral de saúde	44,5 [31,7-69,5]	47 [17,5-75,7]	0,724
Vitalidade	47,5 [40-62,5]	55 [41,2-68,7]	0,373
Aspectos sociais	75 [62,5-96,7]	75 [53,2-87,3]	0,765
Função emocional	66 [8,2-66,9]	83,3 [33-100]	0,291
Saúde mental	72 [52-87]	76 [69-92]	0,306
1-3 L/min			
Capacidade funcional	35 [20-45]	52,5 [33,7-72,5]	0,021
Função física	12,5 [0-50]	62,5 [0-81,2]	0,016
Dor corporal	67 [58,5-90]	64 [50,7-85,5]	0,541
Estado geral de saúde	54,5 [35,7-77]	52 [37-65,7]	0,929
Vitalidade	75 [47,5-76,2]	70 [55-85]	0,092
Aspectos sociais	62,7 [21,8-78,2]	81,2 [50-100]	0,044
Função emocional	16,5 [0-100]	66,6 [33-100]	0,109
Saúde mental	84 [67-92]	84 [75-92]	0,046
4-5 L/min			
Capacidade funcional	12,5 [6,25-32,5]	25 [10-40]	0,024
Função física	0 [0-0]	25 [0-50]	0,040
Dor corporal	71 [52-100]	60 [41-71]	0,407
Estado geral de saúde	45 [30-60]	65 [42-77]	0,013
Vitalidade	55 [25-80]	70 [25-90]	0,261
Aspectos sociais	62,5 [50-100]	75 [62,5-87,5]	0,683
Função emocional	0 [0-33]	33,3 [0-33,3]	0,171
Saúde mental	80 [56-88]	72 [56-84]	0,423

^aDados apresentados em forma de mediana [IIQ]. RP: reabilitação pulmonar.

início do estudo seja o motivo pelo qual pacientes dos três grupos tenham apresentado dessaturação após o

TC6. O aumento da DTC6 é importante porque existe uma relação forte e independente entre menor DTC6 e

maior mortalidade em pacientes com FPI. Além disso, a DTC6 é um melhor preditor de mortalidade em 6 meses do que a CVF.^(21,22)

Os achados do presente estudo são consistentes com a literatura. Visca et al.⁽⁷⁾ investigaram pacientes com FPI em oxigenoterapia administrada por meio de cilindros para uso domiciliar durante 15 dias e obtiveram resultados positivos no que tange à DTC6, sensação de falta de ar e capacidade de caminhar.⁽⁷⁾ Bell et al.⁽⁹⁾ relataram que a oxigenoterapia durante o exercício não teve nenhum efeito benéfico na capacidade funcional. É importante ressaltar que, em nosso estudo, os pacientes que receberam os maiores fluxos de oxigênio apresentaram valores submáximos de FC, demonstrando melhor tolerância ao exercício. Esse achado é consistente com os de Dowman et al.,⁽²³⁾ cujo estudo envolveu o uso de oxigênio suplementar vs. ar comprimido durante um teste realizado em cicloergômetro, no qual os pacientes apresentaram melhor tolerância ao exercício, além de melhoria da saturação e da dispneia.

No que tange à QVRS, a pontuação obtida no domínio "capacidade funcional" do SF-36 melhorou nos três grupos no presente estudo. Essa melhoria apresenta relação com a melhoria da capacidade funcional avaliada pelo TC6. No entanto, os pacientes que receberam oxigenoterapia ambulatorial também apresentaram melhoria em outros domínios do SF-36: aspectos sociais (naqueles que receberam fluxo de oxigênio = 1-3 L/min), saúde mental (naqueles que receberam fluxo de oxigênio = 1-3 L/min) e estado geral de saúde (naqueles que receberam fluxo de oxigênio = 4-5 L/min). É importante ressaltar que, não obstante a pior função pulmonar inicial, os pacientes que receberam maiores fluxos de oxigênio apresentaram melhoria em aspectos físicos da QVRS e na percepção do estado geral

de saúde. Há relatos de que a RP em si tem efeitos positivos na QVRS.⁽²⁰⁾ Em um estudo com pacientes com doença pulmonar intersticial, a oxigenoterapia de longa duração melhorou a QVRS, com melhora em cinco domínios do SF-36.⁽⁹⁾ No entanto, os resultados do estudo supracitado⁽⁹⁾ não foram reproduzidos no estudo de Sharp et al.⁽²⁴⁾ Nenhum dos dois estudos investigou o uso de oxigenoterapia durante o exercício.^(9,24)

Nosso estudo tem limitações. Em virtude do desenho quase experimental de centro único e da amostra pequena, o estudo está sujeito aos efeitos de fatores de confusão e a erros do tipo II. Além disso, observamos diferenças significativas entre os grupos no que tange à função pulmonar basal e à DL_{CO}, o que pode ter influenciado nossos resultados.

A melhoria da qualidade de vida é clinicamente significativa porque a atividade física melhora a capacidade funcional e tem impacto no declínio da função pulmonar. Os resultados do presente estudo mostram que o uso conjunto de oxigenoterapia ambulatorial e RP em candidatos a transplante de pulmão com FPI e hipoxemia significativa aos esforços aumenta a capacidade funcional e a QVRS.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

AM, RDMP, SA e GW: conceituação; metodologia; investigação; curadoria de dados; redação do manuscrito. GMH, EC, JF e SCM: investigação; curadoria de dados; redação do manuscrito; revisão e edição do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1701209. <https://doi.org/10.1183/13993003.01209-2017>
- Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 1;192(5):644. Dosage error in article text]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3-e19. <https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1063ST>
- Funke M, Geiser T. Idiopathic pulmonary fibrosis: the turning point is now!. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14139. <https://doi.org/10.4414/smw.2015.14139>
- Du Plessis JP, Fernandes S, Jamal R, Camp P, Johansson K, Schaeffer M, et al. Exertional hypoxemia is more severe in fibrotic interstitial lung disease than in COPD. *Respirology*. 2018;23(4):392-398. <https://doi.org/10.1111/resp.13226>
- Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: What is the main contributing factor?. *Respir Med*. 2005;99(4):408-414. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.09.005>
- Swigris JJ, Gould MK, Wilson SR. Health-related quality of life among patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;127(1):284-294. <https://doi.org/10.1378/chest.127.1.284>
- Visca D, Mori L, Tsiopouri V, Fleming S, Firouzi A, Bonini M, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(10):759-770. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30289-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30289-3)
- Alfieri V, Crisafulli E, Visca D, Chong WH, Stock C, Mori L, et al. Physiological predictors of exertional oxygen desaturation in patients with fibrotic interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1901681. <https://doi.org/10.1183/13993003.01681-2019>
- Bell EC, Cox NS, Goh N, Glaspole I, Westall GP, Watson A, et al. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160080. <https://doi.org/10.1183/16000617.0080-2016>
- Hardinge M, Suntharalingam J, Wilkinson T; British Thoracic Society. Guideline update: The British Thoracic Society Guidelines on home oxygen use in adults. *Thorax*. 2015;70(6):589-591. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206918>
- Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi SE, Kahn N, Müller V, Kreuter M. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? [published correction appears in *Eur Respir Rev*. 2019 Sep 25;28(153)]. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190021. <https://doi.org/10.1183/16000617.0021-2019>
- Florian J, Watte G, Teixeira PJZ, Altmayer S, Schio SM, Sanchez LB, et al. Pulmonary rehabilitation improves survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing lung transplantation. *Sci Rep*. 2019;9(1):9347. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45828-2>

13. da Fontoura FF, Berton DC, Watte G, Florian J, Schio SM, Camargo JJP, et al. Pulmonary Rehabilitation in Patients With Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis Referred for Lung Transplantation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2018;38(2):131-134. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000315>
14. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 May 15;193(10):1185]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-117. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
15. Campolina AG, Ciconelli RM. SF-36 and the development of new assessment tools for quality of life [Article in Portuguese]. *Acta Reumatol Port.* 2008;33(2):127-133.
16. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
17. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001 [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Aug 1;166(3):426]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304.
18. 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/10.1164/ajrccm.165.2.ats01>
18. McGraw KO, Wong SP. A Common Language Effect Size Statistic. *Psychol Bull.* 1992;111:361-365. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.111.2.361>
19. 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>
20. Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD006322. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006322.pub4>
21. du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Leff JA, Noble PW, et al. 6-Minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1421-1429. <https://doi.org/10.1183/09031936.00131813>
22. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(6):659-664. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-5200C>
23. Dowman LM, McDonald CF, Bozinovski S, Vlahos R, Gillies R, Pouniotis D, et al. Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary fibrosis patients without resting hypoxaemia. *Respirology.* 2017;22(5):957-964. <https://doi.org/10.1111/resp.13002>
24. Sharp C, Adamali H, Millar AB. Ambulatory and short-burst oxygen for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7(7):CD011716. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011716.pub2>



Imigração e triagem médica para tuberculose

Denise Rossato Silva¹, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello²,
Fernanda Dockhorn Costa Johansen³, Rosella Centis⁴, Lia D'Ambrosio⁵,
Giovanni Battista Migliori⁴

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. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria em Vigilância em Saúde e Ambiente, Coordenação-Geral de Vigilância da Tuberculose, Micose Endêmica e Micobactérias não Tuberculosas, Brasília (DF) Brasil.
4. Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.
5. Public Health Consulting Group, Lugano, Switzerland.

Recebido: 9 fevereiro 2023.

Aprovado: 15 fevereiro 2023.

Trabalho realizado no âmbito da *Global TB Network*, organizada pela *World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders*.

RESUMO

Populações vulneráveis, como imigrantes e refugiados, apresentam maior risco de tuberculose doença, especialmente nos primeiros anos após a chegada ao país de acolhimento. A presença de imigrantes e refugiados no Brasil cresceu exponencialmente no período entre 2011 e 2020, sendo estimado que aproximadamente 1,3 milhão de imigrantes do Sul Global residiam no Brasil, a maioria proveniente da Venezuela e do Haiti. Os programas de controle da tuberculose para imigrantes podem ser divididos em estratégias de triagem pré- e pós-migração. A triagem pré-migração visa identificar casos de tuberculose infecção (TBI) e pode ser realizada no país de origem (pré-entrada) ou no país de destino (no momento da entrada). A triagem pré-migração também pode detectar imigrantes com maior risco de desenvolver tuberculose no futuro. Os imigrantes de alto risco são então acompanhados na triagem pós-migração. No Brasil, os imigrantes são considerados um grupo prioritário para a busca ativa de casos de tuberculose. No entanto, não há recomendação ou plano sobre triagem para TBI em imigrantes e refugiados. Garantir a prevenção, o diagnóstico e o tratamento da TBI e da tuberculose doença em populações imigrantes é um aspecto importante do controle e eliminação da tuberculose. Neste artigo de revisão, abordamos aspectos epidemiológicos e acesso à saúde para imigrantes no Brasil. Além disso, revisou-se a triagem médica de imigrantes para tuberculose.

Descritores: Tuberculose/diagnóstico; Tuberculose/terapia; Tuberculose/prevenção & controle; Migrantes.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma grande preocupação de saúde pública em muitos países e continua sendo uma das principais causas de morte em todo o mundo.⁽¹⁾ Populações vulneráveis, como imigrantes e refugiados, apresentam maior risco de desenvolver tuberculose, especialmente nos primeiros anos após a chegada ao país de acolhimento.⁽²⁻⁵⁾ A taxa de incidência de tuberculose no país de origem geralmente influencia o risco de tuberculose infecção (TBI) e de tuberculose doença (TBD), embora a tuberculose possa ser igualmente ou mais prevalente no país de destino.⁽⁶⁻⁸⁾ No entanto, determinantes sociais e comportamentais na chegada, como discriminação e adversidades econômicas, podem contribuir para o aumento do risco de tuberculose durante o processo de migração.^(3,9) Garantir a prevenção, o diagnóstico e o tratamento da TBI e da TBD em populações imigrantes é um aspecto importante do controle e eliminação da tuberculose.^(10,11) Neste artigo de revisão, abordamos aspectos epidemiológicos e acesso à saúde para imigrantes no Brasil. Além disso, revisou-se a triagem médica de imigrantes para tuberculose.

EPIDEMIOLOGIA

A presença de imigrantes e refugiados cresceu exponencialmente no período entre 2011 e 2020 no Brasil. Nessa década, houve a chegada de novos fluxos

migratórios vindos de diferentes regiões do Sul Global, e, nos últimos anos, houve a consolidação de imigrantes latino-americanos, em sua maioria haitianos e venezuelanos, compondo as principais nacionalidades no país.⁽¹²⁾

A consolidação do Brasil como potência emergente, membro dos BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul) e organizador de grandes eventos mundiais (Copa do Mundo de 2014 e Olimpíadas de 2016), bem como a valorização da moeda nacional em relação ao dólar e baixas taxas de desemprego, foram fatores determinantes para a imagem internacional do país como um lugar de oportunidades e fizeram com que as redes migratórias do Sul Global comessem a se fortalecer em direção ao Brasil. Assim, imigrantes de diferentes origens do Sul Global, como haitianos, senegaleses, congoleses, guineenses, bengalis, ganenses, paquistaneses, entre outros, começaram a chegar às fronteiras brasileiras.⁽¹³⁾

Alguns eventos aceleraram os fluxos migratórios para o Brasil, como é o caso das duas principais nacionalidades hoje no país, haitianos e venezuelanos. O fluxo da imigração haitiana para o Brasil teve início após o terremoto no Haiti em 12 de janeiro de 2010 e as consequentes crises humanitárias. Além disso, em 2012, os furacões Issac e Sandy atingiram o país, destruindo sua produção agrícola. Por outro lado, a crise econômica e social na Venezuela, a partir de meados dessa década, intensificou o fluxo venezuelano para o Brasil, especialmente após 2016.⁽¹²⁾

Endereço para correspondência:

Denise Rossato Silva. Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2050. Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 55 3359-8241. E-mail: denise.rossato@terra.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

De acordo com dados do censo demográfico brasileiro, havia 592.570 imigrantes residentes no Brasil em 31 de julho de 2010, sendo as duas principais nacionalidades a portuguesa e a japonesa. Entre as vinte nacionalidades mais importantes, havia outras oito nacionalidades de países do hemisfério norte (Itália, Espanha, EUA, Alemanha, França, Coreia do Sul, Escócia e Polônia). Entre 2011 e 2020, estima-se que aproximadamente 1,3 milhão de imigrantes residiam no Brasil, sendo a maioria venezuelanos e haitianos. Nesse período, entre os dez principais países natais dos imigrantes, apenas os EUA e a França localizam-se no Norte Global.⁽¹²⁾

Com relação aos refugiados, no final de 2020, 4,6 milhões de pessoas com status de refugiado viviam nas Américas. Venezuelanos (73,7%), haitianos (18,6%) e cubanos (5,6%) representavam juntos 97,9% do total de solicitações na última década.⁽¹²⁾

O número de novos casos de tuberculose em imigrantes no Brasil nos anos de 2018, 2019, 2020, 2021 e 2022 foi de 568, 543, 477, 452 e 422, respectivamente. Do total de casos de tuberculose, 0,6% ocorreu em imigrantes; taxas mais altas foram encontradas em Roraima (19,83%), Distrito Federal (3,87%), Santa Catarina (1,30%) e São Paulo (1,12%). A maioria dos imigrantes com tuberculose eram homens > 15 anos de idade. Cerca de 4-5% dos casos ocorreram na faixa etária de 0-14 anos. A forma mais comum foi a tuberculose pulmonar (em 81,2%), seguida da tuberculose extrapulmonar (em 13,3%) e da tuberculose pulmonar mais extrapulmonar (em 5,5%).⁽¹⁴⁾

ACESSO À SAÚDE

Os imigrantes/refugiados apresentam vulnerabilidades intrínsecas que podem levar a desigualdades no acesso à saúde. Algumas das principais barreiras ao acesso dos imigrantes à saúde são: diferenças culturais, situação socioeconômica, dificuldades linguísticas, falta de documentação, falta de histórico médico, isolamento social, falta de informações sobre o acesso a serviços de saúde, racismo e xenofobia.^(15,16) Além disso, eles podem encontrar restrições ao atendimento de estrangeiros no sistema público de saúde local.⁽¹⁶⁾

A legislação brasileira está em consonância com as recomendações de agências internacionais sobre o acesso à saúde de imigrantes e refugiados. A Lei 8.666/1990 regulamenta o Sistema Único de Saúde (SUS), e a Lei 13.445/2018 regulamenta a migração no país garantindo o direito à saúde para os imigrantes no território brasileiro, independentemente de sua situação migratória. Na verdade, como o Brasil é o único país da América do Sul com um sistema de saúde público gratuito e universal, vários imigrantes entram no país para tratamentos de saúde. No entanto, não existe uma política pública específica para imigrantes, com exceção da lei municipal 16.478/2016, que estabelece uma política de saúde para a população imigrante na cidade de São Paulo.⁽¹⁷⁾ Mesmo assim, em virtude dos programas de saúde da família, dos programas de agentes comunitários e da universalidade do SUS,

os imigrantes acabam recebendo assistência médica em alguns casos, como a tuberculose.⁽¹²⁾

Um estudo com imigrantes haitianos no Brasil mostrou que as principais dificuldades encontradas no acesso à saúde foram a barreira linguística, questões culturais (conflitos com a medicina tradicional haitiana), problemas com horários (necessidade de faltar ao trabalho para buscar atendimento) e demora no atendimento.⁽¹⁵⁾ Outros obstáculos encontrados pelos imigrantes foram episódios de não atendimento nos serviços de emergência, falta de medicamentos ou falta de informações sobre como obtê-los.⁽¹⁸⁾ Por outro lado, as equipes de saúde também enfrentam desafios no atendimento aos imigrantes, como dificuldades em relação ao idioma dos imigrantes e à localização dos pacientes em virtude da mudança frequente de residência ou do medo de revelar o endereço no caso dos refugiados.^(15,19)

TRIAGEM MÉDICA DE IMIGRANTES PARA TUBERCULOSE

A OMS recomenda o uso de radiografia de tórax (RT) para triagem de tuberculose entre imigrantes de países com alta incidência de tuberculose e o uso do teste tuberculínico (TT) ou de ensaios de liberação de IFN- γ (IGRA, do inglês *interferon-gamma release assays*) para triagem de TBI.⁽²⁰⁻²²⁾ A triagem sistemática de imigrantes utilizando RT na chegada ao país de destino e a de imigrantes de locais com alta carga de tuberculose utilizando TT e/ou IGRA foram sugeridas pelo Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças.⁽²³⁾ No Brasil, desde 2015, os dados sobre tuberculose em imigrantes são inseridos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, os imigrantes são considerados um grupo prioritário para a busca ativa de casos de tuberculose, sendo que a tuberculose deve ser investigada em imigrantes com tosse de qualquer duração.⁽²⁴⁾ No entanto, não há recomendação ou plano sobre triagem para TBI em imigrantes e refugiados.

Os programas de controle da tuberculose para imigrantes podem ser divididos em estratégias de triagem pré-migração e pós-migração.^(25,26) A triagem pré-migração visa identificar casos de TBI e pode ser realizada no país de origem (pré-entrada) ou no país de destino (no momento da entrada). Essa triagem geralmente inclui avaliação de sintomas, RT e baciloscopia e/ou cultura de escarro.^(6,27-29) A triagem pré-migração também pode detectar imigrantes com maior risco de desenvolver tuberculose no futuro. A triagem de TBI pré-entrada ou no momento da entrada é importante, pois entre 3% e 30% já estão infectados antes da entrada.⁽³⁰⁾ Um estudo nos Países Baixos mostrou uma prevalência de TBI de 20% entre imigrantes.⁽³¹⁾ No Brasil, a proporção de TBI entre imigrantes varia entre 23,5% e 46,1%, dependendo do local do estudo.⁽³²⁾ Na verdade, os primeiros 2-5 anos após a chegada ao país de destino é o período com maior risco de desenvolvimento de TBD, o que justifica, em muitos casos, o tratamento preventivo

da tuberculose pré-entrada ou no momento da entrada.^(6,23,33,34)

Imigrantes com anormalidades na RT, histórico de tuberculose (tratada ou não) ou histórico de contato próximo com um paciente com TBI identificada durante a triagem pré-migração são considerados imigrantes de alto risco e são então acompanhados na triagem pós-migração.⁽²⁵⁾

A triagem sistemática para tuberculose é recomendada em vários países; no entanto, os procedimentos variam de país para país. Em um estudo realizado em 2016,⁽³⁵⁾ 36 programas nacionais de tuberculose, representativos de países europeus com incidência baixa e intermediária de tuberculose, responderam a um questionário sobre triagem e práticas de manejo entre refugiados. Entre esses programas, 31 (86,1%) e 19 (52,8%) relataram triagem para TBD e TBI, respectivamente. Em outro estudo recente,⁽²⁷⁾ foi realizada uma pesquisa envolvendo 1.055 respondentes de 80 países e territórios. Os participantes concordaram com relação à vigilância da tuberculose e às práticas de controle de infecção. No entanto, eles discordaram sobre o diagnóstico e manejo da TBD e da TBI, especialmente com relação a quais esquemas terapêuticos para TBI e quais indicações de hospitalização devem ser adotados.

PLANO DE TRIAGEM DE TUBERCULOSE PARA IMIGRANTES/REFUGIADOS SUGERIDO PARA USO NO BRASIL

O Quadro 1 lista os principais itens a serem observados para a elaboração de um plano de triagem de TBD/

TBI para imigrantes, adaptado para uso no Brasil. Essa lista é baseada nas recomendações da *European Respiratory Society* (Sociedade Respiratória Europeia) e da *European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (Região Europeia da União Internacional Contra Tuberculose e Doenças Pulmonares).⁽¹⁰⁾ A Figura 1 mostra um fluxograma sugerindo como avaliar TBD/TBI em imigrantes/refugiados.

Há um consenso de que garantir o acesso a serviços de saúde e educação em saúde, bem como fornecer serviços de tuberculose culturalmente apropriados, são componentes-chave dos programas de triagem de TBD e TBI para imigrantes e refugiados.^(23,33,36) Nesse sentido, um grupo de pesquisadores no Brasil desenvolveu uma cartilha educativa como ferramenta de apoio à prevenção e ao tratamento da tuberculose para imigrantes e refugiados, no âmbito da Organização Pan-Americana da Saúde. O objetivo da cartilha é facilitar o conhecimento sobre as formas de prevenção e tratamento da tuberculose, com linguagem simples e acessível a adultos e crianças. O material foi elaborado em três idiomas: português, espanhol e warao (língua de um povo indígena da Venezuela) e foi distribuído em quatro cidades brasileiras.⁽³⁷⁾

PERGUNTAS DE PESQUISA

Além de implementar um plano de triagem para tuberculose para imigrantes, é importante promover pesquisas sobre questões relacionadas à migração.⁽⁹⁾ O Quadro 2 apresenta sugestões de perguntas de pesquisa sobre TBD e TCI em imigrantes/refugiados.

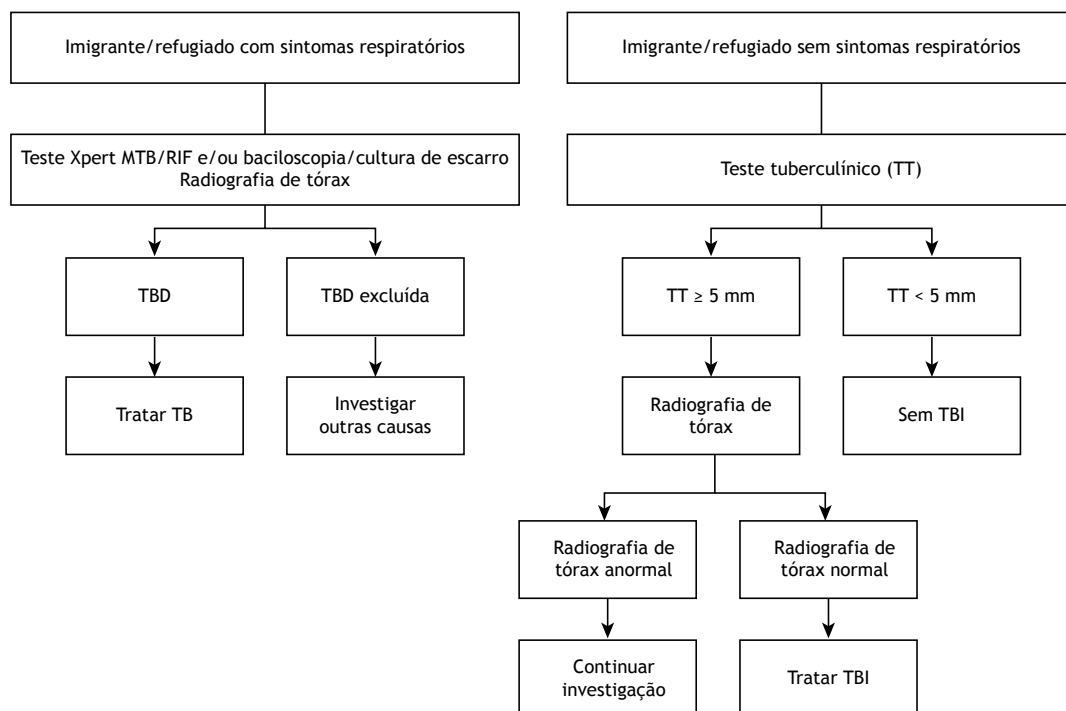


Figura 1. Fluxograma sugerindo como avaliar tuberculose infecção e tuberculose doença em imigrantes/refugiados. TB: tuberculose; TBD: tuberculose doença; e TBI: tuberculose infecção.

Quadro 1. Plano de triagem de tuberculose para imigrantes/refugiados, adaptado para uso no Brasil.

- Adaptar as diretrizes do “Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil”⁽²⁴⁾ para imigrantes/refugiados para garantir a prevenção, o diagnóstico e o tratamento adequados da tuberculose
- Garantir a triagem para TDB entre imigrantes/refugiados provenientes de países com incidência média ou alta de tuberculose
- Garantir triagem pós-migração para imigrantes de alto risco
- Promover o acesso universal aos serviços de TBD/TBI
- Fornecer serviços de TBD/TBI culturalmente apropriados
- Fornecer vigilância, monitoramento e avaliação dos serviços de TBD/TBI para imigrantes/refugiados
- Garantir educação em saúde em TBD/TBI
- Fornecer pesquisas operacionais em prevenção, diagnóstico e tratamento da TBD/TBI

TBD: tuberculose doença; e TBI: tuberculose infecção.

Quadro 2. Sugestões de perguntas de pesquisa sobre tuberculose doença e tuberculose infecção em imigrantes/refugiados.

- Prevalência de TBI em diferentes grupos de risco de imigrantes
- Comparação entre dados de registro de TBI e TBD para determinar as taxas de reativação
- Fatores de risco para TBD e TBI
- Dinâmica de transmissão (população imigrante para população imigrante e população imigrante para população local)
- Fatores de risco para desfechos ruins
- Barreiras no acesso aos serviços de saúde
- Motivos da não adesão ao tratamento
- Identificação de vulnerabilidades socioeconômicas
- Viabilidade de testagem e tratamento para TBI (pré- e pós-migração)

TBD: tuberculose doença; e TBI: tuberculose infecção.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A crescente população de imigrantes e refugiados no Brasil requer prevenção, diagnóstico e tratamento efetivos da TBI e da TBD, particularmente durante a pandemia de COVID-19 e na fase pós-pandêmica.⁽³⁸⁾ A OMS recomenda a triagem sistemática de imigrantes originários de locais com alta carga de tuberculose. A triagem pré-migração deve ser integrada ao acompanhamento pós-migração de imigrantes de alto risco para garantir o controle adequado da tuberculose.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DRS: conceituação, metodologia, administração do projeto e redação do manuscrito. FCQM, FDCJ, RC e LD: conceituação, metodologia e redação e revisão do manuscrito. GBM: conceituação, metodologia e revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2022 [cited 2023 Feb 1]. Global Tuberculosis Report 2022. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
2. Aldridge RW, Zenner D, White PJ, Williamson EJ, Muzyamba MC, Dhavan P, et al. Tuberculosis in migrants moving from high-incidence to low-incidence countries: a population-based cohort study of 519 955 migrants screened before entry to England, Wales, and Northern Ireland. *Lancet*. 2016;388(10059):2510-2518. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31008-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31008-X)
3. Pareek M, Greenaway C, Noori T, Munoz J, Zenner D. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: a review. *BMC Med*. 2016;14:48. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0595-5>
4. Menezes D, Zenner D, Aldridge R, Anderson SR, de Vries G, Erkens C, et al. Country differences and determinants of yield in programmatic migrant TB screening in four European countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022;26(10):942-948. <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0186>
5. Spruijt I, Erkens C, Greenaway C, Mulder C, Raviglione M, Villa S, Zenner D, et al. Reducing the burden of TB among migrants to low TB incidence countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023;27(3):182-188. <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0662>
6. Dara M, Gushulak BD, Posey DL, Zellweger JP, Migliori GB. The history and evolution of immigration medical screening for tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(2):137-146. <https://doi.org/10.1586/eri.12.168>
7. Lönnroth K, Mor Z, Erkens C, Bruchfeld J, Nathavitharana RR, van der Werf MJ, et al. Tuberculosis in migrants in low-incidence countries: epidemiology and intervention entry points. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(6):624-637. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0845>
8. Willemstein IJM, de Vries G, Essink DR, Slump E, van Gageldonk-Lafeber AB, van den Hof S, et al. TB in migrants residing in the Netherlands for at least 5 years at diagnosis, 2003-2018. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022;26(11):1050-1057. <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0082>
9. Shete PB, Boccia D, Dhavan P, Gebreselassie N, Lönnroth K, Marks S, et al. Defining a migrant-inclusive tuberculosis research agenda to end TB [published correction appears in *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018 Oct 1;22(10):1244]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(8):835-843. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0503>
10. Dara M, Solovic I, Sotgiu G, D'ambrosio L, Centis R, Goletti D, et al. Call for urgent actions to ensure access to early diagnosis and care of tuberculosis among refugees: Statement of the European Respiratory Society and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1345-1347. <https://doi.org/10.1183/13993003.00377-2016>
11. Yaacoub H, Farhat AM, Najjar-Pellet J, Zgheib J, Jradi F, van den

- Boom M, et al. Planning for TB elimination in Lebanon. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2023;27(3):171-174. <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0673>
12. Brasil. Ministério da Justiça e Segurança Pública. Portal de Imigração [homepage on the Internet]. Brasília: Observatório das Migrações Internacionais [cited 2022 Feb 1]. Relatório Anual 2021. 2011-2020: Uma década de desafios para a imigração e refúgio no Brasil. [Adobe Acrobat document, 321p.]. Available from: https://portaldeimigracao.mj.gov.br/images/Obmigra_2020/Relatório_Anual/Relatório_Anual_-Completo.pdf
 13. Cavalcanti L, Oliveira AT. A caminho da conclusão. Meia década de novos fluxos migratórios no Brasil. In: Cavalcante L, Oliveira AT, Araújo D, organizers. A imersão dos imigrantes no mercado de trabalho brasileiro. Relatório Anual 2016. - Brasília: Observatório das Migrações Internacionais; Ministério do Trabalho/Conselho Nacional de Imigração e Coordenação Geral de Imigração; 2016. p.142-146. Available from: <http://obmigra.mte.gov.br/index.php/relatorio-anual>
 14. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. Available from: <https://portalsinan.saude.gov.br/>
 15. Rocha ASPS, Cunha TR, Guiotoku S, Moysés ST. Acesso de migrantes haitianos à saúde pública: uma questão bioética. *Rev Bioetica.* 2020;28(2):384-389. <https://doi.org/10.1590/1983-80422020282400>
 16. Granada D, Carreno I, Ramos MCP. Debating health and migrations in a context of intense human mobility [Article in Portuguese]. *Interface.* 2017;21(61):285-296. <https://doi.org/10.1590/1807-57622016.0626>
 17. Costa NBN, Gurgel H, Matos KFR. Migração e saúde: inter-relações, legislação e acesso. *Tempus.* 2020;14(3):99-114. <https://doi.org/10.18569/tempus.v14i3.2866>
 18. Guerra K, Ventura M. Bioethics, immigration and health care: tensions and convergences on the human right to health in Brazil in the regional integration of the countries [Article in Portuguese]. *Cad Saude Colet.* 2017;25(1):123-129. <https://doi.org/10.1590/1414-462X201700010185>
 19. Maia AC, Azize RL. Health on the fringes: dilemmas of the territoriality of Primary Health Care for refugees in the city of Rio de Janeiro, Brazil [Article in Portuguese]. *Cien Saude Colet.* 2021;25(5):1789-1798. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020255.34972019>
 20. Migliori GB, Ong CWM, Petrone L, D'Ambrosio L, Centis R, Goletti D. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease. *Breathe (Sheff).* 2021;17(3):210079. <https://doi.org/10.1183/20734735.0079-2021>
 21. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2022 [updated 2021 Mar 22; cited 2022 Feb 1]. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 2: screening: systematic screening for tuberculosis disease. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676>
 22. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2022 [updated 2021 Mar 22; cited 2022 Feb 1]. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503>
 23. European Centre for Disease Prevention and Control [homepage on the Internet]. Solna, Sweden: ECDC. [updated 2018 Nov; cited 2022 Feb 1]. Public Health Guidance on Screening and Vaccination for Infectious Diseases in Newly Arrived Migrants within the EU/EEA. [Adobe Acrobat document, 85p.]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Public%20health%20guidance%20on%20screening%20and%20vaccination%20of%20migrants%20in%20the%20EU%20EEA.pdf>
 24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2023 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
 25. Kaushik N, Lowbridge C, Scandurra G, Dobler CC. Post-migration follow-up programme for migrants at increased risk of developing tuberculosis: a cohort study. *ERJ Open Res.* 2018;4(3):00008-2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00008-2018>
 26. Chan IHY, Kaushik N, Dobler CC. Post-migration follow-up of migrants identified to be at increased risk of developing tuberculosis at pre-migration screening: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Lancet Infect Dis.* 2017 Jun;17(6):576]. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(7):770-779. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30194-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30194-9)
 27. D'Ambrosio L, Centis R, Dobler CC, Tiberi S, Matteelli A, Denholm J, et al. Screening for Tuberculosis in Migrants: A Survey by the Global Tuberculosis Network. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(11):1355. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111355>
 28. Luan L, Fraisse P, Cordel H, Charlois C, Méchai F, Ibanez G, et al. Screening for active and latent TB among migrants in France. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(11):903-910. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0231>
 29. Naufal F, Chaisson LH, Robsky KO, Delgado-Barroso P, Alvarez-Manzo HS, Miller CR, et al. Number needed to screen for TB in clinical, structural or occupational risk groups. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2022;26(6):500-508. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0749>
 30. Sarivalasis A, Zellweger JP, Faouzi M, Daher O, Deslarzes C, Bodenmann P. Factors associated with latent tuberculosis among asylum seekers in Switzerland: a cross-sectional study in Vaud County. *BMC Infect Dis.* 2012;12:285. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-285>
 31. Mulder C, van Deutekom H, Huisman EM, Toumanian S, Koster BF, Meijer-Veldman W, et al. Role of the QuantiFERON(R)-TB Gold In-Tube assay in screening new immigrants for tuberculosis infection. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1443-1449. <https://doi.org/10.1183/09031936.00010612>
 32. de Jezus SV, do Prado TN, Arcêncio RA, Mascarello KC, Sales CMM, Fauth MM, et al. Correction to: Factors associated with latent tuberculosis among international migrants in Brazil: a cross-sectional study (2020). *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):591. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06305-2>
 33. Dobler CC, Fox GJ, Douglas P, Viney KA, Khan FA, Temesgen Z, et al. Screening for tuberculosis in migrants and visitors from high-incidence settings: present and future perspectives. *Eur Respir J.* 2018;52(1):1800591. <https://doi.org/10.1183/13993003.00591-2018>
 34. Dara M, Sulis G, Centis R, D'Ambrosio L, De Vries G, Douglas P, et al. Cross-border collaboration for improved tuberculosis prevention and care: policies, tools and experiences. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(7):727-736. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0940>
 35. Dara M, Solovic I, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Tran R, et al. Tuberculosis care among refugees arriving in Europe: a ERS/WHO Europe Region survey of current practices. *Eur Respir J.* 2016;48(3):808-817. <https://doi.org/10.1183/13993003.00840-2016>
 36. Scandurra G, Degeling C, Douglas P, Dobler CC, Marais B. Tuberculosis in migrants - screening, surveillance and ethics. *Pneumonia (Nathan).* 2020;12:9. <https://doi.org/10.1186/s41479-020-00072-5>
 37. Masochini RG, Jezus SV, Sales CMM, Prado TN, Maciel ELN. De olho na tuberculose. Sinop, MT: Oiticica Ed; 2020. Available from: <https://documentcloud.adobe.com/link/track?uri=urn:aaid:scds:US:c68805d7-d46e-4e5a-82a7-0e619283af14>
 38. Margineanu I, Mor Z, Garcia D, Gilpin C, Dhawan S, Ritz N, et al. TB and COVID-19 in migrants - the need to focus on both conditions. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(5):333-335. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0067>



Atualização sobre malformações arteriovenosas pulmonares

William Salibe-Filho¹, Francini Rossetto de Oliveira¹, Mario Terra-Filho¹

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

Recebido: 8 novembro 2022.

Aprovado: 26 janeiro 2023.

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

Esta revisão teve como objetivo fornecer uma visão geral das malformações arteriovenosas pulmonares, incluindo as principais apresentações clínicas e radiológicas, investigação e algoritmo de tratamento da condição. A principal etiologia das malformações arteriovenosas pulmonares é a telangiectasia hemorrágica hereditária (THH), também conhecida como síndrome de Rendu-Osler-Weber, com mutações no gene *ENG* no cromossomo 9 (THH tipo 1) ou no complexo *ACVRL1/ALK1* (THH tipo 2). A epistaxe sempre deve ser avaliada quando repetida, quando associada à anemia e em alguns casos de hipoxemia. Na investigação, a ecocardiografia e TC de tórax com contraste são essenciais para avaliar essa condição. A embolização é a melhor escolha terapêutica, especialmente para correção em casos de hipoxemia ou para evitar infecções sistêmicas. Por fim, o manejo da doença foi abordado em condições especiais, como a gravidez. O acompanhamento por TC deve ser feito a cada 3-5 anos, dependendo do tamanho dos vasos aferentes e eferentes, e a antibioticoprofilaxia deve sempre ser orientada. Em última análise, o conhecimento da doença pelos profissionais de saúde é um ponto crucial para o diagnóstico precoce desses pacientes na prática clínica, o que pode potencialmente modificar o curso natural da doença.

Descritores: Telangiectasia hemorrágica hereditária; Malformações arteriovenosas; Pulmão.

INTRODUÇÃO

As malformações arteriovenosas pulmonares (MAVP) são comunicações anormais entre a artéria pulmonar e veias pulmonares.⁽¹⁾ Essas alterações podem estar relacionadas a doenças hereditárias, como a telangiectasia hemorrágica hereditária (THH, também conhecida como síndrome de Rendu-Osler-Weber),^(2,3) ou ser classificadas como idiopáticas na ausência de etiologia definida.⁽¹⁾ Existem diferentes apresentações clínicas, como hipoxemia, hemorragias e complicações da embolização à distância, incluindo acidente vascular cerebral e abscessos cerebrais.⁽⁴⁾

A MAVP foi descrita pela primeira vez em 1864 pelo patologista britânico Henry Gawen Sutton.⁽⁵⁾ Posteriormente, Benjamin Guy Babington publicou uma série de casos de epistaxe que ocorreram em cinco gerações da mesma família.⁽⁶⁾ Em 1896, a epistaxe foi diferenciada da hemofilia pelo médico francês Henri Jules Louis Marie Rendu,⁽⁷⁾ que relatou a presença de lesões cutâneas na mãe e no irmão de um paciente. Cinco anos depois, William Osler estabeleceu que se tratava de uma doença hereditária, descrevendo três casos de indivíduos com epistaxe e lesões cutâneas e deixando claro que não havia relação com a hemofilia.⁽⁸⁾ Em 1907, Frederick Parkes Weber descreveu uma série de casos após notar lesões nos dedos e sob as unhas semelhantes às descritas por Osler e o convidou para ver seus pacientes.⁽⁹⁾ Em 1909, Hanes cunhou o termo

THH; no entanto, o epônimo Rendu-Osler-Weber ainda é amplamente conhecido e aceito.^(6,10)

A prevalência de MAVP na população geral permanece incerta. Em um estudo que utilizou TC de tórax para rastreamento de câncer de pulmão, a taxa de detecção de MAVP pela TC foi estimada em 0,038%, com prevalência de 38 por 100.000 habitantes, ou seja, 1 caso em 2.600 indivíduos.⁽¹¹⁾ Geralmente, as fístulas pulmonares são caracterizadas de acordo com a sua anatomia; aproximadamente 85% são simples, conectando diretamente uma artéria à veia pulmonar.⁽¹²⁾ Alguns pacientes podem ter fístula complexa com múltiplos vasos arteriais alimentadores que se conectam com mais de um segmento pulmonar. Em uma pequena proporção de casos, as fístulas pulmonares podem ser múltiplas, com envolvimento generalizado dos segmentos pulmonares. Em casos mais raros, geralmente há suspeita de lesões microscópicas em pacientes com hipoxemia, como demonstrado por ecocardiograma com bolhas sugestivas de *shunt* intrapulmonar e pela ausência de achados tomográficos de MAVP.⁽¹³⁾ O tratamento torna-se mais difícil em pacientes com fístulas complexas múltiplas, especialmente com lesões microscópicas.

A ruptura de MAVP é uma complicação rara, exceto na gravidez, que pode ser responsável por até 1% dos casos entre as mulheres com MAVP.⁽⁴⁾ O tratamento das MAVP foi proposto há mais de 60 anos; mesmo em pacientes sem muitos sintomas, a intervenção deve ser

Endereço para correspondência:

William Salibe Filho. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Universidade de São Paulo. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP - 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 2661-5695. E-mail: w.salibe@hc.fm.usp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

considerada para evitar os riscos de complicações graves e potencialmente fatais.⁽¹⁴⁾ Além disso, a evolução do tratamento utilizando técnicas percutâneas diminuiu os riscos de complicações pós-operatórias inerentes à lobectomia, o tempo de internação hospitalar tornou-se menor, e mais pacientes podem ser tratados, mesmo em algumas situações durante a gravidez.⁽¹⁵⁾

Esta revisão teve como objetivo fornecer uma visão geral dessa doença rara, mas potencialmente fatal. Os achados da apresentação clínica podem ajudar a identificar esses pacientes, e podem ser utilizadas as ferramentas diagnósticas disponíveis. Este estudo teve como foco familiarizar mais profissionais de saúde, principalmente os pneumologistas, com a identificação precoce de casos de MAVP a fim de reduzir o risco de complicações graves ou mesmo fatais nesses pacientes.

ETIOLOGIAS

A THH é uma doença autossômica dominante com alta penetrância e grande variabilidade de apresentação clínica. A sua patogênese resulta de uma sequência anômala no gene *ENG* no cromossomo 9, que produz uma proteína endoglina, ou uma mutação no gene *ACVRL1/ALK1* no cromossomo 12.⁽¹⁶⁾ A mutação no gene *ENG* determina a THH tipo 1, enquanto a mutação no gene *ACVRL1/ALK1* predispõe à THH tipo 2. Essas mutações resultam na desregulação da via do TGF- β , responsável pela angiogênese. No contexto da inflamação tecidual, essa desregulação pode alterar o endotélio vascular e predispor os pacientes à formação de sacos fistulosos. Uma terceira mutação causadora da doença foi descrita no gene *SMAD4*.⁽¹⁷⁾

Essas alterações genotípicas implicam alterações fenotípicas. Pacientes com THH tipo 1 têm maior probabilidade de apresentar malformações arteriovenosas pulmonares e cerebrais, enquanto pacientes com THH tipo 2 apresentam maior prevalência de malformações hepáticas e de hipertensão arterial pulmonar (HAP).⁽¹⁸⁾ No entanto, uma mutação no *SMAD4*, além da apresentação característica de THH, pode simultaneamente causar sintomas como a síndrome da polipose familiar.⁽¹⁷⁾ O diagnóstico molecular pode identificar qual alelo é responsável pela THH, embora isso não esteja disponível na prática clínica. No futuro, pode ser uma ferramenta importante para a caracterização clínica, a análise prognóstica e o tratamento desses pacientes.⁽¹⁹⁾

Um parente de primeiro grau de pacientes com MAVP e THH apresenta um risco de 1 em 4 de desenvolver MAVP. O risco aumenta para 1 em 2 se o parente já tiver sido diagnosticado com THH. Atualmente, três testes principais (para *ENG*, *ACVRL1* e *SMAD4*) são realizados para a investigação genética de THH. No entanto, outros genes ainda precisam ser identificados. Dentre esses três genes, o *ENG* e o *SMAD4* são os mais prevalentes em pacientes com MAVP, e uma proporção menor de casos apresenta comprometimento do complexo gênico *ACVRL1/ALK1*.⁽²⁰⁾

Por outro lado, pacientes sem THH geralmente apresentam uma MAVP única de etiologia variada, particularmente cirurgia torácica, trauma, actinomicose, esquistossomose e cirrose hepática com síndrome hepatopulmonar ou carcinoma hepatocelular.^(13,20) Outra etiologia relevante da MAVP não THH é a correção de cardiopatia congênita cianótica com anastomose cavopulmonar.⁽²¹⁾ A principal explicação para essa ocorrência é a ausência de fluxo hepático no território pulmonar, o que induz uma redução dos fatores hepáticos responsáveis por inibir o desenvolvimento de fístulas pulmonares.⁽²¹⁾

DIAGNÓSTICO

Manifestações clínicas

Pacientes com THH têm como principal manifestação clínica a epistaxe, que tem início geralmente por volta dos 10 anos de idade e se agrava com o envelhecimento, ocorrendo de forma espontânea ou recorrente.⁽²²⁾ Telangiectasias cutâneas são comuns e geralmente múltiplas, comumente envolvendo os lábios, língua, palato, dedos, face e conjuntiva.⁽²²⁾ Sintomas neurológicos como enxaqueca com aura, abscesso cerebral, convulsão, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório já foram descritos nesses pacientes e podem ocorrer em virtude da presença de anormalidades cerebrovasculares; no entanto, a maioria desses achados são consequências das MAVP que permitem a passagem de êmbolos não filtrados pela rede capilar pulmonar para a circulação cerebral.⁽²⁾

As manifestações clínicas no trato gastrointestinal (GI) geralmente são sangramento do trato digestivo alto ou baixo, que ocorre em virtude da presença de malformações arteriovenosas, telangiectasias ou angiodisplasias que podem ocorrer no estômago, duodeno, intestino delgado ou cólon. Anemia por perda crônica de sangue já foi descrita, embora incomum, e pode exigir suplementação de ferro ou múltiplas transfusões de sangue.⁽²³⁾ Esses pacientes podem apresentar dor abdominal em virtude da isquemia mesentérica causada pelo roubo do fluxo sanguíneo da artéria hepática para as veias hepáticas ou portais.⁽²⁴⁾ As fístulas arteriovenosas GI promovem a comunicação entre a artéria hepática e a veia porta, aumentando o fluxo sanguíneo e causando hipertensão portal e encefalopatia hepática. O envolvimento hepático ocorre em 40-75% dos pacientes, mas a maioria dessas malformações hepáticas é pouco relevante e sem repercussões clínicas.⁽²⁾ Dentre os comprometimentos hepáticos, os mais comuns são as malformações arteriovenosas hepáticas, que se manifestam como insuficiência cardíaca de alto débito através do *shunt* esquerda-direita.⁽²²⁾

Na investigação inicial de malformação arteriovenosa cerebral, deve-se realizar RM. As malformações hepáticas podem ser investigadas no momento do diagnóstico utilizando ultrassonografia Doppler, TC multifásica com contraste ou RM de abdome com contraste.⁽²⁵⁾

Cianose e hipocratismo digital podem estar presentes em pacientes hipoxêmicos com MAVP; a cianose muitas vezes é mascarada pela anemia, e a gravidade do hipocratismo digital não parece ser previsível, a menos que o *shunt* direita-esquerda seja grave.⁽²⁾ Pacientes com MAVP ocasionalmente apresentam ortodeoxia em virtude da predominância basal de malformações arteriovenosas, mas geralmente é assintomática. A platipneia (dispneia quando se está na posição ereta) é incomum.⁽²⁶⁾

A MAVP é a principal manifestação pulmonar da THH⁽¹³⁾ e está presente em 50% desses pacientes.⁽²⁷⁾ As MAVP são caracterizadas por uma artéria ligada diretamente a uma veia por uma comunicação anormal, com conexões saculares ou fistulosas. Na maioria dos casos, a artéria aferente é um ramo da artéria pulmonar e a veia eferente é um ramo da veia pulmonar, sendo raros os casos envolvendo ramos da circulação sistêmica responsável pela nutrição ou drenagem da fístula arteriovenosa.⁽¹³⁾ Essas alterações geralmente são congênitas e não mudam de tamanho na idade adulta, exceto na presença de alterações hemodinâmicas pulmonares, como puberdade ou gravidez.⁽¹³⁾ Há predominância em mulheres, e a localização mais prevalente das MAVP são os lobos inferiores em pacientes com e sem THH.⁽²⁸⁾

A maioria das MAVP é assintomática, mas sua presença pode resultar em complicações graves, principalmente se o diâmetro da artéria for > 3 mm.^(12,29) O *shunt* direita-esquerda permite a ocorrência de eventos embólicos paradoxais que podem levar a acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e abscessos cerebrais ou periféricos.^(12,30) Esses eventos ocorrem em virtude da perda da função filtrante da rede capilar e dependem da área e do número de fístulas pulmonares.⁽¹²⁾

Outras manifestações respiratórias em indivíduos com THH incluem hemoptise ou hemotórax, tromboembolismo pulmonar e hipertensão pulmonar (HP). Hemoptise e hemotórax podem ocorrer em casos de necrose da parede e ruptura da fístula.⁽²⁾ Na presença de hemoptise sem MAVP, deve-se suspeitar de telangiectasias brônquicas.⁽¹²⁾ Apesar do alto risco de sangramento, esses pacientes apresentam aumento da prevalência de tromboembolismo pulmonar, principalmente na presença de baixos níveis de ferro e altos níveis de fator VIII.⁽²⁴⁾

Critérios diagnósticos para THH

A síndrome de Rendu-Osler-Weber, ou THH, pode ser diagnosticada por meio de um escore de probabilidade definido e apresentado em 2000 pelo Conselho Consultivo Científico da Fundação Internacional de THH, denominado critérios de Curação.⁽³¹⁾ Esses critérios facilitam o reconhecimento de achados clínicos menos comuns que a epistaxe, que é a principal manifestação da doença nos indivíduos afetados,⁽²³⁾ e permitem o reconhecimento precoce em indivíduos com manifestações menos clássicas, mas potencialmente graves, como as MAVP.

Com base nesses critérios,⁽³¹⁾ o diagnóstico pode ser definitivo (quando estão presentes três critérios); possível, (se estiverem presentes dois critérios); ou suspeito (se estiverem presentes menos de dois critérios). Os critérios são: 1) presença de epistaxe (espontânea e em mais de uma ocasião); 2) presença de lesões viscerais (telangiectasia GI ou malformação vascular pulmonar, hepática, cerebral ou espinhal); 3) presença de telangiectasia mucocutânea em localização típica; e 4) histórico familiar de primeiro grau (ou presença da mutação genética). Em famílias com indivíduos com THH, o diagnóstico pode ser feito a partir de achados de dois locais com lesões viscerais.⁽³¹⁾ Esses critérios têm um valor preditivo positivo de 100% e um valor preditivo negativo de 97% em comparação com o teste genético.⁽³²⁾

Apesar do conhecimento genético a respeito das vias moleculares danificadas para gerar a doença, há uma grande heterogeneidade no locus desses genes, o que dificulta o diagnóstico por critérios moleculares na população geral, embora eles possam ser úteis em indivíduos com diagnóstico possível/suspeito.⁽³¹⁾

EXAMES COMPLEMENTARES

Ecocardiografia transtorácica com contraste

A ecocardiografia transtorácica com contraste (ETC) é uma importante modalidade diagnóstica. É considerada positiva se forem detectadas bolhas no átrio esquerdo após a infusão de solução salina com microbolhas na veia periférica.⁽³³⁾ A passagem de bolhas após o terceiro batimento sugere MAVP, diferentemente dos *shunts* intracardiácos. Nesse caso, o teste é considerado positivo quando a passagem ocorre até o terceiro batimento. Pessoas saudáveis também podem apresentar algum grau de *shunt*.⁽²⁵⁾

A ETC pode prever o tamanho das MAVP e a necessidade de intervenção terapêutica para essas malformações.⁽¹²⁾ Além disso, o risco de eventos cerebrovasculares pode ser avaliado com base no cálculo do *shunt* pulmonar estimado, em que o achado de 30 microbolhas na ETC não está relacionado a aumento da prevalência de eventos do sistema nervoso central, enquanto o achado de mais de 100 microbolhas é um forte preditor independente de abscesso cerebral e de eventos cerebrovasculares.^(12,13,34) Por fim, a ETC realizada com solução salina infundida com microbolhas é capaz de diagnosticar lesões microscópicas quando há um achado positivo de *shunt* no teste, mas ausência de fístulas arteriovenosas na TC de tórax e abdome.⁽¹²⁾

Radiografia de tórax

A radiografia de tórax é um exame simples, fácil e com baixa exposição à radiação. No entanto, há baixa sensibilidade para identificar MAVP pequenas.⁽³⁵⁾ O achado mais comum na radiografia de tórax é o nódulo pulmonar.⁽³⁶⁾ Porém, quando o saco fistuloso é grande, pode ser confundido com uma massa pulmonar

(Figura 1). A radiografia de tórax pode ser útil para acompanhamento.

TC de tórax

A presença de achados radiológicos na TC de tórax compatíveis com MAVP é o padrão ouro para o diagnóstico dessas malformações.⁽²⁰⁾ A apresentação radiológica mais comum é a de nódulos periféricos bem delimitados. O uso de contraste intravenoso não é obrigatório, mas pode permitir melhor definição da angioarquitetura das MAVP para o planejamento da terapia endovascular.⁽¹²⁾ Os diagnósticos diferenciais das MAVP (Quadro 1) baseados em achados radiológicos são aneurismas verdadeiros da artéria pulmonar ou aneurismas verdadeiros secundários a sífilis, doenças do tecido conjuntivo, doença de Behçet, arterite de Takayasu, hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, HP idiopática ou síndrome hepatopulmonar; pseudoaneurismas secundários a tuberculose ou êmbolos sépticos; e até mesmo alterações não vasculares como broncocele ou tumores.⁽³⁶⁾

A classificação morfológica é baseada em achados radiológicos de TC de tórax ou angiografia e é relevante

no planejamento de intervenções endovasculares.^(12,20)

As MAVP simples são aquelas em que apenas uma artéria nutridora está conectada a uma ou mais veias de drenagem. As MAVP complexas são lesões nas quais duas ou mais artérias nutridoras estão conectadas a múltiplas veias de drenagem por um saco aneurismático septado. Estas últimas são mais raras, correspondendo a 20% dos casos. As MAVP complexas apresentam-se radiologicamente como áreas em vidro fosco conectadas por vasos de alimentação e drenagem.⁽¹³⁾ As fístulas difusas são caracterizadas pelo envolvimento de todo um segmento pulmonar, podendo até mesmo afetar todo o pulmão.⁽³⁷⁾

Outros exames

A angiorressonância magnética de tórax é um método preciso para a detecção de MAVP e a análise da permeabilidade das fístulas, ambas importantes no planejamento da terapia de embolização.⁽³⁸⁾

Apesar de não ser utilizada rotineiramente para o diagnóstico de fístulas arteriovenosas pulmonares (sensibilidade = 60%), a angiografia por cateter pode ser utilizada para programação terapêutica por avaliar

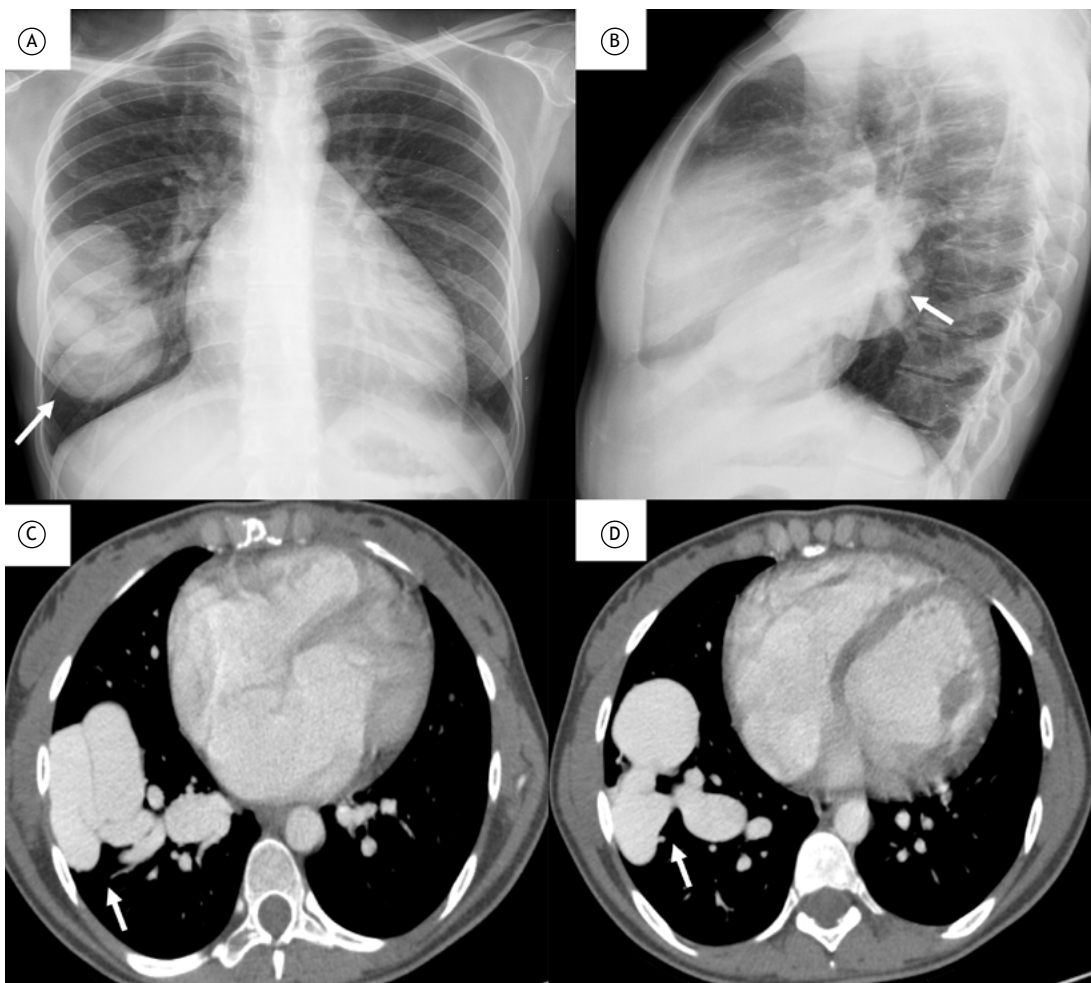


Figura 1. Em A e B, radiografias de tórax mostrando grande malformação arteriovenosa pulmonar/saco fistuloso (setas brancas). Em C e D, imagens de TC demonstrando grande malformação arteriovenosa (seta branca).

Quadro 1. Diagnósticos diferenciais.

Vasculares		
Doença aneurismática pulmonar	Aneurismas verdadeiros	Idiopáticos Secundários a sífilis; doenças do tecido conjuntivo; doença de Behçet; arterite de Takayasu; HPTEC; HPI; síndrome hepatopulmonar
	Pseudoaneurismas	Secundários a tuberculose; pneumonia; êmbolos sépticos; doenças do tecido conjuntivo
Varizes pulmonares	Congênicas	
	Adquiridas	Associadas a doença da válvula mitral Secundárias à tuberculose crônica ou sarcoidose
Colaterais da artéria pulmonar	Associados a HPI e HPTEC	
Não vasculares		
Broncocele	Congênita	Atresia brônquica congênita
	Adquirida	Corpo estranho; tumor endobrônquico; bronquiectasias de qualquer causa
Tumores	Carcinoides primários Metástases	

Adaptado de Boussel et al.⁽³⁸⁾ HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; e HPI: hipertensão pulmonar idiopática.

com precisão a distribuição dos vasos de alimentação e drenagem da MAVP.⁽¹³⁾ A angiografia também é relevante para a orientação da embolização.

O rastreamento de MAVP deve ser realizado em todos os indivíduos com mais de 16 anos de idade com diagnóstico suspeito ou estabelecido de THH. A radiografia de tórax não é capaz de excluir a presença de MAVP, mesmo em pacientes assintomáticos com SpO₂ normal, pois tem baixa sensibilidade para detectar MAVP pequenas.⁽²⁰⁾ No entanto, a radiografia de tórax às vezes é capaz de revelar alterações.

O uso da ETC para rastreamento não é um consenso na literatura.^(13,20) É um teste seguro e não invasivo, com baixa taxa de falsos negativos e alta sensibilidade⁽¹³⁾; no entanto, depende do operador e não está disponível em todos os centros.⁽²⁰⁾ Em serviços especializados, recomenda-se que a ETC faça parte do algoritmo de rastreamento (Figura 2). A TC de tórax é capaz de excluir fistulas pulmonares na ausência de achados radiológicos compatíveis. A repetição da TC de tórax não é indicada rotineiramente em virtude da alta exposição à radiação, e o rastreamento com ETC é recomendado a cada 5-10 anos, ou após a gravidez, que pode aumentar o risco de ruptura de MAVP.⁽¹²⁾ Uma opção de algoritmo de investigação pode ser por meio da SpO₂ em paciente com suspeita ou confirmação de THH. Quando SpO₂ > 95%, devemos iniciar com ETC; se positiva, realizar TC de tórax. Quando SpO₂ ≤ 95%, a opção inicial é a TC de tórax, que pode ou não confirmar a presença de MAVP (Figura 2).

MANEJO DO TRATAMENTO

Epistaxe e sangramento GI

A epistaxe é o principal sintoma apresentado pelos pacientes com THH, tendo também muito impacto nas atividades diárias desses pacientes. Isso resulta em isolamento social e dificuldades no trabalho e em

viagens.⁽³⁹⁾ O tratamento inicial recomenda o uso de medicamentos que promovam a umidificação da mucosa nasal.⁽³³⁾ Outra alternativa é o tratamento cirúrgico.⁽³³⁾ No entanto, as Segundas Diretrizes Internacionais para o Diagnóstico e Manejo da THH⁽²⁵⁾ propõem o uso de medicamentos sistêmicos para a redução do sangramento. Em 2014, dois ensaios clínicos randomizados^(40,41) demonstraram os benefícios do ácido tranexâmico, um antifibrinolítico oral que comprovadamente reduz os sangramentos nasais, embora não aumente os níveis de hemoglobina. Assim, o ácido tranexâmico tornou-se a primeira escolha quando o uso de outros medicamentos não consegue controlar o sangramento.⁽⁴²⁾

Recentemente, modelos animais demonstraram que o VEGF leva a telangiectasias e malformações arteriovenosas, e a normalização de seus níveis inibe a formação de estruturas vasculares anormais.⁽⁴³⁾ Esses achados estimularam o desenvolvimento de agentes antiangiogênicos sistêmicos que inibem direta ou indiretamente o VEGF para tratar epistaxe e sangramento GI na THH. Dois medicamentos com uso potencial em pacientes são o bevacizumabe (Avastin; Genentech, San Francisco, CA, EUA) e a talidomida (Thalomid; Celgene, Summit, NJ, EUA).⁽⁴⁴⁾ Esta última tem efeitos imunomoduladores e potencialmente inibe o VEGF; alguns efeitos adversos, como neuropatia, limitam seu uso prolongado.⁽⁴⁵⁾ O bevacizumabe possui ação antiangiogênica, apresentando o maior potencial para o tratamento da THH. Com resultados promissores e baixas taxas de eventos adversos, o bevacizumabe tem potencial para tratar tanto a epistaxe quanto o sangramento GI. A coagulação com plasma de argônio também pode ser uma opção terapêutica em emergências para esse tipo de sangramento.⁽⁴²⁾

Deficiência de ferro e anemia

A terapia de reposição de ferro é recomendada quando há deficiência, bem como em situações em

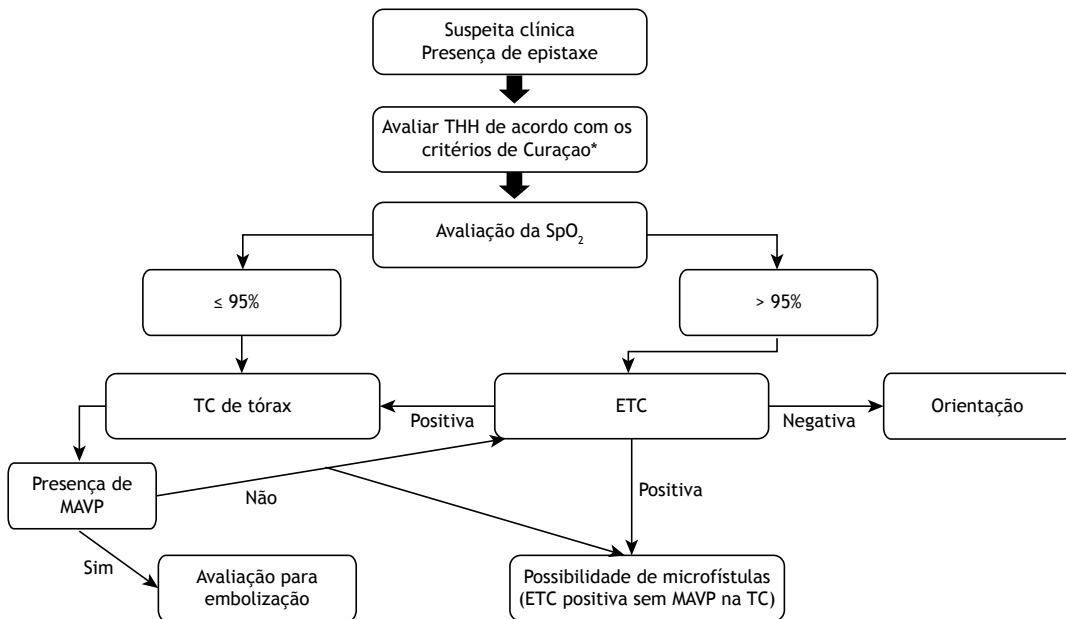


Figura 2. Algoritmo de investigação. THH: telangiectasia hemorrágica hereditária; MAVP: malformações arteriovenosas pulmonares; e ETC: ecocardiografia transtorácica com contraste. Adaptada de Saboo et al.⁽¹³⁾ *Shovlin et al.⁽³¹⁾

que há comprometimento da absorção de ferro, como na doença inflamatória intestinal. Os níveis de ferro devem ser monitorados após o início da terapia oral. Após a normalização, essa terapia deve ser suspensa.⁽²⁰⁾

Embolização de MAVP

A embolização é o tratamento-padrão para MAVP,^(12,46) com melhora substancial da oxigenação e redução do risco de eventos embólicos.^(3,47) Quando todas as artérias são obliteradas, o saco regride em até 6 meses após o procedimento. No entanto, se todas as artérias nutridoras não forem embolizadas, o saco fistuloso pode não regredir, indicando a possibilidade de recanalização.^(48,49)

A persistência do fluxo sanguíneo após a embolização está presente em até 25% dos casos, podendo ocorrer por recanalização ou reperfusão.⁽¹²⁾ Na primeira, o fluxo ocorre através de uma fístula já embolizada. Embora haja controvérsias, acredita-se que o risco de complicações seja menor nessa situação, que está presente em 88-91% dos casos.^(50,51) Na segunda, há ruptura de uma artéria acessória. Em ambas as situações, o tratamento preferencial é uma nova embolização. Os resultados foram melhores para recanalização do que para reperfusão.⁽⁵⁰⁾

Idealmente, a embolização deve ser realizada antes de qualquer complicação causada pela presença de fístulas.⁽³⁷⁾ Vários dispositivos estão disponíveis, como molas de aço fibradas (Figura 3), molas de platina fibradas (molas de embolização Nester), micromolas fibradas, molas hidrofílicas e plugues autoexpansíveis de nitinol (plugues vasculares Amplatzer). A técnica de ancoragem é utilizada para molas e consiste em travar a mola dentro de um pequeno ramo colateral da principal artéria nutridora imediatamente a

montante da malformação arteriovenosa, permitindo a oclusão ideal da seção transversal e evitando maior mobilização acidental do dispositivo e migração distal para a circulação esquerda.⁽³⁵⁾ No entanto, as molas não podem ser realocadas no caso de implantação insatisfatória em um vaso. Por outro lado, os plugues Amplatzer são ancorados no vaso candidato sem a necessidade de ocluir os vasos normais adjacentes (Figura 4).⁽⁵²⁾ Às vezes, tanto as molas quanto os plugues Amplatzer podem ser utilizados (Figura 5). Um estudo comparando o uso de molas versus plugues Amplatzer mostrou que as molas tiveram maior taxa de recanalização.⁽⁵²⁾

Cirurgia

A realização de lobectomia ou segmentectomia é restrita aos casos de MAVP complexas ou múltiplas quando a embolização por cateter não é possível.⁽²⁶⁾ O transplante pulmonar também é realizado em casos selecionados, pois a sobrevida desses pacientes, apesar da hipoxemia e dos riscos infecciosos relacionados à doença, é maior em muitos casos do que nos indivíduos transplantados.⁽⁵³⁾

Anticoagulação e terapia antiplaquetária

Embora a THH seja uma coagulopatia, não há proteção contra eventos tromboembólicos.⁽⁴²⁾ Na verdade, esses pacientes podem apresentar risco aumentado de eventos embólicos em virtude da deficiência de ferro e do consequente aumento dos níveis de fator VIII.^(54,55) De acordo com as diretrizes atuais, o uso de medicamentos anticoagulantes ou agentes antiplaquetários (profiláticos ou terapêuticos) é raro e recomendado quando ocorrem eventos embólicos arteriais ou venosos. No entanto, o risco de sangramento

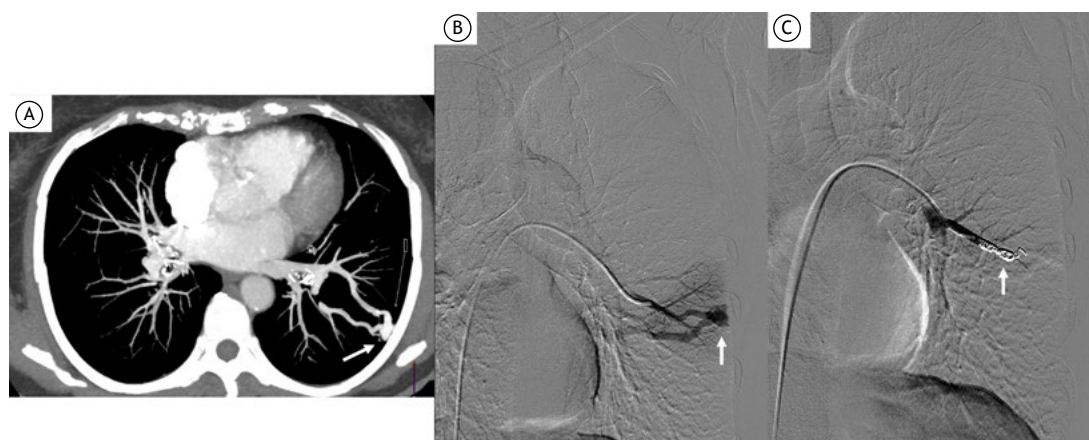


Figura 3. Em A, imagem de TC demonstrando malformações arteriovenosas pulmonares periféricas (seta branca). Em B, localização da malformação por angiografia pulmonar (seta branca). Em C, embolização com molas (seta branca).

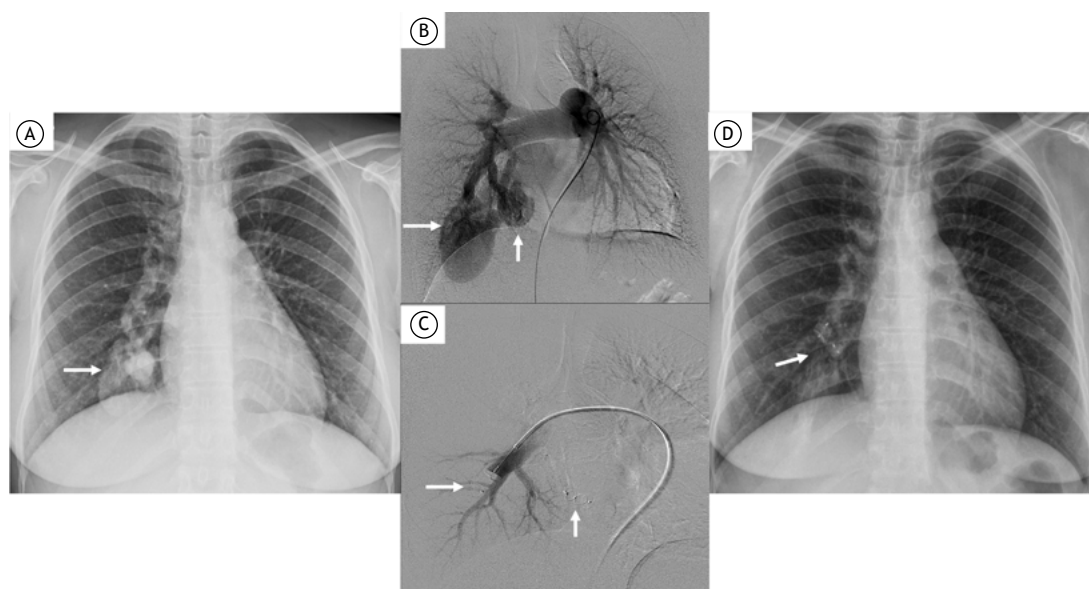


Figura 4. Em A, radiografia de tórax mostrando malformações arteriovenosas pulmonares (seta branca) antes da embolização. Em B, localização das malformações por angiografia pulmonar (setas brancas). Em C, embolização com plugues vasculares Amplatzer (setas brancas). Em D, radiografia de tórax após a embolização (seta branca).

deve ser considerado. Esses medicamentos são tolerados pela maioria dos pacientes, e não deve haver nenhuma contraindicação absoluta ao seu uso. Além disso, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente.⁽⁵⁶⁾ A exceção é o uso concomitante de dois medicamentos antiplaquetários ou a associação de antiplaquetários e anticoagulantes, o que deve ser evitado.⁽⁴²⁾

Profilaxia com antibióticos

Embora controversos, alguns procedimentos que envolvem bacteremia transitória e o uso de antibióticos profiláticos são recomendados na população geral. No entanto, a antibioticoterapia profilática é obrigatória em pacientes com MAVP.^(20,26) Com base nas recomendações, a medicação profilática deve ser administrada 1-2 h antes de um procedimento odontológico ou cirúrgico, e outra dose deve ser tomada após o procedimento. Amoxicilina/ácido clavulânico é o agente preferido,⁽⁵⁷⁾ e

metronidazol ou clindamicina podem ser utilizados em pacientes que não podem receber β -lactâmicos.⁽⁵⁸⁾ Em outros procedimentos, como a endoscopia, antibióticos profiláticos são recomendados para evitar abscessos cerebrais.⁽²⁰⁾ A profilaxia é recomendada se a ETC for positiva, mesmo na ausência de achados de TC sugestivos de MAVP.⁽⁵⁹⁾

Medidas gerais

A oxigenoterapia de longa duração é utilizada para melhorar a hipoxemia, principalmente quando a membrana alveolocapilar está comprometida. No entanto, nas MAVP, há um *shunt* direto em que o uso de oxigênio é controverso, sendo a indicação mais baseada em sintomas do que na SpO_2 . Em viagens, não há evidências de que o uso de oxigênio suplementar modifique o risco de complicações. A oxigenoterapia de longa duração pode ser indicada em pacientes com



Figura 5. Em A e B, respectivamente, imagens de TC de tórax em janelas mediastinal e pulmonar mostrando a malformação pulmonar (setas brancas). Em C, localização da malformação por angiografia pulmonar (seta branca). Em D, embolização com molas (seta preta) e plugue vascular Amplatzer (seta branca).

comorbidades como doenças cardíacas ou distúrbios neurológicos. Não há indicação formal para flebotomia.⁽²⁰⁾

ACOMPANHAMENTO

O acompanhamento de pacientes com THH deve ser realizado a cada 5 anos naqueles cuja avaliação inicial é negativa para a presença de *shunt*.⁽¹²⁾

As diretrizes recomendam acompanhamento a cada 3-5 anos em pacientes com fístulas pequenas (diâmetro < 3 mm). No entanto, dois estudos recentes demonstraram que o crescimento dessas fístulas é lento e pouco frequente^(60,61) e recomendam o acompanhamento com TC a cada 5 anos (Figura 6).

Em casos tratados com embolização, a recomendação inicial é repetir a TC 6-12 meses após o tratamento. A partir daí, a TC pode ser repetida a cada 3-5 anos.⁽³³⁾ Em pacientes com MAVP complexa, o acompanhamento pode ser realizado mais precocemente; naqueles com fístulas simples sem sinal de *shunt*, o controle pode ser repetido após mais tempo.⁽¹²⁾ O tratamento é considerado bem-sucedido quando há regressão de 70% da veia de drenagem ou do saco fistuloso em 3-6 meses.^(12,50,51) Vale ressaltar que a ETC permanece positiva em 80-90% dos pacientes tratados com sucesso.^(35,62)

Quando malformações cerebrais são diagnosticadas, deve-se considerar o tratamento com embolização. Em casos de sangramento GI, tanto a endoscopia quanto a colonoscopia podem ser utilizadas se houver sangramento maior. O transplante hepático é uma perspectiva em situações específicas, como insuficiência cardíaca de alto débito refratária, isquemia biliar ou hipertensão portal complicada.⁽²⁵⁾

Recentemente, estudos iniciais recomendaram o uso de RM para acompanhamento de pacientes submetidos à embolização.^(63,64) Essa escolha envolve exposição

excessiva à radiação e uso de TC com contraste.⁽⁶⁵⁾ No entanto, devem estar disponíveis equipamentos de RM e pessoal treinado para seu uso rotineiro.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Além dos inibidores do VEGF supracitados, outros medicamentos antiangiogênicos estão sendo estudados. As terapias antiangiogênicas com inibidores da tirosina quinase também podem atuar inibindo o VEGF e, conseqüentemente, diminuir a formação de telangiectasias e malformações arteriovenosas.⁽⁶⁶⁾ Dentre esses medicamentos, dois foram testados em modelos murinos, o sorafenibe e um análogo do pazopanibe, ambos os quais melhoraram os níveis de hemoglobina e reduziram o sangramento GI, mas não preveniram telangiectasias cutâneas.⁽⁶⁷⁾

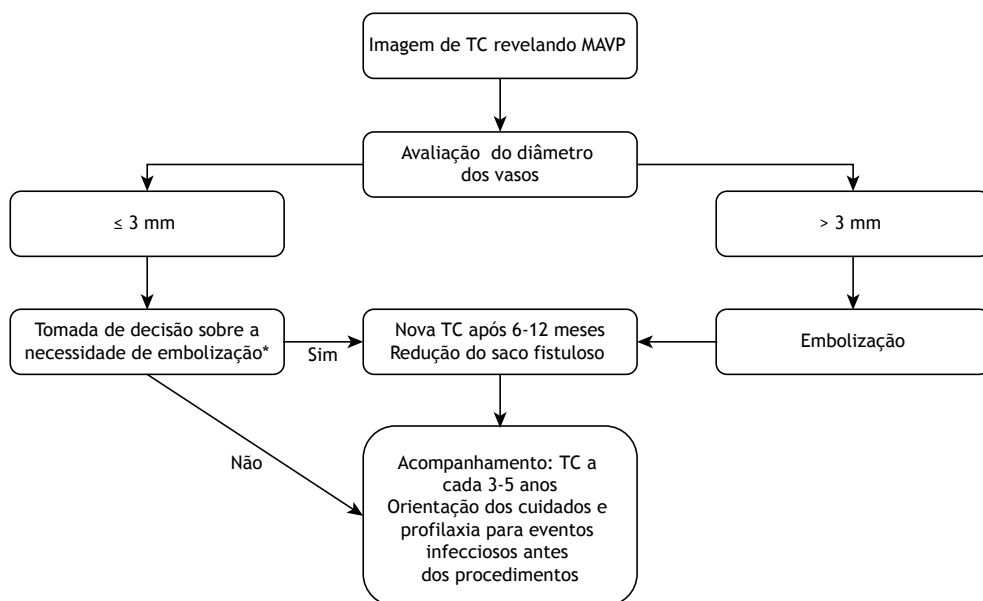
O nintedanibe, inibidor da tirosina quinase que tem como alvo os receptores do PDGF, do FGF e do VEGF, foi utilizado em um paciente com THH e fibrose pulmonar idiopática, com redução do sangramento nasal, mostrando potencial para uso em pacientes com THH.⁽⁶⁸⁾

Outra terapia potencial são os anticorpos anti-ANGPT2 e os inibidores da PI3-quinase, que atuam em genes que codificam componentes da via de sinalização BMP9/BMP10. O tacrolimus e o sirolimus têm potencial para uso futuro em pacientes com THH.⁽⁶⁶⁾

SITUAÇÕES ESPECIAIS

MAVP difusas e conexões arteriovenosas microscópicas

As fístulas pulmonares difusas afetam vários segmentos ou subsegmentos.⁽¹³⁾ São consideradas subtipos complexos de MAVP.⁽¹²⁾ Esses pacientes apresentam risco aumentado de hipoxemia e



*Discussão com a equipe de radiologia intervencionista

Figura 6. Recomendações de acompanhamento. MAVP: malformações arteriovenosas pulmonares. Adaptada de Lee et al.⁽⁶²⁾ e Kawai et al.⁽⁶³⁾

complicações do sistema nervoso central.⁽¹³⁾ Uma das dificuldades mais importantes nesses casos é a embolização. Alguns autores realizaram esse procedimento em pacientes com fístulas difusas, tratando as de maior calibre (> 3 mm), mas deixando as demais sem tratamento. Observou-se diminuição das complicações neurológicas, mas não houve melhora da hipoxemia.^(37,69)

Conexões arteriovenosas microscópicas são de difícil manejo. Essa situação pode ocorrer quando há hipoxemia e *shunt* direita-esquerda na ETC, mas resultados normais na TC.⁽¹³⁾ Na fase evolutiva desse tipo de alteração, a TC pode revelar imagens como opacidades nodulares em vidro fosco após a conexão entre a artéria pulmonar pré-capilar e as vênulas pós-capilares e a formação definitiva de uma MAVP, que é composta por uma conexão aneurismática entre as veia de drenagem dilatada e a artéria pulmonar nutridora com concomitante desaparecimento da lesão em vidro fosco.⁽¹³⁾

As MAVP difusas permanecem um desafio diagnóstico e terapêutico. A avaliação de transplante pulmonar permanece controversa nesses pacientes, pois a sobrevida tende a ser longa e os desfechos em longo prazo ainda são incertos.⁽⁶⁹⁾ Nesses casos, deve-se tomar uma decisão individual, cabendo a uma equipe de transplante experiente definir o tratamento de escolha.⁽⁵³⁾

Gravidez

A THH é uma doença rara, e há poucos dados na literatura sobre cuidados relacionados à gravidez. Dupuis et al.⁽⁷⁰⁾ estimaram que a taxa de aborto espontâneo ficou entre 14,4-20,0% e que a taxa de prematuridade foi de até 13,8%; os dados não diferem

dos encontrados na população geral. No entanto, no mesmo estudo, a taxa de mortalidade materna foi de 1,2% naquelas com THH, e a taxa de complicações graves ficou entre 2,7-6,8%, ambas superiores às da população controle.⁽⁷⁰⁾ Portanto, todas as gestações em pacientes com THH são de alto risco em virtude da prevalência de complicações graves.⁽¹⁵⁾ Essas complicações podem ocorrer por volta da 26ª semana de gestação e têm como principal etiologia as MAVP.⁽⁷⁰⁾

Durante a gravidez, há redução da resistência vascular sistêmica e aumento do débito cardíaco em 40%, principalmente em virtude dos efeitos do estrogênio e da relaxina durante o segundo e terceiro trimestres da gestação.⁽⁷¹⁾ Essas alterações vasculares (Figura 7) podem ser particularmente importantes nas pacientes com THH, pois podem aumentar o *shunt* dos vasos anômalos.⁽⁷⁰⁾ A maioria das complicações gestacionais ocorre nesse período com alterações hemodinâmicas mais significativas, corroborando a hipótese de que essas complicações estão relacionadas a alterações fisiológicas. No entanto, não estão associadas a efeitos vasculares específicos nas pacientes com THH.⁽¹⁵⁾

As complicações mais comuns são hemotórax, hemoptise, hipoxemia, abscesso cerebral ou isquemia cerebral. Pode haver aumento da frequência de epistaxe e surgimento de novas telangiectasias. Embora raras, necrose hepatobiliar e colangite já foram relatadas nessas pacientes. Complicações durante o parto, como sangramento uterino, ocorrem em 5% dos casos.⁽⁷²⁾

Com relação ao manejo dessas pacientes, um estudo de coorte com componentes prospectivos e retrospectivos e análise de dados familiares realizada entre 1999 e 2005 com dados de 262 gestações de 111 mulheres com THH e MAVP, conduzido por Shovlin et al.,⁽¹⁵⁾ revelou que esses eventos são mais comuns em

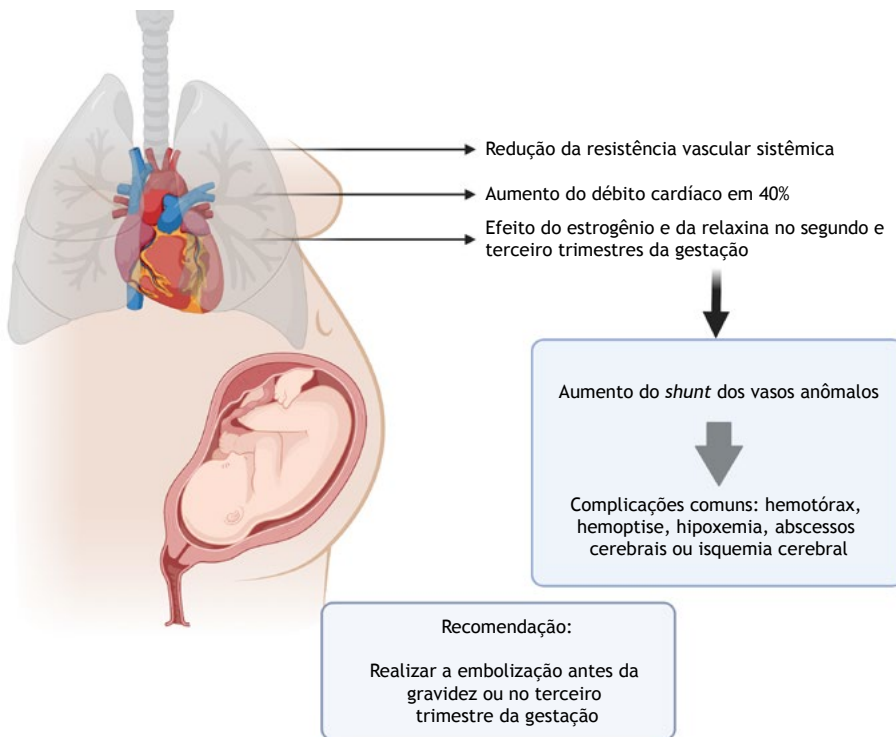


Figura 7. Mecanismo fisiopatológico na gravidez e recomendação de tratamento. Criada com BioRender.com (2022). Adaptada de Geisthoff et al.,⁽⁴¹⁾ Gussem et al.⁽⁷²⁾ e Bari et al.⁽⁷³⁾

mulheres que não estavam cientes do seu diagnóstico de THH antes da gravidez, levantando a hipótese de que o aconselhamento sobre os riscos gestacionais é importante para reduzir complicações. O serviço de saúde responsável pelo atendimento dessas pacientes também deve estar preparado para reconhecer sinais de alerta e encaminhar casos complexos para centros mais experientes.⁽¹⁵⁾

O rastreamento e tratamento das MAVP devem ser realizados antes da gravidez. Mulheres com diagnóstico de THH ou hipoxemia sem etiologia definida devem ser investigadas para malformação da artéria pulmonar. Se a paciente nunca foi submetida a rastreamento, a investigação imediata reduz as complicações durante a gravidez.⁽¹²⁾

A literatura sobre o tratamento de fístulas arteriovenosas durante a gravidez é controversa, principalmente se a paciente for assintomática, em virtude da alta carga ionizante das técnicas de imagem e dos riscos do procedimento de embolização endovascular.^(12,73) No entanto, de acordo com as Segundas Diretrizes Internacionais para o Diagnóstico e Manejo da THH,⁽²⁵⁾ em virtude do alto risco de complicações durante a gravidez, a recomendação é realizar a embolização no segundo trimestre da gravidez (Figura 7).

Em relação às malformações cerebrovasculares, o rastreamento com RM de crânio é desnecessário, exceto em pacientes com histórico familiar positivo ou

na presença de sintomas específicos. Em relação às malformações vasculares espinhais, o rastreamento é controverso na literatura em virtude da sua baixa incidência,⁽⁷²⁾ e alguns autores sugerem o rastreamento se já tiver sido programada anestesia regional.⁽¹⁵⁾

Os cuidados gerais durante o parto também incluem a administração de antibióticos em virtude do risco de embolia séptica nos casos de bacteremia transitória, bem como evitar o parto prolongado nos casos em que a presença de malformações arteriovenosas cerebrais não foi excluída.⁽¹⁵⁾

HP

A HP pode ocorrer nesses pacientes, com uma prevalência estimada de 13%.⁽⁷⁴⁾ A maioria dos casos de HP deve-se a malformações arteriovenosas hepáticas, além da anemia, gerando HP pós-capilar em virtude do aumento do fluxo sanguíneo no território da artéria pulmonar em associação com insuficiência ventricular esquerda por alto débito.⁽²⁾ A HP pré-capilar tem baixa prevalência. É mais comum na presença de mutações no receptor da endoglin ou da ALK1 e é caracterizada pelo remodelamento das artérias pulmonares, semelhante ao que ocorre na HAP idiopática, resultando em resistência vascular pulmonar elevada.⁽¹⁸⁾

A coexistência de HP e MAVP pode inicialmente ser protetora em virtude da redução da pressão na artéria pulmonar; no entanto, com a evolução da doença, o aumento da pressão na artéria pulmonar pode levar à ruptura do trajeto fistuloso.⁽¹³⁾

A diferenciação entre as apresentações da HP depende dos achados do cateterismo cardíaco direito.⁽¹⁸⁾ Se a HP estiver associada a malformações arteriovenosas hepáticas, alto débito cardíaco, alta pressão de oclusão da artéria pulmonar e resistência vascular pulmonar normal podem distinguir a insuficiência cardíaca de alto débito em pacientes com HAP.⁽²⁾ O tratamento inicial é o uso de diuréticos, e a correção da anemia ajuda a diminuir a sobrecarga do ventrículo direito.⁽²⁾

Não há estudos sobre o tratamento medicamentoso de pacientes com HAP-THH. Inicialmente, o manejo desses pacientes deve ser o mesmo daqueles com HAP sem THH. No entanto, há apenas relatos de casos disponíveis na literatura, um dos quais demonstrou o benefício do uso da bosentana (antagonista do receptor da endotelina), com melhora dos parâmetros hemodinâmicos, da capacidade de exercício e dos níveis de peptídeo natriurético cerebral.⁽⁷⁵⁾ Em outro estudo, foi iniciado sildenafil.⁽⁷⁶⁾ O passo mais crucial na decisão sobre o tratamento inicial com medicamentos específicos é distinguir entre a HP associada a malformações vasculares hepáticas e a HAP.⁽²⁾

Secundária à quimioterapia (trastuzumabe)

O trastuzumabe é um novo agente quimioterápico utilizado para tratar câncer de mama HER2 positivo que não responde a linhas de tratamento anteriores.⁽⁷⁷⁾ Um relato de caso descreveu o aparecimento de telangiectasia cutânea e HP após o uso desse medicamento. O componente entansina do trastuzumabe pode explicar a ocorrência de telangiectasia mucocutânea e vasculopatia de pequenos vasos distais, levando, por fim, à HAP. Houve resolução dos achados após a suspensão do medicamento.⁽⁷⁸⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A identificação precoce dos casos de MAVP é de suma importância para o prognóstico dos pacientes com essa alteração. Embora raras, as consequências dessas malformações podem ser catastróficas e levar a situações fatais. A realização da embolização tem o potencial de proteger os pacientes de complicações. A embolização tem a vantagem de preservar o parênquima pulmonar em comparação com a ressecção cirúrgica.⁽⁷⁹⁾

A associação entre MAVP e THH é comum; nesse caso, o achado de epistaxe recorrente pode ser um importante sinal de alerta no histórico desses pacientes e merece cuidado na avaliação clínica.⁽⁸⁰⁾

Identificar e tratar pacientes com MAVP continua sendo um desafio, mas houve avanços nos exames de imagem e nas técnicas de embolização. No futuro, será possível ver menos pacientes sendo diagnosticados apenas quando apresentam alguma complicação importante, como hemotórax, sangramento do sistema nervoso central ou complicações infecciosas como abscessos.

Quando há suspeita clínica de MAVP ou THH, o encaminhamento para um centro especializado no tratamento desse tipo de patologia pode ser útil para um melhor manejo desses pacientes.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

WSF e MTF: desenho e concepção do estudo. WSF e FRO: redação e revisão do manuscrito. MTF: revisão do manuscrito. WSF, FRO e MTF: revisão e aprovação da versão final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Wong HH, Chan RP, Klatt R, Faughnan ME. Idiopathic pulmonary arteriovenous malformations: clinical and imaging characteristics. *Eur Respir J*. 2011;38(2):368-375. <https://doi.org/10.1183/09031936.00075110>
- Faughnan ME, Granton JT, Young LH. The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1186-1194. <https://doi.org/10.1183/09031936.00061308>
- Gupta P, Mordin C, Curtis J, Hughes JM, Shovlin CL, Jackson JE. Pulmonary arteriovenous malformations: effect of embolization on right-to-left shunt, hypoxemia, and exercise tolerance in 66 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(2):347-355. <https://doi.org/10.2214/ajr.179.2.1790347>
- Shovlin CL. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(11):1217-1228. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1254CI>
- Sutton H. Epistaxis as an indication of impaired nutrition and of degeneration of the vascular system. *Med Mirror*. 1864:769-81.
- Fuchizaki U, Miyamori H, Kitagawa S, Kaneko S, Kobayashi K. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Lancet*. 2003;362(9394):1490-1494. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14696-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14696-X)
- Rendu H. Épistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Gaz des Hôpitaux*. 1896;69:1322-3.
- Osler W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1901;12:333-7.
- Weber FP. Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet*. 1907;170(4377):160-162.
- Hanes FM. Multiple hereditary telangiectases causes hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1909;20:63-73.
- Nakayama M, Nawa T, Chonan T, Endo K, Morikawa S, Bando M, et al. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations as estimated by low-dose thoracic CT screening. *Intern Med*. 2012;51(13):1677-1681. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7305>
- Majumdar S, McWilliams JP. Approach to Pulmonary Arteriovenous Malformations: A Comprehensive Update. *J Clin Med*. 2020;9(6):1927. <https://doi.org/10.3390/jcm9061927>
- Saboo SS, Chamrath M, Bhalla S, Park H, Sutphin P, Kay F, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(3):325-337. <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.06.01>
- LINDSKOG GE, LIEBOW A, KAUSEL H, JANZEN A. Pulmonary arteriovenous aneurysm. *Ann Surg*. 1950;132(4):591-610. <https://doi.org/10.1097/0000658-195010000-00002>
- Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, Lasjaunias P, Jackson JE, Sheppard MN. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG*. 2008;115(9):1108-1115. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01786.x>
- McDonald MT, Papenberg KA, Ghosh S, Glatfelter AA, Biesecker

- BB, Helmbold EA, et al. A disease locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q33-34. *Nat Genet.* 1994;6(2):197-204. <https://doi.org/10.1038/ng0294-197>
17. Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet.* 2006;43(2):97-110. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.030833>
 18. Vorselaars VMM, Hosman AE, Westermann CJJ, Snijder RJ, Mager JJ, Goumans MJ, et al. Pulmonary Arterial Hypertension and Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3203. <https://doi.org/10.3390/ijms19103203>
 19. Shovlin CL, Simeoni I, Downes K, Frazer ZC, Megy K, Bernabeu-Herrero ME, et al. Mutational and phenotypic characterization of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Blood.* 2020;136(17):1907-1918. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004560>
 20. Shovlin CL, Condliffe R, Donaldson JW, Kiely DG, Wort SJ; British Thoracic Society. British Thoracic Society Clinical Statement on Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Thorax.* 2017;72(12):1154-1163. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210764>
 21. Duncan BW, Desai S. Pulmonary arteriovenous malformations after cavopulmonary anastomosis. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(5):1759-1766. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00450-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00450-8)
 22. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 1995;333(14):918-924. <https://doi.org/10.1056/NEJM199510053331407>
 23. dos Santos JW, Dalcin TC, Neves KR, Mann KC, Pretto GL, Bertolazi AN. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a rare cause of severe anemia. *J Bras Pneumol.* 2007;33(1):109-112. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000100020>
 24. Shovlin CL, Sulaiman NL, Govani FS, Jackson JE, Begbie ME. Elevated factor VIII in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): association with venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2007;98(5):1031-1039. <https://doi.org/10.1160/TH07-01-0064>
 25. Faughnan ME, Mager JJ, Hettis SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):989-1001. <https://doi.org/10.7326/M20-1443>
 26. Dupuis-Girod S, Cottin V, Shovlin CL. The Lung in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Respiration.* 2017;94(4):315-330. <https://doi.org/10.1159/000479632>
 27. Cottin V, Plauchu H, Bayle JY, Barthelet M, Revel D, Cordier JF. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(9):994-1000. <https://doi.org/10.1164/rccm.200310-1441OC>
 28. Salibe-Filho W, Piloto BM, Oliveira EP, Castro MA, Affonso BB, Terra-Filho M, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnostic and treatment characteristics. *J Bras Pneumol.* 2019;45(4):e20180137. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180137>
 29. Contegiacomo A, Del Cielo A, Rella R, Attempati N, Coppolino D, Larici AR, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: what the interventional radiologist needs to know. *Radiol Med.* 2019;124(10):973-988. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01051-7>
 30. Velthuis S, Buscarini E, van Gent MWF, Gazzaniga P, Manfredi G, Danesino C, et al. Grade of pulmonary right-to-left shunt on contrast echocardiography and cerebral complications: a striking association. *Chest.* 2013;144(2):542-548. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1599>
 31. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91(1):66-67. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(20000306\)91:1<66::AID-AJMG12>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(20000306)91:1<66::AID-AJMG12>3.0.CO;2-P)
 32. van Gent MW, Velthuis S, Post MC, Snijder RJ, Westermann CJ, Letteboer TG, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: how accurate are the clinical criteria? *Am J Med Genet A.* 2013;161A(3):461-466. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35715>
 33. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48(2):73-87. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.069013>
 34. Velthuis S, Buscarini E, Gossage JR, Snijder RJ, Mager JJ, Post MC. Clinical implications of pulmonary shunting on saline contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(3):255-263. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.12.008>
 35. Lacombe P, Lacout A, Marcy PY, Binsse S, Sellier J, Bensalah M, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94(9):835-848. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.03.014>
 36. Gill SS, Roddie ME, Shovlin CL, Jackson JE. Pulmonary arteriovenous malformations and their mimics. *Clin Radiol.* 2015;70(1):96-110. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2014.09.003>
 37. Pierucci P, Murphy J, Henderson KJ, Chyun DA, White RI Jr. New definition and natural history of patients with diffuse pulmonary arteriovenous malformations: twenty-seven-year experience. *Chest.* 2008;133(3):653-661. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1949>
 38. Bousset L, Cernicanu A, Geerts L, Gamondes D, Khouatra C, Cottin V, et al. 4D time-resolved magnetic resonance angiography for noninvasive assessment of pulmonary arteriovenous malformations patency. *J Magn Reson Imaging.* 2010;32(5):1110-1116. <https://doi.org/10.1002/jmri.22384>
 39. Kritharis A, Al-Samkari H, Kuter DJ. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective. *Haematologica.* 2018;103(9):1433-1443. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.193003>
 40. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, Rivière S, Morinière S, Hatron PY, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1494-1502. <https://doi.org/10.1111/jth.12654>
 41. Geisthoff UW, Seyfert UT, Kübler M, Bieg B, Plinkert PK, König J. Treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia with tranexamic acid - a double-blind placebo-controlled cross-over phase IIIB study. *Thromb Res.* 2014;134(3):565-571. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.06.012>
 42. Al-Samkari H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: systemic therapies, guidelines, and an evolving standard of care. *Blood.* 2021;137(7):888-895. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008739>
 43. Thalgot JH, Dos-Santos-Luis D, Hosman AE, Martin S, Lamandé N, Bracquart D, et al. Decreased Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 Contributes to the Pathogenesis of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Type 2. *Circulation.* 2018;138(23):2698-2712. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033062>
 44. Al-Samkari H, Kritharis A, Rodriguez-Lopez JM, Kuter DJ. Systemic bevacizumab for the treatment of chronic bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med.* 2019;285(2):223-231. <https://doi.org/10.1111/joim.12832>
 45. Invernizzi R, Quaglia F, Klersy C, Pagella F, Ornati F, Chu F, et al. Efficacy and safety of thalidomide for the treatment of severe recurrent epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia: results of a non-randomised, single-centre, phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2015;2(11):e465-e473. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00195-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00195-7)
 46. Terry PB, Barth KH, Kaufman SL, White RI Jr. Balloon embolization for treatment of pulmonary arteriovenous fistulas. *N Engl J Med.* 1980;302(21):1189-1190. <https://doi.org/10.1056/NEJM198005223022107>
 47. Mason CG, Shovlin CL. Flight-related complications are infrequent in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia/pulmonary arteriovenous malformations, despite low oxygen saturations and anaemia. *Thorax.* 2012;67(1):80-81. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201027>
 48. Pollak JS, Saluja S, Thabet A, Henderson KJ, Denbow N, White RI Jr. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(1):35-45. <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000191410.13974.B6>
 49. Letourneau-Guillon L, Faughnan ME, Soulez G, Giroux MF, Oliva VL, Boucher LM, et al. Embolization of pulmonary arteriovenous malformations with amplatzer vascular plugs: safety and midterm effectiveness. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(5):649-656. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.01.026>
 50. Woodward CS, Pyeritz RE, Chittams JL, Trerotola SO. Treated pulmonary arteriovenous malformations: patterns of persistence and associated retreatment success. *Radiology.* 2013;269(3):919-926. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122153>
 51. Trerotola SO, Pyeritz RE. Does use of coils in addition to amplatzer vascular plugs prevent recanalization? *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(3):766-771. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3953>
 52. Tau N, Atar E, Mei-Zahav M, Bachar GN, Dagan T, Birk E, et al. Amplatzer Vascular Plugs Versus Coils for Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Cardiovasc Intervent Radiol.*

- 2016;39(8):1110-1114. <https://doi.org/10.1007/s00270-016-1357-7>
53. Shovlin CL, Buscarini E, Hughes JMB, Allison DJ, Jackson JE. Long-term outcomes of patients with pulmonary arteriovenous malformations considered for lung transplantation, compared with similarly hypoxaemic cohorts. *BMJ Open Respir Res.* 2017;4(1):e000198. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000198>
 54. Livesey JA, Manning RA, Meek JH, Jackson JE, Kulinskaya E, Laffan MA, et al. Low serum iron levels are associated with elevated plasma levels of coagulation factor VIII and pulmonary emboli/deep venous thromboses in replicate cohorts of patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax.* 2012;67(4):328-333. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201076>
 55. Shovlin CL. Circulatory contributors to the phenotype in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Genet.* 2015;6:101. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00101>
 56. Edwards CP, Shehata N, Faughnan ME. Hereditary hemorrhagic telangiectasia patients can tolerate anticoagulation. *Ann Hematol.* 2012;91(12):1959-1968. <https://doi.org/10.1007/s00277-012-1553-8>
 57. Limeres Posse J, Álvarez Fernández M, Fernández Feijoo J, Medina Henríquez J, Lockhart PB, Chu VH, et al. Intravenous amoxicillin/clavulanate for the prevention of bacteraemia following dental procedures: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(7):2022-2030. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw081>
 58. Shovlin C, Bamford K, Wray D. Post-NICE 2008: Antibiotic prophylaxis prior to dental procedures for patients with pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br Dent J.* 2008;205(10):531-533. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2008.978>
 59. McDonald J, Stevenson DA. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. 2000 Jun 26 [updated 2021 Nov 24]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351/>
 60. Ryan DJ, O'Connor TM, Murphy MM, Brady AP. Follow-up interval for small untreated pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Clin Radiol.* 2017;72(3):236-241. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.12.002>
 61. Curnes NR, Desjardins B, Pyeritz R, Chittams J, Sienko D, Trerotola SO. Lack of Growth of Small (≤ 2 mm Feeding Artery) Untreated Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30(8):1259-1264. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.04.009>
 62. Lee WL, Graham AF, Pugash RA, Hutchison SJ, Grande P, Hyland RH, et al. Contrast echocardiography remains positive after treatment of pulmonary arteriovenous malformations. *Chest.* 2003;123(2):351-358. <https://doi.org/10.1378/chest.123.2.351>
 63. Kawai T, Shimohira M, Kan H, Hashizume T, Ohta K, Kurosaka K, et al. Feasibility of time-resolved MR angiography for detecting recanalization of pulmonary arteriovenous malformations treated with embolization with platinum coils. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(9):1339-1347. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2014.06.003>
 64. Hamamoto K, Matsuura K, Chiba E, Okochi T, Tanno K, Tanaka O. Feasibility of Non-contrast-enhanced MR Angiography Using the Time-SLIP Technique for the Assessment of Pulmonary Arteriovenous Malformation. *Magn Reson Med Sci.* 2016;15(3):253-265. <https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2015-0069>
 65. Khan SN, McWilliams JP, Bista BB, Kee S, Finn JP. Comparison of Ferumoxytol-enhanced MR Angiography and CT Angiography for the Detection of Pulmonary Arteriovenous Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Initial Results. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020;2(2):e190077. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020190077>
 66. Robert F, Desroches-Castan A, Bailly S, Dupuis-Girod S, Feige JJ. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):4. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1281-4>
 67. Kim YH, Kim MJ, Choe SW, Sprecher D, Lee YJ, P Oh S. Selective effects of oral antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors on an animal model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Thromb Haemost.* 2017;15(6):1095-1102. <https://doi.org/10.1111/jth.13683>
 68. Droege F, Thangavelu K, Lang S, Geisthoff U. Improvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia after treatment with the multi-kinase inhibitor Sunitinib. *Ann Hematol.* 2016;95(12):2077-2078. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2796-6>
 69. Faughnan ME, Lui YW, Wirth JA, Pugash RA, Redelmeier DA, Hyland RH, et al. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations: characteristics and prognosis. *Chest.* 2000;117(1):31-38. <https://doi.org/10.1378/chest.117.1.31>
 70. Dupuis O, Delagrè L, Dupuis-Girod S. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pregnancy: a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):5. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1286-z>
 71. Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferuzzi-Perri AN. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. *Front Physiol.* 2018;9:1091. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01091>
 72. de Gussem EM, Lausman AY, Beder AJ, Edwards CP, Blanker MH, Terbrugge KG, et al. Outcomes of pregnancy in women with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Obstet Gynecol.* 2014;123(3):514-520. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000120>
 73. Bari O, Cohen PR. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pregnancy: potential adverse events and pregnancy outcomes. *Int J Womens Health.* 2017;9:373-378. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S131585>
 74. Chizinga M, Rudkovskaia AA, Henderson K, Pollak J, Garcia-Tsao G, Young LH, et al. Pulmonary Hypertension Prevalence and Prognosis in a Cohort of Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Undergoing Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(10):1353-1356. <https://doi.org/10.1164/rccm.201702-0267LE>
 75. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Adlbrecht C, Lang IM. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension associated with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur J Clin Invest.* 2006;36 Suppl 3:71-72. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01683.x>
 76. Jiang R, Gong SG, Pudasaini B, Zhao QH, Wang L, He JM, et al. Diffuse Pulmonary Arteriovenous Fistulas With Pulmonary Arterial Hypertension: Case Report and Review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(14):e3177. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003177>
 77. Kowalczyk L, Bartsch R, Singer CF, Farr A. Adverse Events of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer Patients. *Breast Care (Basel).* 2017;12(6):401-408. <https://doi.org/10.1159/000480492>
 78. Kwon Y, Gombert-Maitland M, Pritzker M, Thenappan T. Telangiectasia and Pulmonary Arterial Hypertension Following Treatment With Trastuzumab Emtansine: A Case Report. *Chest.* 2016;149(4):e103-e105. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.09.008>
 79. Hsu CC, Kwan GN, Evans-Barns H, van Driel ML. Embolisation for pulmonary arteriovenous malformation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):CD008017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008017.pub5>
 80. Shovlin CL, Buscarini E, Kjeldsen AD, Mager HJ, Sabba C, Droege F, et al. European Reference Network For Rare Vascular Diseases (VASCERN) Outcome Measures For Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT). *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):136. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0850-2>



Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico pulmonar na fibrose cística. Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Rodrigo Abensur Athanzio¹, Suzana Erico Tanni⁸, Juliana Ferreira¹, Paulo de Tarso Roth Dalcin^{3,4}, Marcelo B de Fuccio⁵, Concetta Esposito⁶, Mariane Gonçalves Martynychen Canan⁷, Liana Sousa Coelho⁸, Mônica de Cássia Firmida⁹, Marina Buarque de Almeida², Paulo José Cauduro Marostica¹⁰, Luciana de Freitas Velloso Monte^{11,12}, Edna Lúcia Souza¹³, Leonardo Araujo Pinto¹⁴, Samia Zahi Rached¹, Verônica Stasiak Bednarczuk de Oliveira^{7,15}, Carlos Antonio Riedi⁷, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho²

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Unidade de Pneumologia, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Hospital Júlia Kubitschek, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
6. Hospital Nereu Ramos, Florianópolis (SC) Brasil.
7. Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.
8. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
9. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
10. Unidade de Pneumologia Infantil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
11. Hospital da Criança de Brasília José Alencar, Brasília (DF) Brasil.
12. Universidade Católica de Brasília, Brasília (DF) Brasil.
13. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
14. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
15. Unidos Pela Vida – Instituto Brasileiro de Atenção à Fibrose Cística, Curitiba (PR) Brasil.

Recebido: 19 março 2023.

Aprovado: 31 março 2023.

Endereço para correspondência:

Rodrigo A Athanzio, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 2661-5695. E-mail: rathanazio@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Este projeto recebeu apoio financeiro parcial através de um apoio educacional irrestrito do laboratório Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética que resulta em disfunção da proteína reguladora de condutância transmembrana da FC (CFTR), que é um canal de cloro e bicarbonato expresso na porção apical de células epiteliais de diversos órgãos. A disfunção dessa proteína resulta em manifestações clínicas diversas, envolvendo primariamente os sistemas respiratório e gastrointestinal com redução da qualidade e expectativa de vida. A FC ainda é uma patologia incurável, porém o horizonte terapêutico e prognóstico é hoje totalmente distinto e muito mais favorável. O objetivo destas diretrizes foi definir recomendações brasileiras baseadas em evidências em relação ao emprego de agentes farmacológicos no tratamento pulmonar da FC. As perguntas PICO (acrônimo baseado em perguntas referentes aos Pacientes de interesse, Intervenção a ser estudada, Comparação da intervenção e Outcome [desfecho] de interesse) abordaram aspectos relativos ao uso de moduladores de CFTR (ivacaftor, lumacaftor + ivacaftor e tezacaftor + ivacaftor), uso de dornase alfa, terapia de erradicação e supressão crônica de *Pseudomonas aeruginosa*, e erradicação de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina e do complexo *Burkholderia cepacia*. Para a formulação das perguntas, um grupo de especialistas brasileiros foi reunido e realizou-se uma revisão sistemática sobre os temas, com meta-análise quando aplicável. Os resultados encontrados foram analisados quanto à força das evidências compiladas, sendo concebidas recomendações seguindo a metodologia GRADE. Os autores acreditam que o presente documento represente um importante avanço a ser incorporado na abordagem de pacientes com FC, objetivando principalmente favorecer seu manejo, podendo se tornar uma ferramenta auxiliar na definição de políticas públicas relacionadas à FC.

Descritores: Fibrose cística; Abordagem GRADE; Fibrose cística/tratamento farmacológico; Guia de prática clínica.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética que resulta em disfunção da proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR, reguladora de condutância transmembrana da FC), que é um canal de cloro e bicarbonato expresso na porção apical de células epiteliais em diversos órgãos do corpo humano.⁽¹⁾ A disfunção da proteína CFTR resulta em manifestações multissistêmicas com redução da qualidade e expectativa de vida.⁽²⁾

A FC ainda é uma patologia incurável, mas o horizonte terapêutico é atualmente mais favorável por conta da descoberta de moduladores da proteína CFTR.^(3,4) Historicamente, o tratamento dos indivíduos com FC foi desenvolvido para suprir deficiências ou modificar aspectos básicos da fisiopatologia da doença.⁽⁵⁻⁸⁾

Com o surgimento dos moduladores da proteína CFTR, revisões sistemáticas sobre as evidências de seus benefícios em desfechos de saúde para pessoas com

FC foram publicadas.^(3,4,9,10) No início da elaboração das presentes diretrizes, os moduladores da proteína CFTR com aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) eram os medicamentos ivacaftor⁽¹¹⁾ e as associações lumacaftor + ivacaftor⁽¹²⁾ e tezacaftor + ivacaftor.^(13,14) No final de 2020, o ivacaftor foi incorporado ao Sistema Único de Saúde para uso em indivíduos com FC com idade igual ou superior a 6 anos e com variantes genéticas de regulação (*gating*). Em 2022, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovou a terapia tripla (elxacaftor + tezacaftor + ivacaftor), que se mostrou altamente efetiva para indivíduos com FC portadores da variante genética *F508del*, mesmo que em heterozigose.^(15,16) Devido à aprovação recente dessa associação, sua avaliação não foi incorporada no escopo destas diretrizes.

Quanto aos tratamentos clássicos, a dornase alfa⁽¹⁷⁾ é um dos tratamentos incorporados ao Sistema Único de Saúde há mais tempo e que ainda suscita dúvidas quanto ao seu real impacto em desfechos relevantes, como mortalidade e frequência de exacerbações pulmonares.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Estratégias de manejo das infecções respiratórias na FC são bastante heterogêneas. Uma avaliação das evidências que suportam os esquemas de erradicação de patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*,⁽²¹⁾ *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina)⁽²²⁾ e cepas do complexo *Burkholderia cepacia*⁽²³⁾ poderia

trazer um posicionamento mais claro sobre os riscos e benefícios desses tratamentos. Por fim, outra prática comum no tratamento de pessoas com FC é a terapia de supressão da infecção crônica por *P. aeruginosa* com antibioticoterapia inalatória. Diante do impacto desse tratamento, que impõe longos períodos de nebulização na rotina dos indivíduos,⁽²⁴⁾ o tema foi também incluído no presente trabalho.

Desse modo, este artigo especial teve o objetivo de realizar uma revisão sistemática e meta-análise de dados da literatura envolvendo aspectos do tratamento de indivíduos com FC no que concerne ao uso de moduladores da proteína CFTR, dornase alfa e estratégias de erradicação e supressão de patógenos comumente associados a infecções respiratórias nesses indivíduos.

MÉTODOS

As etapas do desenvolvimento das diretrizes seguiram o modelo aprovado e proposto pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, utilizando-se a metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE)⁽²⁵⁾ e perguntas no formato designado PICO (**P**acientes de interesse, **I**ntervenção a ser estudada, **C**omparação da intervenção e **O**utcome [desfecho] de interesse).⁽²⁶⁾ Realizou-se uma reunião virtual em 14/05/2019 para a aprovação da metodologia empregada entre os coordenadores (dois especialistas em FC e dois metodologistas), um

Quadro 1. Perguntas e respectivos desfechos selecionados para a confecção das diretrizes.

Questões	Desfechos críticos	Desfechos importantes
1. Devemos recomendar tratamento com ivacaftor em pacientes com FC portadores de mutações no gene <i>CFTR</i> de regulação (classe 3) ou condutividade (classe 4)?	Mortalidade Qualidade de vida Eventos adversos	Função pulmonar Exacerbações Variação de IMC
2. Devemos recomendar o tratamento com a associação lumacaftor + ivacaftor em pacientes com FC homozigotos para <i>F508del</i> ?	Mortalidade Qualidade de vida Eventos adversos	Função pulmonar Exacerbações Variação de IMC
3. Devemos recomendar o tratamento com a associação tezacaftor + ivacaftor em pacientes com FC homozigotos para <i>F508del</i> ou heterozigotos para <i>F508del</i> e com mutações de função residual?	Mortalidade Qualidade de vida Eventos adversos	Função pulmonar Exacerbações Variação de IMC
4. Em indivíduos com FC, devemos recomendar a erradicação da infecção por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ?	Mortalidade Eventos adversos Tempo livre de infecção por <i>P. aeruginosa</i>	Erradicação de <i>P. aeruginosa</i> Função pulmonar Exacerbações Variação de IMC
5. Devemos recomendar tratamento supressivo com antimicrobianos inalatórios em pacientes com FC e infecção crônica por <i>P. aeruginosa</i> ?	Mortalidade Qualidade de vida Eventos adversos	Função pulmonar Exacerbações Variação de IMC
6. Devemos recomendar tratamento antimicrobiano de erradicação em pacientes com FC e colonização das vias aéreas por MRSA?	Mortalidade Erradicação de MRSA Eventos adversos Qualidade de vida	Função pulmonar Exacerbações
7. Devemos recomendar dornase alfa nebulizada para pacientes com FC com idade ≥ 6 anos?	Mortalidade Qualidade de vida Eventos adversos	Função pulmonar Exacerbações Variação de IMC
8. Devemos recomendar tratamento antimicrobiano de erradicação em pacientes com FC e colonização das vias aéreas por cepas do complexo <i>Burkholderia cepacia</i> ?	Mortalidade Erradicação de <i>B. cepacia</i> Qualidade de vida Eventos adversos	Função pulmonar Exacerbações Variação de IMC

FC: fibrose cística; e MRSA: *methicillin resistant Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* resistente à metilicina).

paciente e um comitê de *experts*. Os especialistas formularam perguntas sobre o tratamento farmacológico de pacientes portadores de FC no formato PICO. Em seguida, realizou-se uma votação para a seleção das oito perguntas mais relevantes. Os desfechos de interesse para cada pergunta foram definidos *a priori* e classificados como críticos ou importantes (Quadro 1).

A busca de artigos e a realização da meta-análise foram realizadas por uma equipe de metodologistas experientes, contratados para a realização destas diretrizes. O projeto foi registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; Protocolo CRD42020173901). Os bancos de dados MEDLINE e EMBASE foram utilizados para a realização da busca. Foram incluídos na pesquisa ensaios clínicos, estudos de caso-controle e estudos de coorte, com a utilização de palavras-chave pré-estabelecidas pelos coordenadores especialistas, sem restrição de data ou idioma (Quadro S1).

Subsequentemente realizou-se uma avaliação independente dos artigos através dos títulos e resumos. A etapa seguinte avaliou a inclusão dos artigos pela análise qualitativa dos mesmos em sua íntegra por duas metodologistas separadamente; essa seleção foi posteriormente validada pelos coordenadores especialistas. Os motivos de inclusão ou exclusão

foram registrados e estão apresentados no material suplementar (Figuras S1 a S8).

Quando apropriado, dados sobre as intervenções farmacológicas foram agrupados, e meta-análises foram realizadas, de maneira independente, pela equipe de metodologia contratada. Para cada uma das oito perguntas PICO, a qualidade das evidências dos estudos incluídos nas meta-análises foi avaliada conforme a metodologia GRADE, através de tabelas de evidência, empregando-se o programa *GRADEpro Guideline Development Tool* (McMaster University, Hamilton, ON, Canadá).

A qualidade da evidência depende do delineamento, da implementação dos estudos e dos riscos de viés e pode ser classificada em alta, moderada, baixa ou muito baixa (Quadros 2 e 3).⁽²⁵⁾

Em dezembro de 2021, o grupo de trabalho reuniu-se para a revisão das evidências e realização de recomendações para cada pergunta conforme a metodologia GRADE. As recomendações foram classificadas em fortes ou condicionais, conforme a certeza sobre a força e qualidade de evidência. Usamos o termo “recomendamos” para recomendações fortes e “sugerimos” para recomendações condicionais. O Quadro 4 mostra interpretações sugeridas dessas recomendações (Tabelas S1 a S8).^(26,27)

Quadro 2. Interpretação da qualidade de evidência segundo o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Qualidade da evidência	Implicações	Exemplos
Alta (⊕⊕⊕⊕)	É improvável que pesquisas futuras alterem a confiança no efeito estimado; estamos confiantes de que podemos esperar um efeito muito semelhante na população para a qual a recomendação se destina.	Ensaio randomizado sem limitações sérias Estudos observacionais bem executados, com efeito muito grande
Moderada (⊕⊕⊕○)	É provável que pesquisas futuras tenham um impacto importante na confiança no efeito estimado e possam alterar essa estimativa.	Ensaio randomizado com limitações sérias Estudos observacionais bem executados, com efeito grande
Baixa (⊕⊕○○)	É provável que pesquisas futuras tenham um impacto importante na confiança no efeito estimado e provavelmente alterem essa estimativa.	Ensaio randomizado com limitações muito sérias Estudos observacionais sem forças especiais ou limitações importantes
Muito baixa (⊕○○○)	Qualquer estimativa de um efeito é muito incerta.	Ensaio randomizado com limitações muito sérias e resultados inconsistentes Estudos observacionais com sérias limitações Observações clínicas não sistemáticas (por exemplo, séries ou relatos de caso)

Adaptado de Guyatt et al.⁽²⁷⁾

Quadro 3. Fatores que podem afetar a qualidade da evidência.^a

Qualidade da evidência	Situações em que a graduação pode ser reduzida	Situações em que a graduação pode ser elevada
- Alta - Moderada - Baixa - Muito baixa	- Risco de viés - Evidência indireta - Inconsistência - Imprecisão - Viés de publicação	- Forte associação, sem fatores de confusão plausíveis - Evidência de dose-resposta - Fatores de confusão plausíveis conhecidos, reduzindo efeitos

Adaptado de Guyatt et al.⁽²⁷⁾ ^aA qualidade pode ser reduzida em um ou dois níveis quando se identifica risco de viés, evidência indireta, inconsistência, imprecisão ou viés de publicação. Por outro lado, pode ser elevada quando apresentar forte associação sem identificação de fatores de confusão plausíveis ou quando há evidência de dose resposta.

Quadro 4. Implicações das recomendações do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Público alvo	Recomendação forte		Recomendação condicional	
	Recomendamos	Não recomendamos	Sugerimos	Não sugerimos
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada, e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação.	A maioria dos indivíduos não desejaria que a intervenção fosse indicada, e apenas um pequeno número aceitaria essa recomendação.	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo, considerável número não aceitaria essa recomendação.	Grande parte dos indivíduos não desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo, considerável número aceitaria essa recomendação.
Profissionais da saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.		O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas poderão ser apropriadas para cada paciente e ajudá-lo a tomar uma decisão consistente com os seus valores e preferências.	
Gestores	A recomendação pode ser adotada como política de saúde na maioria das situações		É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas.	

Adaptado de Abou Alaiwa et al. e Accurso et al. ^(28,29)

Pergunta 1. Devemos recomendar tratamento com ivacaftor em pacientes com FC portadores de mutações no gene CFTR de regulação (classe 3) ou condutividade (classe 4)?

O ivacaftor é um modulador da proteína CFTR. Esse fármaco atua como potencializador da CFTR, objetivando tratar a disfunção subjacente a esta alteração genética. Sua ação regula a abertura do canal de cloro presente na membrana celular, restaurando a reologia do muco nas vias aéreas.

Em 2012, a agência americana *Food and Drug Administration* aprovou o uso de ivacaftor para pacientes com FC acima de 12 anos de idade.⁽¹¹⁾ Trata-se do primeiro fármaco aprovado para FC cuja ação terapêutica é o problema básico da doença, caracterizada pela disfunção da proteína CFTR. Em seguida, diversos ensaios clínicos foram realizados, possibilitando a expansão do uso do medicamento para pacientes a partir de 6 anos de idade.

Evidências

Os estudos analisados sobre o uso de ivacaftor para diferentes desfechos totalizaram 28 publicações (Figura S1 e Quadro S2).^(11,28-54) Dos 28 estudos incluídos na revisão, 8 foram ensaios clínicos randomizados (ECR).^(11,29,32-34,36,44,45) Embora nem todos tenham investigado os mesmos conjuntos de desfechos, na sua abrangência, os artigos demonstraram efeito terapêutico benéfico do ivacaftor nos pacientes portadores de mutações de regulação (classe 3) ou condutividade (classe 4).

Uma descrição detalhada dos achados pode ser encontrada no material suplementar (Pergunta S1). O resumo da qualidade das evidências dos artigos selecionados para esta questão 1 está listado nas Tabelas S1A e S1B.

Em 2020, Volkova et al.⁽⁵⁵⁾ avaliaram a progressão da doença (estudo de vida real) em pacientes tratados com ivacaftor por 5 anos. Foram avaliados pacientes incluídos em registros de FC nos EUA e no Reino Unido,

os quais mantêm alto grau de integridade de dados. Foram analisados 635 casos vs. 1.875 controles no registro americano e 247 casos vs. 1.230 controles no registro britânico. Os autores observaram que o grupo ivacaftor apresentou melhor função pulmonar, melhor estado nutricional e menor frequência de exacerbações e de hospitalizações ao final de 5 anos de seguimento quando comparados a seus valores basais ou ao grupo controle (terapia padrão sem ivacaftor).⁽⁵⁵⁾

Recomendação

Para pacientes com FC e ao menos uma mutação de regulação (classe 3) ou condutividade (classe 4), nós sugerimos o uso de ivacaftor (recomendação condicional, muito baixa qualidade de evidência).

Comentários

Os resultados nos estudos de vida real do uso de ivacaftor são semelhantes aos observados nos estudos clínicos, favorecendo seu efeito positivo como droga modificadora da progressão natural da doença. A muito baixa qualidade da evidência encontrada decorre da alta heterogeneidade dos estudos avaliados, uma vez que o presente método de revisão sistemática incluiu a análise tanto de ensaios clínicos como de estudos observacionais. Os estudos avaliados incluíram somente pacientes com idade ≥ 6 anos, não sendo possível extrapolar a recomendação para a faixa etária mais precoce.

Pergunta 2. Devemos recomendar o tratamento com a associação lumacaftor + ivacaftor em pacientes com FC homozigotos *F508del*?

O lumacaftor e o ivacaftor são moduladores da proteína CFTR. O lumacaftor é um corretor da CFTR, que atua no processamento da proteína, corrigindo seu formato, com consequente aumento da sua quantidade na superfície da membrana celular.⁽⁴⁾

A terapia combinada foi avaliada em pacientes fibrocísticos com 6 anos ou mais, homozigotos para a

mutação de classe II *F508del*. Os resultados indicaram uma redução no número de exacerbações pulmonares, aumento discreto do VEF₁, melhora no estado nutricional e na qualidade de vida e redução dos níveis de cloreto no suor.^(12,56-60)

A associação de lumacaftor + ivacaftor foi aprovada por diversas agências internacionais, incluindo a ANVISA, frente aos benefícios apresentados. Além disso, a associação demonstrou um perfil aceitável de segurança, com a maioria dos pacientes completando o regime terapêutico prescrito e tendo baixa incidência de eventos adversos relevantes.^(12,56,57)

Evidências

Utilizando-se da metodologia descrita, foram selecionados 15 estudos, que foram posteriormente incluídos para leitura, revisão e síntese das evidências (Figura S2 e Quadro S3).^(12,56-69)

Dos 15 estudos selecionados, apenas 2 foram ECR.^(12,57) Embora nem todos tenham investigado os mesmos conjuntos de desfechos, na sua abrangência, os artigos demonstraram efeito terapêutico benéfico da combinação lumacaftor + ivacaftor nos pacientes homozigotos para *F508del*.

Uma descrição detalhada dos achados pode ser encontrada no material suplementar (Pergunta S2). O resumo da qualidade das evidências dos artigos selecionados para esta questão 2 está listado nas Tabelas S2A e S2B.

Recomendação

Para pacientes com FC e mutação *F508del* em homozigose nós não sugerimos o uso de lumacaftor + ivacaftor (recomendação condicional, muito baixa qualidade de evidência).

Comentários

A combinação de um fármaco corretor com outro potencializador da CFTR pode beneficiar pacientes homozigotos para *F508del*, representando um diferencial no tratamento de aproximadamente 45% dos indivíduos portadores de FC e dessa mutação. Entretanto, a presente revisão sistemática não foi capaz de encontrar resultados significativos em relação aos desfechos clínicos considerados críticos. Os achados positivos encontrados nos desfechos considerados importantes foram apenas marginais. Devido à qualidade de evidência muito baixa para a maior parte dos desfechos avaliados, alguns pacientes podem se beneficiar do tratamento; porém, não sugerimos o uso da associação de lumacaftor + ivacaftor para o tratamento de pacientes com FC e presença de mutação *F508del* em homozigose. É importante ressaltar que novas classes de moduladores como tezacaftor + ivacaftor⁽¹³⁾ e, mais recentemente, a associação tripla (elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor)⁽¹⁵⁾ foram aprovados e apresentaram um perfil melhor de eficácia e segurança para essa população.

Pergunta 3. Devemos recomendar o tratamento com a associação tezacaftor + ivacaftor em pacientes com FC homozigotos para *F508del* ou heterozigotos para *F508del* e com mutações de função residual?

O tezacaftor é uma molécula corretora da proteína CFTR que se liga a essa proteína melhorando seu processamento e trânsito através da célula até a membrana celular.⁽⁹⁾

A associação tezacaftor + ivacaftor foi avaliada em estudos de fase 3 envolvendo pacientes com FC acima de 12 anos homozigotos para a mutação *F508del*⁽¹³⁾ bem como para pacientes heterozigotos *F508del* mais mutação de função residual.⁽¹⁴⁾ Naqueles estudos, a associação tezacaftor + ivacaftor demonstrou melhora significativa na função pulmonar, redução no número de exacerbações e ganho nutricional com adequado perfil de segurança. Resultados semelhantes foram verificados em pacientes entre 6 e 11 anos.⁽⁷⁰⁻⁷²⁾ Dessa forma, a associação tezacaftor + ivacaftor foi aprovada para uso em pacientes em diversos países, incluindo no Brasil.

Evidências

Foram selecionados 5 artigos^(13,14,70-72) a partir da metodologia descrita (Figura S3 e Quadro S4), sendo 4 ECR e 1 estudo observacional. Todos avaliaram mais de um desfecho, entre eles IMC, qualidade de vida, eventos adversos, ocorrência de exacerbações, função pulmonar e mortalidade.^(13,14,70-72)

O resumo da qualidade das evidências dos artigos selecionados para esta questão 3 está listado na Tabela S3. Uma descrição detalhada dos achados pode ser encontrada no material suplementar (Pergunta S3).

Recomendação

Para pacientes com FC e mutação *F508del* em homozigose ou *F508del* em heterozigose mais mutação de função residual, nós sugerimos o uso de tezacaftor + ivacaftor (recomendação condicional, muito baixa qualidade de evidência).

Comentários

O uso da associação tezacaftor + ivacaftor foi avaliado em pacientes portadores de mutações *F508del* em homozigose e em portadores heterozigotos para *F508del* mais mutação de função residual em indivíduos a partir de 6 anos. O principal efeito do fármaco foi encontrado na função pulmonar. O ganho de VEF₁, apesar de modesto, quando considerado em contexto de doença que cursa com queda progressiva da função pulmonar, parece significativo. É importante ressaltar que os benefícios clínicos obtidos em pacientes portadores de função residual parecem superiores aos encontrados em pacientes homozigotos *F508del*. Não houve diferença na ocorrência de eventos adversos entre os grupos controle e tezacaftor + ivacaftor em todos os estudos avaliados. A maioria dos eventos adversos verificados foi leve e não levou a descontinuação da

associação. Além disso, muitos dos eventos encontrados podem estar relacionados à própria doença (tais como aumento da secreção pulmonar e aumento da tosse), evidenciando o perfil adequado de segurança do medicamento.^(13,14,70-72)

Pergunta 4. Em indivíduos com FC, devemos recomendar a erradicação da infecção por *P. aeruginosa*?

As infecções do trato respiratório são frequentes nos indivíduos com FC, havendo maior susceptibilidade para a infecção por alguns micro-organismos, dentre os quais *P. aeruginosa*. A infecção por esse patógeno é considerada um grande preditor de morbidade e mortalidade da doença⁽⁷³⁾ e de perda da função pulmonar acentuada.⁽⁷⁴⁾ Desde a década de 1990, os centros de referência de FC têm utilizado esquemas de erradicação precoce desse micro-organismo, objetivando retardar a progressão para a infecção crônica e seus desfechos desfavoráveis.

Evidências

Empregando-se a metodologia descrita, foram selecionados 17 artigos,⁽⁷⁵⁻⁹¹⁾ dos quais 10 eram estudos observacionais^(75-80,82,83,86,87) e 7 ECR,^(81,84,85,88-91) realizados em 1980-2019 e publicados em 1991-2020. O número de indivíduos incluídos nos estudos variou de 11 a 304, sendo que 12 estudos tiveram um número amostral inferior a 200 (Figura S4 e Quadro S5).

O resumo da qualidade das evidências dos artigos selecionados para esta questão 4 está listado na Tabela S4. Uma descrição detalhada dos achados pode ser encontrada no material suplementar (Pergunta S4)

Recomendação

Para indivíduos com FC, nós não temos evidências suficientes para recomendar ou não recomendar o uso da terapia de erradicação para *P. aeruginosa*.

Comentários

É bem estabelecida a associação entre a infecção por *P. aeruginosa* e desfechos desfavoráveis na FC. Além disso, a terapia de erradicação já se tornou uma prática incorporada à rotina dos centros de referência, dificultando a realização de novos estudos no assunto. A revisão da literatura possibilitou incluir um número limitado de estudos, sendo a maioria de caráter observacional e, no geral, com pequeno número de indivíduos incluídos. Tais características podem induzir ao achado de resultados inconsistentes, impossibilitando a criação de uma recomendação apropriada sobre o tema. Apesar de ser uma prática recomendada por diversas diretrizes internacionais e nacionais, novos estudos sobre o tema são necessários para a comprovação de eficácia e segurança da terapia de erradicação desse patógeno, sobretudo na era de uso dos moduladores da CFTR.

Pergunta 5. Devemos recomendar tratamento supressivo com antimicrobianos inalatórios em pacientes com FC e infecção crônica por *P. aeruginosa*?

Por mecanismos complexos, *P. aeruginosa* adapta-se e pode permanecer nas vias aéreas dos pacientes com FC por longos períodos. A cronicidade da infecção na FC é definida como a detecção do patógeno em mais de 50% das amostras de secreção respiratória em um período de 12 meses.⁽⁹²⁾ A infecção crônica por *P. aeruginosa* pode atingir até 60% dos pacientes na vida adulta e está associada a progressão da doença pulmonar e maior mortalidade.^(21,93,94) Os antimicrobianos inalatórios são amplamente utilizados para o tratamento supressivo de *P. aeruginosa* nos pacientes com infecção crônica e visam reduzir as consequências da presença do patógeno nas vias aéreas. As opções de medicamentos inalatórios para o tratamento supressivo incluem, classicamente, colistimetato, tobramicina e, mais recentemente, aztreonam.⁽⁹³⁾

Evidências

Em função da metodologia utilizada, 25 estudos foram selecionados.⁽⁹⁴⁻¹¹⁸⁾ Cinco foram estudos observacionais^(101-103,109,117) e os demais classificados como ECR, realizados entre 1995 e 2008. Nove estudos apresentaram amostras superiores a 200, dos quais 2 deles incluíram mais de 500 indivíduos (Figura S5 e Quadro S6).

O resumo da qualidade das evidências dos artigos selecionados para esta questão 5 está listado na Tabela S5. Uma descrição detalhada dos achados pode ser encontrada no material suplementar (Pergunta S5).

Recomendação

Para pacientes com FC e colonização crônica por *P. aeruginosa*, nós sugerimos terapia de supressão crônica com antibióticos inalatórios (recomendação condicional, muito baixa qualidade de evidência).

Comentários

Ainda que nem todos os estudos tenham analisado exatamente os mesmos conjuntos de desfechos, na sua totalidade, eles apontam a favor do tratamento inalatório de pacientes com colonização crônica por *P. aeruginosa* em relação a melhora funcional, melhora da qualidade de vida e menor mortalidade. Vale ressaltar que, apesar de possíveis benefícios, há heterogeneidade nos estudos, o que resulta numa baixa qualidade de evidência.

Pergunta 6. Devemos recomendar tratamento antimicrobiano de erradicação em pacientes com FC e colonização das vias aéreas por MRSA?

A infecção crônica por MRSA está associada a piores desfechos clínicos em pacientes com FC.⁽¹¹⁹⁾ Existem diferentes esquemas antimicrobianos para erradicação desse patógeno, incluindo combinações

de medicamentos orais, tópicos e inalatórios. Existe também grande variabilidade quanto ao tempo de tratamento, e alguns advogam que o tratamento combinado seria mais efetivo que a monoterapia.^(120,121) Entretanto, ainda não existe consenso na literatura e se questiona se existem evidências científicas robustas de que a erradicação de MRSA seja benéfica aos pacientes com FC.^(122,123)

Evidências

De acordo com a metodologia empregada (Figura S6 e Quadro S7), foram selecionados 8 estudos.⁽¹²⁰⁻¹²⁷⁾ Desses, apenas 2 são ECR^(123,126) e os outros 6 são estudos observacionais.^(120-122,124,125,127)

O resumo da qualidade das evidências dos artigos selecionados para esta questão 6 está listado nas Tabelas S6A e S6B. Uma descrição detalhada dos achados pode ser encontrada no material suplementar (Pergunta S6).

Recomendação

Para pacientes com FC, nós não temos evidências suficientes para recomendar ou não recomendar o uso da terapia de erradicação para MRSA.

Comentários

Todos os estudos avaliaram a taxa de erradicação, mas usando protocolos de tratamento diferentes, assim como distintas formas de avaliar a erradicação em cada estudo (curto vs. longo prazo). Todos os estudos avaliados incluíram amostras com menos de 70 indivíduos. Existe uma chance de que, com novos estudos e principalmente com o aumento do número de sujeitos investigados, ocorra uma mudança no grau de confiança dessa recomendação.

Pergunta 7. Devemos recomendar dornase alfa nebulizada para pacientes com FC com idade ≥ 6 anos?

Nos pacientes com FC, DNA extracelular proveniente de leucócitos é constantemente liberado nas vias aéreas que se acumulam nas secreções pulmonares em decorrência da inflamação e infecção crônicas.⁽¹⁸⁾ Consequentemente, observa-se aumento da viscosidade e tenacidade do muco. A dornase alfa é uma enzima capaz de clivar o DNA extracelular contido no muco, reduzir sua viscosidade e promover o aumento do clareamento de secreções.⁽¹²⁸⁾

A dornase alfa é administrada de forma inalatória, na dose habitual de 2,5 mg uma vez ao dia, devendo ser utilizada conjuntamente com outras técnicas de clareamento das vias aéreas.^(17,128)

Nos estudos de fase I e II, o uso da dornase alfa nebulizada em pacientes com FC mostrou ser seguro e levou ao aumento do VEF₁ no curto prazo, associado à melhora de sintomas e de qualidade de vida.^(129,130) Posteriormente, foi demonstrada manutenção dos benefícios no longo prazo com melhora sustentada do

VEF₁, redução do risco de exacerbações e bom perfil de segurança.⁽¹²⁸⁾

Evidências

Foram 32 estudos selecionados^(17,131-161), sendo 18 ECR^(17,131-135,140-142,144,145,149,151-154,159,160) que compararam o uso da dornase alfa a placebo e 14 estudos observacionais.^(136-139,143,146-148,150,155-158,161) (Ver Figura S7 e Quadro S8)

O resumo da qualidade das evidências dos artigos selecionados para esta questão 7 está listado nas Tabelas S7A e S7B. Uma descrição detalhada dos achados pode ser encontrada no material suplementar (Pergunta S7).

Recomendação

Para pacientes com FC, nós sugerimos o uso de dornase alfa inalatória (recomendação condicional, muito baixa qualidade de evidência).

Comentários

A diferença nas taxas de mortalidade não pôde ser comprovada, pois poucos pacientes morreram nos grupos intervenção e placebo, e as diferenças não foram, portanto, significativas. Dois ECR avaliaram efeitos adversos,^(17,149) não havendo diferença significativa na frequência de eventos entre os dois grupos. Um ECR e 2 estudos observacionais,^(131,155,156) que avaliaram qualidade de vida, demonstraram melhora no grupo de tratamento.

Nove ECR^(17,131,141,142,144,149,152,154,160) avaliados conjuntamente demonstraram um valor de VEF₁ 5% mais elevado nos pacientes que receberam alfa dornase do que no grupo placebo. Embora seja uma melhora modesta, o VEF₁ é um proxy de mortalidade em estudos populacionais. Ainda, 2 ECR^(17,152) demonstraram redução de 7% nas exacerbações no grupo intervenção em relação ao grupo placebo. Esse desfecho é importante, pois a redução das exacerbações se relaciona com desfechos favoráveis de função pulmonar e, de forma indireta, de mortalidade.

A pesquisa de referências para essas diretrizes não incluiu estudos com crianças menores de 6 anos de idade, não sendo possível extrapolar a recomendação para a faixa etária mais precoce.

Pergunta 8. Devemos recomendar tratamento antimicrobiano de erradicação em pacientes com FC e colonização das vias aéreas por cepas do complexo *B. cepacia*?

O complexo *B. cepacia* agrupa 22 espécies,⁽¹⁶²⁾ sendo *B. multivorans* e *B. cenocepacia* as mais comuns em FC. O quadro clínico é muito variável, caracterizado desde infecção crônica oligossintomática até quadros graves cursando com pneumonia necrosante, insuficiência respiratória e sepse (síndrome cepacia).⁽¹⁶³⁾ O complexo *B. cepacia* tem um perfil de resistência bacteriana peculiar, o que torna difícil a escolha de tratamento

antibiótico, sendo comumente sugerida a associação de drogas antimicrobianas, preferencialmente guiada por antibiograma.⁽¹⁶⁴⁾

Evidências

De acordo com a metodologia empregada (Figura S8 e Quadro S9), 3 estudos foram incluídos ao final do processo de revisão.^(23,165,166) Apenas 1 estudo foi caracterizado como ECR.⁽¹⁶⁵⁾

O resumo da qualidade das evidências dos artigos selecionados para esta questão 8 está listado nas Tabelas S8A e S8B. Uma descrição detalhada dos achados pode ser encontrada no material suplementar (Pergunta S8).

Recomendação

Para pacientes com FC, nós não temos evidências suficientes para recomendar ou não recomendar o uso da terapia de erradicação para o complexo *B. cepacia*.

Comentários

Nenhum dos estudos selecionados mostrou benefícios do tratamento quando avaliados tanto os desfechos críticos considerados importantes na metodologia destas diretrizes. Foram encontrados poucos estudos na literatura sobre o tema, sendo a maioria de baixa qualidade metodológica e grande heterogeneidade entre si. Os regimes de erradicação descritos não eram padronizados. O aumento de eventos adversos

encontrados com o uso de aztreonam inalatório não pode ser extrapolado para outros regimes terapêuticos, ainda mais por esse não ser um antibiótico comumente recomendado para esse tipo de infecção. Diante disso, o comitê destas diretrizes julga não ser possível realizar uma recomendação nem a favor nem contra essa terapia devido à escassez de informações publicadas. Novos estudos são necessários para melhor avaliação dessa questão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um resumo com as recomendações para o tratamento farmacológico da doença respiratória na FC está apresentado no Quadro 5.

Cabe ao prescritor identificar e reconhecer que diferentes tratamentos podem ser adequados para um mesmo paciente ou para grupos diferentes, e que a ele compete ajudá-los e aos seus familiares a tomar decisões consistentes e bem fundamentadas, coerentes com a força das recomendações e a qualidade das evidências existentes. Não foram consideradas a análise de custos e os aspectos de farmacoeconomia nestas recomendações.

Embora ainda não haja um fármaco com capacidade curativa na FC, as presentes diretrizes sugerem diversas intervenções com potencial benéfico para o tratamento da doença. Algumas drogas como dornase alfa e estratégias de controle da infecção crônica por *P. aeruginosa* já estão aprovadas há mais de uma década e são consideradas como terapia padrão no manejo

Quadro 5. Resumo das recomendações para tratamento farmacológico pulmonar na fibrose cística.

Questão	Recomendação	Grau da Recomendação	Qualidade da Evidência
1. Devemos recomendar tratamento com ivacaftor em pacientes com FC portadores de mutações no gene <i>CFTR</i> de regulação (classe 3) ou condutividade (classe 4)?	Sugerimos o uso	Condicional	Muito baixa
2. Devemos recomendar o tratamento com a associação lumacaftor + ivacaftor em pacientes com FC homozigotos para <i>F508del</i> ?	Sugerimos não usar	Condicional	Muito baixa
3. Devemos recomendar o tratamento com a associação tezacaftor + ivacaftor em pacientes com FC homozigotos para <i>F508del</i> ou heterozigotos para <i>F508del</i> e com mutações de função residual?	Sugerimos o uso	Condicional	Muito baixa
4. Em indivíduos com FC, devemos recomendar a erradicação da infecção por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ?	Ausência de recomendação		
5. Devemos recomendar tratamento supressivo com antimicrobianos inalatórios em pacientes com FC e infecção crônica por <i>P. aeruginosa</i> ?	Sugerimos o uso	Condicional	Muito baixa
6. Devemos recomendar tratamento antimicrobiano de erradicação em pacientes com FC e colonização das vias aéreas por MRSA?	Ausência de recomendação		
7. Devemos recomendar dornase alfa nebulizada para pacientes com FC com idade ≥ 6 anos?	Sugerimos o uso	Condicional	Muito baixa
8. Devemos recomendar tratamento antimicrobiano de erradicação em pacientes com FC e colonização das vias aéreas por cepas do complexo <i>Burkholderia cepacia</i> ?	Ausência de recomendação		

FC: fibrose cística; e MRSA: *methicillin resistant Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina).

desses indivíduos. Entretanto, essas terapias atuam no controle das consequências da doença como muco espesso e exacerbações infecciosas de repetição. Mais recentemente, uma nova classe de medicamentos, os moduladores da CFTR, inicia uma nova fase no tratamento da FC por agir na causa base da doença.⁽⁹⁾ Ganhos substanciais de função pulmonar e redução nas taxas de exacerbação foram encontrados em pacientes sob uso de ivacaftor com mutações classe 3⁽¹¹⁾ e de tezacaftor + ivacaftor naqueles com função residual.⁽¹⁴⁾ Entretanto, apesar de benefícios estatisticamente significantes, esses resultados não foram igualmente encontrados em portadores de FC com mutação *F508del* em homozigose sob uso de lumacaftor + ivacaftor⁽¹²⁾ ou tezacaftor + ivacaftor.⁽¹³⁾ Esses dados apontam a necessidade da adequada avaliação dos benefícios de cada tratamento de acordo com a população avaliada. A terapia com moduladores da CFTR pode ser considerada como uma terapia alvo e escolhida conforme a ação dos diferentes fármacos para grupos específicos de mutações do *CFTR*. Mais recentemente, uma nova combinação tripla de moduladores da CFTR (elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor) parece ser uma opção eficaz e segura para pacientes com a presença de pelo menos um alelo *F508del*.^(15,16)

Frente aos diversos avanços encontrados no manejo da FC nos últimos anos, recomenda-se que mesmo tratamentos comprovadamente eficazes, como dornase alfa e terapia de supressão crônica de *P. aeruginosa*, sejam reavaliados futuramente conforme maior acesso ao uso dos moduladores da CFTR em pacientes elegíveis.

Sobre as outras intervenções avaliadas, o painel de especialistas não foi capaz de emitir uma recomendação baseada em evidências pela baixa qualidade das informações obtidas para a erradicação de *P. aeruginosa*, MRSA e complexo *B. cepacia*. Mais estudos sobre o tema são necessários para uma recomendação formal. Entretanto, o médico clínico deve avaliar as particularidades de cada paciente e reconhecer possíveis benefícios dessas terapias em casos selecionados.

Deve ser enfatizado que estas diretrizes buscaram responder oito das principais intervenções farmacológicas relacionadas ao tratamento respiratório da FC. Outras terapias, como nebulização com salina hipertônica e uso crônico de macrolídeos, não foram avaliadas neste documento, o que não significa que não apresentem benefício clínico ou que não possam ser usadas conforme critérios de elegibilidade próprios.

Cuidados não farmacológicos também são essenciais no manejo da FC, incluindo vacinação, atividade física, fisioterapia respiratória e reabilitação pulmonar. Por fim, por se tratar de uma doença multissistêmica, o paciente deve ser cuidado de forma multidisciplinar, envolvendo aspectos gastrointestinais, endocrinológicos e otorrinolaringológicos não contemplados no escopo destas diretrizes.⁽⁷⁾

É relevante esclarecer que a qualidade muito baixa de evidência de algumas recomendações não significa que elas não devam ser consideradas ou implementadas. Nestas diretrizes, optou-se pela inclusão tanto de ECR como de estudos observacionais com o intuito de mais bem avaliar o efeito de algumas terapias aprovadas há muitos anos para FC. Por um lado, essa estratégia permite a avaliação de uma ampla amostra de pacientes com grande validade externa. Por outro lado, aumenta a incerteza dos resultados por vieses inerentes aos diversos tipos de estudos. É importante ressaltar que o achado consistente de resultados tanto em ECR como em estudos observacionais favorece a aplicabilidade clínica dessas intervenções para uma maior proporção de pacientes com FC. Além disso, as presentes recomendações estão em concordância com outras diretrizes internacionais.⁽⁸⁾

Acreditamos que o documento em questão represente uma importante ferramenta a ser incorporada na abordagem de pacientes com FC, objetivando principalmente favorecer o seu manejo, bem como auxiliando a definição de políticas públicas relacionadas à doença.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos o apoio metodológico e estatístico da Dra. Ana Menezes e Dr. Fernando Wehrmeister durante o desenvolvimento deste trabalho.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores participaram ativamente no processo de elaboração destas diretrizes e estiveram presentes na elaboração das perguntas, escolha dos desfechos avaliados e revisão dos resultados obtidos. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. 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>
2. 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)
3. Elborn JS. CFTR Modulators: Deciding What Is Best for Individuals in an Era of Precision Medicine. Ann Am Thorac Soc. 2018;15(3):298-300. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201712-951ED>
4. Habib AR, Kajbafzadeh M, Desai S, Yang CL, Skolnik K, Quon BS. A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis. Sci Rep. 2019;9(1):7234. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43652-2>
5. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. Respir Care. 2009;54(4):522-537.
6. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiladis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic

- medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680-689. <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1160OE>
7. Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procanoy EDFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-245. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>
8. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153-178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
9. Guimbellot J, Sharma J, Rowe SM. Toward inclusive therapy with CFTR modulators: Progress and challenges. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(S48):S4-S14. <https://doi.org/10.1002/ppul.23773>
10. Chaudary N. Triplet CFTR modulators: future prospects for treatment of cystic fibrosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:2375-2383. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S147164>
11. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663-1672. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105185>
12. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373(3):220-231. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547>
13. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2013-2023. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709846>
14. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2024-2035. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709847>
15. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elxacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694]. *Lancet*. 2019;394(10212):1940-1948. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32597-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32597-8)
16. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elxacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-1819. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>
17. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-642. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409083311003>
18. Goss CH, MacNeill SJ, Quinton HB, Marshall BC, Elbert A, Knapp EA, et al. Children and young adults with CF in the USA have better lung function compared with the UK. *Thorax*. 2015;70(3):229-236. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205718>
19. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD001127. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub5>
20. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) [homepage on the Internet]. Curitiba: GBEFC; c2023 [cited 2023 Feb 4]. Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2019. [Adobe Acrobat document, 61p.]. Available from: http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2019.pdf
21. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Brady C, Guille M, Lahiri T, et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(10):1640-1650. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201404-1660C>
22. Lo DK, Muhlebach MS, Smyth AR. Interventions for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD009650. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009650.pub4>
23. Garcia BA, Carden JL, Goodwin DL, Smith TA, Gaggari A, Leon K, et al. Implementation of a successful eradication protocol for *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis patients. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0594-8>
24. Sawicki GS, Tiddens H. Managing treatment complexity in cystic fibrosis: challenges and opportunities. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(6):523-533. <https://doi.org/10.1002/ppul.22546>
25. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
26. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians?. *BMJ*. 2008;336(7651):995-998. <https://doi.org/10.1136/bmj.39490.551019.BE>
27. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations [published correction appears in *BMJ*. 2008 Jun 21;336(7658): doi:10.1136/bmj.a402]. *BMJ*. 2008;336(7652):1049-1051. <https://doi.org/10.1136/bmj.a402>
28. Abou Alaiwa MH, Launspach JL, Grogan B, Carter S, Zabner J, Stoltz DA, et al. Ivacaftor-induced sweat chloride reductions correlate with increases in airway surface liquid pH in cystic fibrosis. *JCI Insight*. 2018;3(15):e121468. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.121468>
29. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med*. 2010;363(21):1991-2003. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909825>
30. Barry PJ, Plant BJ, Nair A, Bicknell S, Simmonds NJ, Bell NJ, et al. Effects of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who carry the G551D mutation and have severe lung disease. *Chest*. 2014;146(1):152-158. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2397>
31. Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax*. 2018;73(8):731-740. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210394>
32. Borowitz D, Lubarsky B, Wilschanski M, Munck A, Gelfond D, Bodewes F, et al. Nutritional Status Improved in Cystic Fibrosis Patients with the G551D Mutation After Treatment with Ivacaftor. *Dig Dis Sci*. 2016;61(1):198-207. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3834-2>
33. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstone MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(11):1219-1225. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0153OC>
34. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros*. 2014;13(6):674-680. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.09.005>
35. Donaldson SH, Laube BL, Corcoran TE, Bhambhani P, Zeman K, Ceppe A, et al. Effect of ivacaftor on mucociliary clearance and clinical outcomes in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR. *JCI Insight*. 2018;3(24):e122695. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.122695>
36. Edgeworth D, Keating D, Ellis M, Button B, Williams E, Clark D, et al. Improvement in exercise duration, lung function and well-being in G551D-cystic fibrosis patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized, cross-over study with ivacaftor treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(15):2037-2045. <https://doi.org/10.1042/CS20170995>
37. Gomez-Pastrana D, Nwokoro C, McLean M, Brown S, Christiansen N, Pao CS. Real-world effectiveness of ivacaftor in children with cystic fibrosis and the G551D mutation [Article in Spanish]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;90(3):148-156. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.05.022>
38. Guerra L, D'Oria S, Favia M, Castellani S, Santostasi T, Polizzi AM, et al. CFTR-dependent chloride efflux in cystic fibrosis mononuclear cells is increased by ivacaftor therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(7):900-908. <https://doi.org/10.1002/ppul.23712>
39. Guimbellot J, Solomon GM, Baines A, Heltshe SL, VanDalsen J, Joseloff E, et al. Effectiveness of ivacaftor in cystic fibrosis patients with non-G551D gating mutations. *J Cyst Fibros*. 2019;18(1):102-109. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.04.004>
40. Harris JK, Wagner BD, Zemanick ET, Robertson CE, Stevens MJ, Heltshe SL, et al. Changes in Airway Microbiome and Inflammation with Ivacaftor Treatment in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(2):212-220. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201907-493OC>
41. Hebestreit H, Sauer-Heilborn A, Fischer R, Käding M, Mainz JG. Effects of ivacaftor on severely ill patients with cystic fibrosis carrying a G551D mutation. *J Cyst Fibros*. 2013;12(6):599-603. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.05.006>
42. Hubert D, Dehillotte C, Munck A, David V, Baek J, Mely L, et al. Retrospective observational study of French patients with cystic fibrosis and a Gly551Asp-CFTR mutation after 1 and 2 years of

- treatment with ivacaftor in a real-world setting. *J Cyst Fibros*. 2018;17(1):89-95. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.07.001>
43. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griesse M, Konstan MW, Wainwright C, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):902-910. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70218-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70218-8)
 44. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(7):524-533. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00201-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00201-5)
 45. Quittner A, Suthoff E, Rendas-Baum R, Bayliss MS, Sermet-Gaudelus I, Castiglione B, et al. Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:93. <https://doi.org/10.1186/s12955-015-0293-6>
 46. Ronan NJ, Einarsson GG, Twomey M, Mooney D, Mullane D, NiChroinin M, et al. CORK Study in Cystic Fibrosis: Sustained Improvements in Ultra-Low-Dose Chest CT Scores After CFTR Modulation With Ivacaftor. *Chest*. 2018;153(2):395-403. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.005>
 47. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2018 Jul;6(7):e35] [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2019 Apr;7(4):e15]. *Lancet Respir Med*. 2018;6(7):545-553. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30202-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30202-9)
 48. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(2):175-184. <https://doi.org/10.1164/rccm.201404-0703OC>
 49. Salvatore D, Carnovale V, Iacotucci P, Braggion C, Castellani C, Cimino G, et al. Effectiveness of ivacaftor in severe cystic fibrosis patients and non-G551D gating mutations. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(9):1398-1403. <https://doi.org/10.1002/ppul.24424>
 50. Sheikh SI, Long FR, McCoy KS, Johnson T, Ryan-Wenger NA, Hayes D Jr. Computed tomography correlates with improvement with ivacaftor in cystic fibrosis patients with G551D mutation. *J Cyst Fibros*. 2015;14(1):84-89. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.06.011>
 51. Sheikh SI, Long FR, McCoy KS, Johnson T, Ryan-Wenger NA, Hayes D Jr. Ivacaftor improves appearance of sinus disease on computerised tomography in cystic fibrosis patients with G551D mutation. *Clin Otolaryngol*. 2015;40(1):16-21. <https://doi.org/10.1111/coa.12310>
 52. Stallings VA, Sainath N, Oberle M, Bertolaso C, Schall JL. Energy Balance and Mechanisms of Weight Gain with Ivacaftor Treatment of Cystic Fibrosis Gating Mutations. *J Pediatr*. 2018;201:229-237.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.018>
 53. Taylor-Cousar J, Niknian M, Gilmartin G, Pilewski JM; VX11-770-901 investigators. Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States. *J Cyst Fibros*. 2016;15(1):116-122. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.01.008>
 54. van de Peppel IP, Doktorova M, Berkers G, de Jonge HR, Houwen RHJ, Verkade HJ, et al. IVACAFITOR restores FGF19 regulated bile acid homeostasis in cystic fibrosis patients with an S1251N or a G551D gating mutation. *J Cyst Fibros*. 2019;18(2):286-293. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.09.001>
 55. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros*. 2020;19(1):68-79. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.05.015>
 56. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(2):107-118. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30427-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30427-1)
 57. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2017 Aug;5(8):e28]. *Lancet Respir Med*. 2017;5(7):557-567. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30215-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30215-1)
 58. Burgel PR, Munck A, Durieu I, Chiron R, Mely L, Prevotat A, et al. Real-Life Safety and Real-Life Safety and Effectiveness of Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(2):188-197. <https://doi.org/10.1164/rccm.201906-1227OC>
 59. Diab-Cáceres L, Girón-Moreno RM, Pastor-Sanz MT, Quintana-Gallego E, Delgado-Pecellín I, Blanco-Aparicio M, et al. Compassionate Use of Lumacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis: Spanish Experience. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018;54(12):614-618. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2018.05.020>
 60. Graeber SY, Dopfer C, Naehrich L, Gyulumyan L, Scheuermann H, Hirtz S, et al. Effects of Lumacaftor-Ivacaftor Therapy on Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function in Phe508del Homozygous Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(11):1433-1442. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1983OC>
 61. Hubert D, Chiron R, Camara B, Grenet D, Prevotat A, Bassinet L, et al. Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. *J Cyst Fibros*. 2017;16(3):388-391. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.03.003>
 62. Jennings MT, Dezube R, Paranjape S, West NE, Hong G, Braun A, et al. An Observational Study of Outcomes and Tolerances in Patients with Cystic Fibrosis Initiated on Lumacaftor/Ivacaftor. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(11):1662-1666. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201701-058OC>
 63. Masson A, Schneider-Futschik EK, Baatallah N, Nguyen-Khoa T, Girodon E, Hatton A, et al. Predictive factors for lumacaftor/ivacaftor clinical response. *J Cyst Fibros*. 2019;18(3):368-374. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.12.011>
 64. McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, Liu F, Tian S, Owen CA, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(4):325-335. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30460-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30460-0)
 65. Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, Liu F, Waltz D, Rosenfeld M; et al. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(7):912-920. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1754OC>
 66. Murer C, Huber LC, Kurowski T, Hirt A, Robinson CA, Bürgi U, et al. First experience in Switzerland in Phe508del homozygous cystic fibrosis patients with end-stage pulmonary disease enrolled in a lumacaftor-ivacaftor therapy trial - preliminary results. *Swiss Med Wkly*. 2018;148:w14593. <https://doi.org/10.4414/smww.2018.14593>
 67. Taylor-Cousar JL, Jain M, Barto TL, Haddad T, Atkinson J, Tian S, et al. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):228-235. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.09.012>
 68. Tesell MA, Alper CJ, Bacon R, Greenwood BC, Lenz K, Jeffrey PL, et al. Effect of Lumacaftor/Ivacaftor on Pulmonary Exacerbation Rates in Members with Cystic Fibrosis in a Medicaid Population. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(9):1021-1025. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.9.1021>
 69. Wark PAB, Cookson K, Thiruchelvam T, Brannan J, Dorahy DJ. Lumacaftor/ Ivacaftor improves exercise tolerance in patients with Cystic Fibrosis and severe airflow obstruction. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):106. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0866-y>
 70. Davies JC, Sermet-Gaudelus I, Naehrich L, Harris RS, Campbell D, Ahluwalia N, et al. A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation. *J Cyst Fibros*. 2021;20(1):68-77. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.07.023>
 71. Donaldson SH, Pilewski JM, Griesse M, Cooke J, Viswanathan L, Tullis E, et al. Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(2):214-224. <https://doi.org/10.1164/rccm.201704-0717OC>
 72. Walker S, Flume P, McNamara J, Solomon M, Chilvers M, Chmiel J, et al. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*.

- 2019;18(5):708-713. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.06.009>
73. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(2):91-100. <https://doi.org/10.1002/ppul.10127>
74. Kosorok MR, Zeng L, West SE, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(4):277-287. <https://doi.org/10.1002/ppul.2009.abs>
75. Blanchard AC, Horton E, Stanojevic S, Taylor L, Waters V, Ratjen F. Effectiveness of a stepwise *Pseudomonas aeruginosa* eradication protocol in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16(3):395-400. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.01.007>
76. Claude F, Rochat I, Hafen GM. No benefit of longer eradication therapy of *Pseudomonas aeruginosa* primo-infections in pediatric cystic fibrosis. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):115. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4157-8>
77. Cohen-Cymbberknoh M, Gilead N, Gartner S, Rovira S, Blau H, Mussaffi H, et al. Eradication failure of newly acquired *Pseudomonas aeruginosa* isolates in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016;15(6):776-782. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.04.006>
78. Emiraloglu N, Yalcin E, Meral A, Sener B, Dogru D, Ozelik U, et al. The success of the different eradication therapy regimens for *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(4):419-423. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12407>
79. Frederiksen B, Koch C, Høiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23(5):330-335. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199705\)23:5<330::AID-PPUL4>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199705)23:5<330::AID-PPUL4>3.0.CO;2-O)
80. Giugno H, Castañes C, Lubatti A, Pinheiro JL, Hernández C, González Pena H. Early antibiotic treatment for eradication of initial infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108(2):141-147. <https://doi.org/10.1590/S0325-00752010000200009>
81. Hewer SCL, Smyth AR, Brown M, Jones AP, Hickey H, Kenna D, et al. Intravenous versus oral antibiotics for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis (TORPEDO-CF): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):975-986. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30331-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30331-3)
82. Kenny SL, Shaw TD, Downey DG, Moore JE, Rendall JC, Elborn JS. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis. *BMJ Open Respir Res*. 2014;1(1):e000021. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2014-000021>
83. Mayer-Hamblett N, Kloster M, Rosenfeld M, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Emerson J, et al. Impact of Sustained Eradication of New *Pseudomonas aeruginosa* Infection on Long-term Outcomes in Cystic Fibrosis. *Clin Infect Dis*. 2015;61(5):707-715. <https://doi.org/10.1093/cid/civ377>
84. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12(1):29-34. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.06.001>
85. Ratjen F, Munk A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010;65(4):286-291. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.121657>
86. Ratjen F, Moeller A, McKinney ML, Asherova I, Alon N, Maykut R, et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: The early study. *J Cyst Fibros*. 2019;18(1):78-85. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.04.002>
87. Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Döring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 2005;26(3):458-461. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00009605>
88. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*. 2012;67(10):853-859. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200832>
89. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(9):847-856. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.136>
90. Valerius NH, Koch C, Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet*. 1991;338(8769):725-726. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91446-2](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91446-2)
91. Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, Bauernfeind A, Przyklenk B, Döring G, et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1998;25(2):88-92. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199802\)25:2<88::AID-PPUL3>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199802)25:2<88::AID-PPUL3>3.0.CO;2-J)
92. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2003;2(1):29-34. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(02\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00141-8)
93. Lund-Palau H, Turnbull AR, Bush A, Bardin E, Cameron L, Soren O, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(6):685-697. <https://doi.org/10.1080/17476348.2016.1177460>
94. Flume PA, VanDevanter DR, Morgan EE, Dudley MN, Loutit JS, Bell SC, et al. A phase 3, multi-center, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2016;15(4):495-502. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.12.004>
95. Assael BM, Pressler T, Bilton D, Fayon M, Fischer R, Chiron R, et al. Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: a comparative efficacy trial. *J Cyst Fibros*. 2013;12(2):130-140. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.07.006>
96. Chuchalin A, Csizsér E, Gyurkovics K, Bartnicka MT, Sands D, Kapranov N, et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Paediatr Drugs*. 2007;9 Suppl 1:21-31. <https://doi.org/10.2165/00148581-200709001-00004>
97. Geller DE, Flume PA, Staab D, Fischer R, Loutit JS, Conrad DJ; et al. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1510-1516. <https://doi.org/10.1164/rccm.201008-1293OC>
98. Hodson ME, Penketh AR, Batten JC. Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Lancet*. 1981;2(8256):1137-1139. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)90588-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)90588-2)
99. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2002;20(3):658-664. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00248102>
100. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Høiby N, Koch C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemother*. 1987;19(6):831-838. <https://doi.org/10.1093/jac/19.6.831>
101. Konstan MW, Geller DE, Minić P, Brockhaus F, Zhang J, Angyalosi G. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(3):230-238. <https://doi.org/10.1002/ppul.21356>
102. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J Cyst Fibros*. 2011;10(1):54-61. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.10.003>
103. Kun P, Landau LI, Phelan PD. Nebulized gentamicin in children and adolescents with cystic fibrosis. *Aust Paediatr J*. 1984;20(1):43-45. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1984.tb00035.x>
104. Lenoir G, Antypkin YG, Miano A, Moretti P, Zanda M, Varoli G, et al. Efficacy, safety, and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Paediatr Drugs*. 2007;9 Suppl 1:11-20. <https://doi.org/10.2165/00148581-200709001-00003>
105. MacLusky IB, Gold R, Corey M, Levison H. Long-term effects of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Pulmonol*. 1989;7(1):42-48. <https://doi.org/10.1002/ppul.1950070110>
106. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(9):921-928. <https://doi.org/10.1164/rccm.200712-1804OC>
107. Moss RB. Administration of aerosolized antibiotics in cystic

- fibrosis patients. *Chest*. 2001;120(3 Suppl):107S-113S. https://doi.org/10.1378/chest.120.3_suppl.107S
108. Murphy TD, Anbar RD, Lester LA, Nasr SZ, Nickerson B, VanDevanter DR, et al. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(4):314-320. <https://doi.org/10.1002/ppul.20097>
 109. Nasr SZ, Sakmar E, Christodoulou E, Eckhardt BP, Streetman DS, Strouse PJ. The use of high resolution computerized tomography (HRCT) of the chest in evaluating the effect of tobramycin solution for inhalation in cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(5):440-449. <https://doi.org/10.1002/ppul.21188>
 110. Nikolaizik WH, Vietzke D, Ratjen F. A pilot study to compare tobramycin 80 mg injectable preparation with 300 mg solution for inhalation in cystic fibrosis patients. *Can Respir J*. 2008;15(5):259-262. <https://doi.org/10.1155/2008/202464>
 111. Quintana-Gallego E, Lopez-Campos JL, Calero C, Dapena FJ. Nebulized colistin versus tobramycin in the treatment of chronic *Pseudomonas* colonization in cystic fibrosis patients [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(2):59-63. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.11.026>
 112. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):23-30. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901073400104>
 113. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis. *Chest*. 2009;135(5):1223-1232. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1421>
 114. Schuster A, Haliburn C, Döring G, Goldman MH; Freedom Study Group. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax*. 2013;68(4):344-350. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202059>
 115. Stead RJ, Hodson ME, Batten JC. Inhaled ceftazidime compared with gentamicin and carbenicillin in older patients with cystic fibrosis infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Br J Dis Chest*. 1987;81(3):272-279. [https://doi.org/10.1016/0007-0971\(87\)90161-6](https://doi.org/10.1016/0007-0971(87)90161-6)
 116. Stuart Elborn J, Geller DE, Conrad D, Aaron SD, Smyth AR, Fischer R, et al. A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2015;14(4):507-514. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.12.013>
 117. Toukan Y, Gur M, Hakim FH, Geffen Y, Bar-Yoseph R, Nir V, et al. Intermittent inhaled tobramycin and systemic cytokines response in CF patients with *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Invest Med*. 2018;41(3):E136-E143. <https://doi.org/10.25011/cim.v41i3.30792>
 118. Westernman EM, Le Brun PP, Touw DJ, Frijlink HW, Heijerman HG. Effect of nebulized colistin sulphate and colistin sulphomethate on lung function in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *J Cyst Fibros*. 2004;3(1):23-28. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2003.12.005>
 119. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. *JAMA*. 2010;303(23):2386-2392. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.791>
 120. Hall H, Gadhok R, Alshafi K, Bilton D, Simmonds NJ. Eradication of respiratory tract MRSA at a large adult cystic fibrosis centre. *Respir Med*. 2015;109(3):357-363. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.01.013>
 121. Vallières E, Rendall JC, Moore JE, McCaughan J, Hoeritzauer AI, Tunney MM, et al. MRSA eradication of newly acquired lower respiratory tract infection in cystic fibrosis. *ERJ Open Res*. 2016;2(1):00064-2015. <https://doi.org/10.1183/23120541.00064-2015>
 122. Vanderhelst E, De Wachter E, Willekens J, Schuermans D, Vincken W, Malfroot A, et al. Increase in ventilated air spaces after eradication of chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis patients. *Acta Clin Belg*. 2015;70(1):30-33. <https://doi.org/10.1179/2295333714Y.0000000079>
 123. Dolce D, Neri S, Grisotto L, Campana S, Ravenni N, Miselli F, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* eradication in cystic fibrosis patients: A randomized multicenter study. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213497. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213497>
 124. Garske LA, Kidd TJ, Gan R, Bunting JP, Franks CA, Coulter C, et al. Rifampicin and sodium fusidate reduces the frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation in adults with cystic fibrosis and chronic MRSA infection. *J Hosp Infect*. 2004;56(3):208-214. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2003.12.003>
 125. Kappler M, Nagel F, Feilcke M, Kröner C, Pawlita I, Naehrig S, et al. Eradication of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* detected for the first time in cystic fibrosis: A single center observational study. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(10):1010-1019. <https://doi.org/10.1002/ppul.23519>
 126. Muhlebach MS, Beckett V, Popowitch E, Miller MB, Baines A, Mayer-Hamblett N, et al. Microbiological efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72(4):318-326. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208949>
 127. Solis A, Brown D, Hughes J, Van Saene HK, Heaf DP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: An eradication protocol. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(3):189-195. <https://doi.org/10.1002/ppul.10231>
 128. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD001127. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub5>
 129. Aitken ML, Burke W, McDonald G, Shak S, Montgomery AB, Smith A. Recombinant human DNase inhalation in normal subjects and patients with cystic fibrosis. A phase 1 study. *JAMA*. 1992;267(14):1947-1951. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480140073036>
 130. Hubbard RC, McElvaney NG, Birrer P, Shak S, Robinson WW, Jolley C, et al. A preliminary study of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease I in the treatment of cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;326(12):812-815. <https://doi.org/10.1056/NEJM199203193261207>
 131. Amin R, Subbarao P, Lou W, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2011;37(4):806-812. <https://doi.org/10.1183/09031936.00072510>
 132. Bakker EM, Volpi S, Saloni E, van der Wiel-Kooij EC, Sint Nicolaas CJ, Hop WC, et al. Improved treatment response to dornase alfa in cystic fibrosis patients using controlled inhalation. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1328-1335. <https://doi.org/10.1183/09031936.00006211>
 133. Barker M, Franke E, Böhle M, Pfannenstiel C, Heimann G. Effect of DNase on exercise capacity in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(1):70-74. <https://doi.org/10.1002/ppul.20048>
 134. Ballmann M, von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002;1(1):35-37. [https://doi.org/10.1016/s1569-1993\(01\)00009-1](https://doi.org/10.1016/s1569-1993(01)00009-1)
 135. Böllert FG, Paton JY, Marshall TG, Calvert J, Greening AP, Innes JA. Recombinant DNase in cystic fibrosis: a protocol for targeted introduction through n-of-1 trials. Scottish Cystic Fibrosis Group. *Eur Respir J*. 1999;13(1):107-113. <https://doi.org/10.1183/09031936.99.13105399>
 136. Bonestroo HJ, Sliker MG, Arets HG. No positive effect of rhDNase on the pulmonary colonization in children with cystic fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2010;73(1):12-17. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2010.308>
 137. Cobos N, Danés I, Gartner S, González M, Liñán S, Arnau JM. DNase use in the daily care of cystic fibrosis: who benefits from it and to what extent? Results of a cohort study of 199 patients in 13 centres. DNase National Study Group. *Eur J Pediatr*. 2000;159(3):176-181. <https://doi.org/10.1007/s004310050046>
 138. Davies J, Trindade MT, Wallis C, Rosenthal M, Crawford O, Bush A. Retrospective review of the effects of rhDNase in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23(4):243-248. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199704\)23:4<243::AID-PPUL1>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199704)23:4<243::AID-PPUL1>3.0.CO;2-N)
 139. Derelle J, Bertolo-Houriez E, Marchal F, Weber M, Virion JM, Vidali M. Respiratory evolution of patient with mucoviscidosis treated with mucolytic agents plus dornase alfa [Article in French]. *Arch Pediatr*. 1998;5(4):371-377. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(98\)80022-5](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(98)80022-5)
 140. Fiel SB, Fuchs HJ, Johnson C, Gonda I, Clark AR. Comparison of three jet nebulizer aerosol delivery systems used to administer recombinant human DNase I to patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme rhDNase Study Group. *Chest*. 1995;108(1):153-156. <https://doi.org/10.1378/chest.108.1.153>
 141. Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Koch C, Høiby N. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr*. 2006;95(9):1070-1074. <https://doi.org/10.1080/08035250600752466>

142. Furuya ME, Lezana-Fernández JL, Vargas MH, Hernández-Sierra JF, Ramírez-Figueroa JL. Efficacy of human recombinant DNase in pediatric patients with cystic fibrosis. *Arch Med Res*. 2001;32(1):30-34. [https://doi.org/10.1016/S0188-4409\(00\)00258-7](https://doi.org/10.1016/S0188-4409(00)00258-7)
143. Harms HK, Matouk E, Tournier G, von der Hardt H, Weller PH, Romano L, et al. Multicenter, open-label study of recombinant human DNase in cystic fibrosis patients with moderate lung disease. DNase International Study Group. *Pediatr Pulmonol*. 1998;26(3):155-161. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199809\)26:3<155::AID-PPUL1>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199809)26:3<155::AID-PPUL1>3.0.CO;2-K)
144. Heijerman HG, van Rossem RN, Bakker W. Effect of rhDNase on lung function and quality of life in adult cystic fibrosis patients. *Neth J Med*. 1995;46(6):293-297. [https://doi.org/10.1016/0300-2977\(95\)00022-F](https://doi.org/10.1016/0300-2977(95)00022-F)
145. Hodson ME. Multicenter study of rhDNase in cystic fibrosis with severe pulmonary involvement [Article in French]. *Arch Pediatr*. 1995;2(7):679-681. [https://doi.org/10.1016/0929-693X\(96\)81226-7](https://doi.org/10.1016/0929-693X(96)81226-7)
146. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, Koch C, Mastella G, Navarro J, et al. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(5):427-432. <https://doi.org/10.1002/ppul.10348>
147. Johnson CA, Butler SM, Konstan MW, Breen TJ, Morgan WJ. Estimating effectiveness in an observational study: a case study of dornase alfa in cystic fibrosis. The Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *J Pediatr*. 1999;134(6):734-739. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70290-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70290-8)
148. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, et al. Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(6):545-553. <https://doi.org/10.1002/ppul.21388>
149. McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Pulmozyme Study Group. *Chest*. 1996;110(4):889-895. <https://doi.org/10.1378/chest.110.4.889>
150. Milla CE. Long-term effects of aerosolised rhDNase on pulmonary disease progression in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1998;53(12):1014-1017. <https://doi.org/10.1136/thx.53.12.1014>
151. Minasian C, Wallis C, Metcalfe C, Bush A. Comparison of inhaled mannitol, daily rhDNase and a combination of both in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax*. 2010;65(1):51-56. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.116970>
152. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr*. 2001;139(6):813-820. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.118570>
153. Robinson M, Hemming AL, Moriarty C, Eberl S, Bye PT. Effect of a short course of rhDNase on cough and mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(1):16-24. [https://doi.org/10.1002/1099-0496\(200007\)30:1<16::AID-PPUL4>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1099-0496(200007)30:1<16::AID-PPUL4>3.0.CO;2-H)
154. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, Chen X, Bhise P, Sheikh F, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest*. 2005;128(4):2327-2335. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2327>
155. Rozov T, de Oliveira VZ, Santana MA, Adde FV, Mendes RH, Paschoal IA, et al. Dornase alfa improves the health-related quality of life among Brazilian patients with cystic fibrosis—a one-year prospective study. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(9):874-882. <https://doi.org/10.1002/ppul.21267>
156. Rozov T, Silva FA, Santana MA, Adde FV, Mendes RH; Brazilian Cystic Fibrosis Multicenter Study Group. A first-year dornase alfa treatment impact on clinical parameters of patients with cystic fibrosis: the Brazilian cystic fibrosis multicenter study. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31(4):420-430. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822013000400002>
157. Shah PL, Conway S, Scott SF, Rainisio M, Wildman M, Stableforth D, et al. A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period. *Respiration*. 2001;68(2):160-164. <https://doi.org/10.1159/000050486>
158. Shah PL, Scott SF, Geddes DM, Hodson ME. Two years experience with recombinant human DNase I in the treatment of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Respir Med*. 1995;89(7):499-502. [https://doi.org/10.1016/0954-6111\(95\)90126-4](https://doi.org/10.1016/0954-6111(95)90126-4)
159. Shah PL, Scott SF, Knight RA, Marriott C, Ranasinha C, Hodson ME. In vivo effects of recombinant human DNase I on sputum in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1996;51(2):119-125. <https://doi.org/10.1136/thx.51.2.119>
160. Suri R, Metcalfe C, Lees B, Grieve R, Flather M, Normand C, et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9290):1316-1321. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06412-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06412-1)
161. Wizla-Derambure N, Michaud L, Sardet A, Deschildre A, Loeuille GA, Tassin E, et al. Effect of rhDNase on the respiratory function and nutritional status of children and adolescents with mucoviscidosis [Article in French]. *Arch Pediatr*. 1998;5(4):378-383. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(98\)80023-7](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(98)80023-7)
162. LiPuma JJ, Spilker T, Gill LH, Campbell PW 3rd, Liu L, Mahenthiralingam E. Disproportionate distribution of Burkholderia cepacia complex species and transmissibility markers in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(1):92-96. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.164.1.2011153>
163. Zlosnik JE, Zhou G, Brant R, Henry DA, Hird TJ, Mahenthiralingam E, et al. Burkholderia species infections in patients with cystic fibrosis in British Columbia, Canada. 30 years' experience. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(1):70-78. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201408-395OC>
164. Horsley A, Webb K, Bright-Thomas R, Govan J, Jones A. Can early Burkholderia cepacia complex infection in cystic fibrosis be eradicated with antibiotic therapy?. *Front Cell Infect Microbiol*. 2011;1:18. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2011.00018>
165. Tullis DE, Burns JL, Retsch-Bogart GZ, Bresnik M, Henig NR, Lewis SA, et al. Inhaled aztreonam for chronic Burkholderia infection in cystic fibrosis: a placebo-controlled trial. *J Cyst Fibros*. 2014;13(3):296-305. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.08.011>
166. Uluer AZ, Waltz DA, Kalish LA, Adams S, Gerard C, Ericson DA. Inhaled amiloride and tobramycin solutions fail to eradicate Burkholderia dolosa in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12(1):54-59. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.06.006>



Abordagem farmacológica do sangramento iatrogênico durante a broncoscopia: o que sabemos até agora e para onde vamos a partir daqui?

Ana Alfaiate¹, Vera Clérigo², David Noivo¹, Lígia Fernandes², Paula Duarte¹

AO EDITOR,

A melhoria da broncoscopia diagnóstica e terapêutica tem sido acompanhada pelo aumento da ocorrência de inúmeras complicações. Sangramento endobrônquico iatrogênico é uma condição potencialmente alarmante, ocorrendo em 0,26% a 5% dos procedimentos, dependendo da definição utilizada, da população de pacientes, da finalidade diagnóstica e/ou terapêutica e das técnicas subsidiárias empregadas.⁽¹⁾

Sangramento maciço e mortalidade são extremamente raros e ocorrem principalmente na broncoscopia terapêutica.⁽¹⁾ No cenário diagnóstico, as biópsias endobrônquicas e especialmente as transbrônquicas, bem como as criobiópsias pulmonares, são os procedimentos mais problemáticos. A classificação da gravidade do sangramento é crucial para as decisões de manejo.

A gravidade do sangramento pode ser caracterizada de acordo com o volume de fluido aspirado: é geralmente aceito que sangramento < 50 mL é pequeno, sangramento de 50-100 mL é moderado e sangramento > 100 mL é grave. A gravidade do sangramento pode ainda ser classificada de acordo com a intervenção necessária para controlar o sangramento: sangramento moderado é definido como sangramento que requer encunhamento do segmento biopsiado e/ou administração endobrônquica de fármacos; e sangramento grave é definido como sangramento que requer intervenções adicionais, como colocação de bloqueador brônquico temporário ou administração de hemoderivados. Esta última proposta é menos influenciada pela diluição do sangue com secreções brônquicas e produtos instilados, sendo frequentemente considerada mais fácil e reprodutível.⁽²⁾

Em uma pesquisa realizada recentemente entre especialistas respiratórios, quase metade deles não tinha muita confiança para lidar com sangramento agudo e quase todos teriam interesse em mais formação.⁽³⁾ Os desafios no manejo da hemorragia iatrogênica estão frequentemente relacionados à formação insuficientemente diversificada da equipe clínica, pois é necessária uma abordagem sistemática e multidisciplinar. Além disso, a disponibilidade de recursos adequados como a broncoscopia rígida, que pode ser mais segura e eficiente do que a broncoscopia flexível, varia de instituição para instituição. Ademais, faltam recomendações padronizadas, inclusive quanto aos fatores de risco hemorrágico dos pacientes. Relata-se que pacientes com uremia, trombocitopenia, HIV/AIDS, transplante de órgãos sólidos, distúrbios

hematológicos e hipertensão pulmonar grave têm risco aumentado de sangramento.^(1,4) No entanto, ainda faltam evidências quando vários fatores de risco estão presentes, e tais evidências são cruciais em uma população mais velha com um quadro complexo de comorbidades.⁽⁴⁾ Independentemente da avaliação cuidadosa dos potenciais indicadores de risco de sangramento, cerca de dois terços dos pacientes com sangramento significativo têm coagulação normal e não têm nenhum fator de risco identificável.⁽²⁾

Persiste a falta de recomendações para a suspensão de fármacos e o manejo pré-procedimento. Os dados atuais não indicam risco aumentado de sangramento com o uso de aspirina isoladamente. Por exemplo, Herth et al.⁽⁵⁾ concluíram que o uso desse fármaco não estava relacionado a aumento da probabilidade de sangramento, e sua proposta foi manter a aspirina antes da broncoscopia. No entanto, a ausência de mais dados acentua a necessidade de cautela na tomada de decisão. Pathak et al.,⁽⁶⁾ que resumiram a literatura, recomendam suspender os inibidores do receptor P2Y12-ADP cinco a sete dias antes do procedimento, suspender a varfarina cinco dias antes do procedimento e monitorar a razão normalizada internacional. Alguns anticoagulantes orais diretos precisam ser suspensos por mais de 48 h (Quadro 1).⁽⁶⁾ São necessários estudos maiores sobre vários fármacos recentes, e há uma demanda na literatura para se validar se essas práticas são confiáveis.

Os níveis de absorção sistêmica de fármacos por via endobrônquica permanecem pouco avaliados. Acredita-se que uma administração mais distal nas vias aéreas possa levar a uma maior absorção plasmática.

A instilação endobrônquica de solução salina gelada é uma das práticas mais antigas e comuns. Pode promover hemostasia por indução de vasoconstrição e por tamponamento vascular. No entanto, a hipotermia pode estar paradoxalmente associada a aumento do risco de sangramento, e não há diretrizes sobre as doses máximas seguras recomendadas. Após repetidas instilações de 5-10 mL sem desfecho favorável, outras medidas devem ser tomadas.

Alguns dos adrenoceptores mais relevantes nos pulmões são os adrenoceptores beta-2, expressos na musculatura lisa das vias aéreas cuja ativação causa broncodilatação, e os adrenoceptores alfa-1, presentes nas artérias pulmonares de pequeno e médio calibre cuja estimulação leva à vasoconstrição. Exemplos de

1. Serviço de Pneumologia, Departamento de Medicina, Hospital de São Bernardo, Centro Hospitalar de Setúbal, Setúbal, Portugal.

2. Unidade de Técnicas Invasivas de Pneumologia, Serviço de Pneumologia, Departamento de Medicina, Hospital de São Bernardo, Centro Hospitalar de Setúbal, Setúbal, Portugal.

Quadro 1. Manejo de pacientes em terapia anticoagulante submetidos à broncoscopia.

Mecanismo de ação	Fármacos	Tempo de suspensão (antes do procedimento)	Tempo de reintrodução (após o procedimento)	Agentes reversores
Antagonista dependente da vitamina K	Varfarina ^a	Suspender fármaco 5 dias antes do procedimento, monitorar RNI	Reintroduzir fármaco 12-24 h após o procedimento	Vitamina K, CCP de quarto fatores, CCP de três fatores ou CCP ativado
Inibidor direto da trombina	Dabigatrana	Suspender fármaco 1-2 dias antes do procedimento se $ClCr \geq 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; suspender fármaco 3-5 dias antes do procedimento se $ClCr < 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$	Reintroduzir fármaco 24 h após o procedimento se risco hemorrágico baixo; reintroduzir fármaco 48-72 h após o procedimento se risco hemorrágico elevado	Idarucizumabe
Inibidor direto do fator Xa	Apixabana Edoxabana Rivaroxabana	Suspender fármaco 1-2 dias antes do procedimento; suspender apixabana 3 dias antes do procedimento se risco hemorrágico elevado	Reintroduzir fármaco 24 h após o procedimento se risco hemorrágico baixo; reintroduzir fármaco 48-72 h após o procedimento se risco hemorrágico elevado	CCP de três ou quarto fatores ou CCP ativado
Agente anticoagulante parenteral	Heparina não fracionada	Suspender fármaco 4-6 h antes do procedimento	Reintroduzir fármaco 24 h após o procedimento	Sulfato de protamina
	Enoxaparina Dalteparina	Suspender fármaco 24 h antes do procedimento		

RNI: razão normalizada internacional; CCP: concentrado de complexo protrombínico; e $ClCr$: *clearance* da creatinina. ^aSe RNI espontânea $> 1,4$ e/ou plaquetas < 25.000 , procedimentos de elevado risco hemorrágico são contraindicados. De acordo com o risco trombótico do paciente e o risco hemorrágico do procedimento, considerar ponte com enoxaparina.

fármacos adrenérgicos que se ligam seletivamente a adrenoceptores alfa-1 são a fenilefrina e a oximetazolina. Fármacos adrenérgicos também podem ser não seletivos e se ligar a uma combinação de receptores adrenérgicos, como a adrenalina.⁽⁸⁾ Fármacos vasoconstritores são amplamente empregados, e, de fato, a adrenalina tem sido o fármaco mais estudado e mais utilizado nesse cenário. No entanto, a dosagem e a diluição da adrenalina variam amplamente na literatura, e efeitos adversos podem surgir com doses de apenas 100 µg. As diretrizes da *British Thoracic Society* para broncoscopia propõem a instilação de 5-10 mL de adrenalina diluída a 1:10.000 (500-1.000 µg).⁽²⁾ Arritmia potencialmente fatal é um dos efeitos adversos mais preocupantes e foi relatada após a instilação de 5 mL de adrenalina diluída a 1:20.000 (200 µg).⁽¹⁾ Outros efeitos colaterais como hemorragia cerebral, hipertensão ou isquemia miocárdica podem se desenvolver.⁽¹⁾ Adrenalina diluída em solução salina gelada é frequentemente utilizada, principalmente quando fármacos potencialmente mais seguros não estão disponíveis. Deve-se revisar cuidadosamente o histórico do paciente e considerar adequadamente o uso de adrenalina. Fenilefrina a 0,5% e xilometazolina a 0,1% vem sendo cada vez mais empregadas como fármacos vasoconstritores no tratamento da mucosa nasal, apesar de carecerem de validação formal. Em nosso centro, os autores adotaram o uso de xilometazolina a 0,1% (3 gotas em 5-10 mL de solução salina gelada; máximo de 6 gotas em duas administrações).

Outro fármaco que tem sido cada vez mais difundido é o ácido tranexâmico (ATX), agente antifibrinolítico sintético que é um inibidor competitivo reversível do receptor da lisina encontrado no plasminogênio. A ligação desse receptor impede que a plasmina se ligue à matriz de fibrina e a estabilize.⁽⁹⁾ Alguns autores destacam o risco de o ATX causar eventos trombóticos, conforme descrito para a via intravenosa.⁽⁷⁾ No entanto, a eficácia do ATX no controle do sangramento do tecido mucoso levou ao seu uso endobrônquico.⁽⁹⁾ Resultados não padronizados, mas verticais, foram relatados com a administração endobrônquica de 20 mL de ATX diluído (ATX 500 mg/5 mL em 15 mL de solução salina gelada) até o máximo de 3 doses, com 1,5 min de observação para verificação da hemostasia entre as administrações.⁽⁹⁾ A falta de validação formal também se aplica ao ácido aminocaproico. A sugestão de 2 ampolas de ácido aminocaproico (cada ampola 2,5 g/10 mL) em 50 mL de solução salina gelada, 5-10 mL em cada administração, é comumente encontrada.⁽¹⁰⁾

Quando essas opções terapêuticas tiverem se esgotado e uma hemorragia importante estiver presente, a abordagem será determinada por diversas variáveis, inclusive pelos protocolos de procedimentos do local de trabalho. Equipamentos de ressuscitação e pessoal clínico qualificado são imprescindíveis. O conhecimento estruturado da melhor abordagem quando medidas preventivas falham é crítico. Além disso, a padronização e a validação farmacológica

da administração endobrônquica de fármacos são fundamentais para desfechos favoráveis.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

AA, VC e LF: concepção e desenho do estudo. AA, VC, DN, LF e PD: aquisição, análise e interpretação

dos dados. AA, VC, DN e LF: redação do manuscrito. PD: revisão crítica do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Bernasconi M, Koegelenberg CFN, Koutsokera A, Ognà A, Casutt A, Nicod L, et al. Iatrogenic bleeding during flexible bronchoscopy: risk factors, prophylactic measures and management. *ERJ Open Res.* 2017;3(2):00084-2016. <https://doi.org/10.1183/23120541.00084-2016>
2. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax.* 2013;68 Suppl 1:i1-i44. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203618>
3. Scott A, McDonnell MJ, Ahmed M, Flannery A, Mujammil I, Breen D, et al. Survey of management of iatrogenic bleeding following bronchoscopic sampling. *Eur Respir Rev.* 2018;27(147):170128. <https://doi.org/10.1183/16000617.0128-2017>
4. Abuqayyas S, Raju S, Bartholomew JR, Abu Hweij R, Mehta AC. Management of antithrombotic agents in patients undergoing flexible bronchoscopy. *Eur Respir Rev.* 2017;26(145):170001. <https://doi.org/10.1183/16000617.0001-2017>
5. Herth FJ, Becker HD, Ernst A. Aspirin does not increase bleeding complications after transbronchial biopsy. *Chest.* 2002;122(4):1461-1464. <https://doi.org/10.1378/chest.122.4.1461>
6. Pathak V, Allender JE, Grant MW. Management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing interventional pulmonary procedures. *Eur Respir Rev.* 2017;26(145):170020. <https://doi.org/10.1183/16000617.0020-2017>
7. Oh S, Peters JI, Folch E. Iatrogenic Endobronchial Bleeding: Speed Things Up or Cool It Down?. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2015;22(3):191-194. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000197>
8. Farzam K, Kidron A, Lakhkar AD. Adrenergic drugs. [updated 2022 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
9. Korraa EE, Madkour A, Galal I, Ibrahim El-Saidy IM. Bronchoscopic instillation of tranexamic acid to control bronchopulmonary bleeding. *Egypt J Bronchol.* 2017;11(3):244-249. doi:10.4103/ejb.ejb_27_17 https://doi.org/10.4103/ejb.ejb_27_17
10. Moura E Sá J. Severe/mild haemoptyses - Pulmonologist intervention. *Rev Port Pneumol.* 2008;14 Suppl 4:S227-S241. [https://doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30331-7](https://doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30331-7)



Acompanhamento de longa duração e mortalidade de pacientes com doenças da parede torácica

Joana Almeida Borges¹, Cidália Rodrigues¹, Fátima Fradinho¹

AO EDITOR,

As doenças da parede torácica (DPT) caracterizam-se por diminuição da complacência da parede torácica e comprometimento da mecânica ventilatória,^(1,2) levando à insuficiência respiratória hipercápnica crônica (IRHC). Pacientes com cifoescoliose e sequelas pós-tuberculose (STb) apresentam maior risco de IRHC, dependendo do grau de deformidade e da idade de início.⁽³⁾ A apresentação clínica das DPT geralmente é inespecífica, com padrão pulmonar restritivo, e os distúrbios respiratórios do sono frequentemente ocorrem com a hipoventilação durante o sono precedendo a insuficiência respiratória diurna.⁽⁴⁾

A ventilação não invasiva (VNI) é comumente utilizada para tratar as DPT que resultam em IRHC combinada com sintomas de hipoventilação (fadiga, cefaleia matinal, hipersonolência, cansaço ou dispneia) ou com o desenvolvimento de complicações relacionadas. A VNI melhora os sintomas de hipoventilação, a gasometria arterial e os resultados dos testes de função pulmonar (TFP) e prolonga a sobrevida.⁽⁵⁻⁸⁾ Dados sobre os benefícios da VNI de curta duração estão disponíveis principalmente em ensaios não controlados ou estudos com amostras maiores e mais consistentes de pacientes com distúrbios neuromusculares. Em uma meta-análise, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre VNI ciclada a volume e ciclada a pressão em termos de sobrevida.⁽²⁾ A oxigenoterapia de longa duração (OLD), isoladamente, se associou à pior sobrevida de pacientes com DPT em comparação com a VNI.^(7,8)

A sobrevida esperada para pacientes com IRHC por cifoescoliose e STb é de 8 e 3 anos, respectivamente. Fatores como sexo feminino, menor idade, maior IMC, maior Pao_2 e menor $Paco_2$ parecem ser fatores prognósticos favoráveis independentes em pacientes com DPT tratados com VNI ou OLD.⁽⁹⁾

O presente estudo teve como objetivo caracterizar e avaliar a sobrevida de pacientes com DPT em acompanhamento, após iniciarem a VNI. O desfecho primário foi o tempo de sobrevida desde o início do tratamento com VNI.

Os autores realizaram uma análise descritiva retrospectiva envolvendo pacientes adultos com DPT em VNI domiciliar, acompanhados em um ambulatório de pneumologia entre janeiro de 2010 e janeiro de 2022.

Dados clínicos com informações sobre tratamento e mortalidade foram coletados dos prontuários dos pacientes. Resultados de TFP e polissonografia (no momento basal) e de gasometria arterial (no momento basal e durante o tratamento com VNI) também foram

obtidos. As comorbidades foram classificadas por meio do Índice de Comorbidade de Charlson (ICC), que prevê mortalidade utilizando um escore que atribui pesos (1, 2, 3 ou 6) a cada condição que o paciente apresenta.⁽¹⁰⁾

A análise estatística foi realizada por meio do programa IBM SPSS Statistics, versão 28 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). O nível de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$. As variáveis categóricas e quantitativas foram descritas como frequência absoluta e relativa ou como média $\pm$ desvio-padrão. As comparações entre sobreviventes e não sobreviventes foram realizadas com testes t para amostras independentes para as variáveis contínuas e com testes do qui-quadrado para as variáveis categóricas. Para analisar a amostra total e comparar os sobreviventes de acordo com o diagnóstico, foram utilizados os testes de Mantel-Cox, Breslow e Tarone-Ware. O modelo de riscos proporcionais de Cox foi empregado para o ajuste das variáveis. A seleção das variáveis independentes para o modelo multivariado de Cox foi baseada na significância estatística e nas curvas que apresentaram riscos proporcionais na análise univariada.

Durante os 12 anos do período de estudo, 39 pacientes com DPT em VNI foram acompanhados. A média de idade foi de $60,2 \pm 16,4$ anos, com predomínio do sexo feminino (51,3%) e de não fumantes (82,1%). Nesta coorte de pacientes com DPT e IRHC, foram diagnosticadas cifoescoliose idiopática (em 66,7%) e anomalias adquiridas da caixa torácica, principalmente STb (em 33,3%). A média do ICC foi de $2,1 \pm 1,1$, considerando que as DPT são doenças pulmonares crônicas. Estatísticas descritivas resumidas e comparações entre sobreviventes e não sobreviventes são apresentadas na Tabela 1.

Padrão pulmonar restritivo e diagnóstico simultâneo de apneia obstrutiva do sono foram encontrados em 51,3% e 23,1% da amostra total, respectivamente. No momento basal (antes do tratamento com VNI), a gasometria arterial revelou IRHC ($Pao_2 = 61,1 \pm 9,7$ mmHg; e $Paco_2 = 59,5 \pm 13,0$ mmHg). Após o início da VNI, tanto a Pao_2 (aumento de $14,8 \pm 14,5$ mmHg) quanto a $Paco_2$ (diminuição de $15,1 \pm 11,7$ mmHg) melhoraram.

A VNI foi iniciada na presença de sintomas de hipoventilação mais IRHC e na de insuficiência respiratória hipercápnica aguda em 53,8% e 46,2% da amostra, respectivamente. Pacientes com hipoventilação causada por outras doenças respiratórias foram excluídos do estudo. A maioria dos pacientes foi submetida ao modo de VNI direcionado à pressão (87,2%) e usou máscaras faciais (79,5%). A OLD foi utilizada simultaneamente com a VNI em 66,7% dos pacientes, com fluxo médio de $1,8 \pm 0,8$ L/min.

1. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Tabela 1. Estatísticas descritivas e comparação entre sobreviventes e não sobreviventes.^a

Variáveis	Grupos		p	Total
	Sobreviventes (n = 21)	Não sobreviventes (n = 18)		
Dados demográficos				
Sexo feminino	9 (42,9)	11 (61,1)	0,26	20 (51,3)
Idade no início do acompanhamento, anos	58,3 ± 15,2	62,4 ± 17,8	0,22	60,2 ± 16,4
Tabagismo				
Fumante	1 (4,8)	0 (0,0)	0,64	1 (2,6)
Ex-fumante	3 (14,3)	3 (16,7)		6 (15,4)
Nunca fumou	17 (81,0)	15 (83,3)		32 (82,1)
IMC, kg/m²	25,4 ± 5,3	24,7 ± 6,1	0,35	25,1 ± 5,6
Diagnóstico				
Cifoescoliose	15 (71,4)	11 (61,1)	0,46	26 (66,7)
Sequelas da tuberculose	6 (28,6)	7 (38,9)		13 (33,3)
Comorbidade				
ICC	1,8 ± 0,9	2,5 ± 1,2	0,03	2,1 ± 1,1
TFP no momento basal				
Padrão normal	3 (14,3)	0 (0,0)	0,20	3 (7,7)
Padrão restritivo	11 (52,4)	9 (50,0)		20 (51,3)
Padrão misto	7 (33,3)	9 (50,0)		16 (41,0)
CVF, % do previsto	49,6 ± 18,1	38,0 ± 11,6	0,01	43,9 ± 16,2
VEF ₁ , % do previsto	43,4 ± 15,5	34,2 ± 10,9	0,02	38,9 ± 14,1
CPT, % do previsto	62,0 ± 18,1	63,4 ± 9,2	0,43	62,6 ± 14,4
Plmáx, % do previsto	42,5 ± 16,5	39,0 ± 18,4	0,35	41,2 ± 16,7
Polissonografia no momento basal				
Índice de distúrbios respiratórios	19,9 ± 10,6	6,6 ± 1,6	0,01	16,9 ± 10,9
Saturação mínima, %	81,1 ± 6,8	81,2 ± 14,5	0,50	81,2 ± 9,8
Gasometria arterial				
Pao ₂ no momento basal, mmHg,	61,4 ± 10,6	60,7 ± 9,0	0,41	61,1 ± 9,7
Pao ₂ após o início da VNI, mmHg	73,6 ± 12,7	69,9 ± 10,6	0,18	71,9 ± 11,7
Paco ₂ no momento basal, mmHg	54,9 ± 6,0	74,1 ± 11,5	0,01	64,0 ± 13,2
Paco ₂ após o início da VNI, mmHg	46,2 ± 8,6	50,2 ± 8,5	0,08	48,1 ± 8,7
VNI				
Idade no início, anos	62,5 ± 10,8	65,4 ± 17,5	0,27	63,8 ± 14,2
Sintomas no início				
Hipoventilação e hipercapnia crônica	10 (47,6)	11 (61,1)	0,40	21 (53,8)
IRHA	11 (52,4)	7 (38,9)		18 (46,2)
Modo direcionado à pressão	19 (90,5)	15 (83,3)	0,65	34 (87,2)
Máscara facial	16 (76,2)	15 (83,3)	0,70	31 (79,5)
Máscara nasal	5 (23,8)	3 (16,7)		8 (20,5)
OLD + VNI				
OLD	12 (57,1)	14 (77,8)	0,17	26 (66,7)
Fluxo, L/min	1,8 ± 0,6	1,7 ± 0,9	0,35	1,8 ± 0,8

ICC: Índice de Comorbidade de Charlson; TFP: teste de função pulmonar; VNI: ventilação não invasiva; IRHA: insuficiência respiratória hiperclínica aguda; e OLD: oxigenoterapia de longa duração. ^aValores expressos em n (%) ou média ± dp.

Em nossa amostra, as taxas de mortalidade em 12 e 5 anos foram de 46% e 15%, respectivamente. As taxas de mortalidade foram maiores nos pacientes com STb do que naqueles com cifoescoliose (54% vs. 42%). A mediana de sobrevida desde o início da VNI foi de 146,0 ± 19,4 meses, não havendo diferenças entre os grupos de diagnóstico.

Os não sobreviventes apresentaram mais comorbidades, menor CVF e VEF₁ em % dos valores previstos, menor índice de distúrbios respiratórios e

maior Paco₂ no momento basal do que os sobreviventes. Pacientes mais velhos e do sexo feminino em uso de OLD apresentaram tendência a maior mortalidade, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.

A análise univariada de Cox identificou as seguintes variáveis como preditores significativos de mortalidade: ICC (*hazard ratio* [HR] = 1,70; p = 0,02), Pao₂ após o início da VNI (HR = 0,95; p = 0,05) e Paco₂ no momento basal (HR = 1,03; p = 0,01). Não foram encontradas diferenças significativas em relação a

variáveis demográficas, diagnóstico, resultados de TFP, resultados de polissonografia, modo de VNI, uso de máscara e uso de OLD. Na análise multivariada de Cox, menor Pao_2 após o início da VNI ($HR = 0,93$; $p = 0,01$) e maior $Paco_2$ no momento basal ($HR = 1,07$; $p = 0,01$) se associaram à mortalidade.

Este estudo retrospectivo ajuda a apoiar os benefícios da VNI de longa duração na morbidade e mortalidade em pacientes com DPT. Este estudo mostrou uma mediana de sobrevida de 12 e 13 anos, respectivamente, para pacientes com cifoescoliose e STb tratados com VNI; portanto, a sobrevida foi estendida em 4 e 10 anos, respectivamente, em comparação com evidências anteriores.⁽⁹⁾

Alguns dos potenciais pontos fortes do desenho deste estudo foram a homogeneidade da coorte e o longo período de acompanhamento. Até onde sabemos, esta é a maior coorte de pacientes com DPT em VNI relatada por um centro português. Este estudo apresenta limitações, como o pequeno tamanho da

amostra, e os efeitos da VNI na qualidade de vida e na função pulmonar não foram avaliados. Os dados aqui apresentados refletem a experiência clínica de uma única instituição e podem não ser totalmente representativos de instituições de outros locais.

Em conclusão, os achados do presente estudo sugerem que pacientes com DPT em VNI podem ter o risco de mortalidade reduzido, o que pode ser previsto com base na $Paco_2$ no momento do diagnóstico e na Pao_2 após o início da VNI.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

JAB: concepção e desenho do estudo; coleta de dados; análise estatística; redação e revisão do manuscrito. CR e FF: revisão crítica do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Duiverman ML, Wijkstra PJ. Chronic NIV in chest wall disorders. In: Simonds AK, editor. ERS Practical Handbook Noninvasive Ventilation. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2015. p.182-189.
2. Annane D, Orlikowski D, Chevret S. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(12):CD001941. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001941.pub3>
3. Casas A, Pavia J, Maldonado D. Respiratory muscle disorders in chest wall diseases [Article in Spanish]. Arch Bronconeumol. 2003;39(8):361-366. [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(03\)75404-0](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(03)75404-0)
4. Hilbert J. Sleep-Disordered Breathing in Neuromuscular and Chest Wall Diseases. Clin Chest Med. 2018;39(2):309-324. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.01.009>
5. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation—a consensus conference report. Chest. 1999;116(2):521-534. <https://doi.org/10.1378/chest.116.2.521>
6. McKim DA, Road J, Avendano M, Abdool S, Cote F, Duguid N, et al. Home mechanical ventilation: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. Can Respir J. 2011;18(4):197-215. <https://doi.org/10.1155/2011/139769>
7. Gustafson T, Franklin KA, Midgren B, Pehrsson K, Ranstam J, Ström K. Survival of patients with kyphoscoliosis receiving mechanical ventilation or oxygen at home. Chest. 2006;130(6):1828-1833. <https://doi.org/10.1378/chest.130.6.1828>
8. Buyse B, Meersseman W, Demedts M. Treatment of chronic respiratory failure in kyphoscoliosis: oxygen or ventilation?. Eur Respir J. 2003;22(3):525-528. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00076103>
9. Chailleux E, Fauroux B, Binet F, Dautzenberg B, Polu JM. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR Observatory. Chest. 1996;109(3):741-749. <https://doi.org/10.1378/chest.109.3.741>
10. 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)



Um novo gatilho para um problema antigo: edema pulmonar neurogênico relacionado à quimioterapia intratecal com pemetrexede

Elaine Aparecida Forgiarini¹, Milena Tenorio Cerezoli²,
Augusto Kreling Medeiros³, Marcos Aurélio Fonseca Magalhães Filho¹,
Felipe Marques da Costa²

AO EDITOR:

O edema pulmonar neurogênico (EPN) é um edema não cardiogênico definido como desconforto respiratório agudo desencadeado por uma injúria ao sistema nervoso central (SNC). As causas mais comuns são traumatismo craniano, hemorragias intracranianas e convulsões.⁽¹⁻⁴⁾ Aqui, apresentamos o primeiro caso de EPN relacionado ao tratamento intratecal com pemetrexede.

Uma mulher de 34 anos submetida a tratamento sistêmico com osimertinibe para câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) metastático com mutação EGFR apresentou-se ao hospital com sintomas de progressão para a meninge. Nesse contexto, foi inserido eletivamente um cateter Ommaya no terceiro ventrículo para tratamento intratecal, e a paciente passou a receber infusão endovenosa de dexametasona (8 mg/dia). Após o procedimento, SpO₂ em ar ambiente, FR e FC eram 97%, 16 ciclos/min e 85 bpm, respectivamente. O balanço hídrico permaneceu próximo de zero, e não houve necessidade de transfusão de sangue.

Cinco dias depois, pemetrexede intratecal foi administrado via cateter Ommaya (pemetrexede 50 mg mais dexametasona 5 mg dissolvidos em solução de cloreto de sódio 0,9% para preparar uma solução de 5 mL). Aproximadamente 16 h após a infusão, a paciente queixou-se de falta de ar, tosse e taquicardia. A ausculta pulmonar apresentava crepitações nas bases pulmonares. A FC e a SpO₂ eram de 150 bpm e 80% em ar ambiente, respectivamente. A pressão arterial era de 140/90 mmHg. Nenhum sinal de hipertensão intracraniana foi observado. Foi iniciada suplementação de oxigênio com máscara sem reinalação (10 L/min).

A radiografia de tórax (RXT) à beira do leito mostrou opacidades pulmonares bilaterais nos campos médio e inferior e possível derrame pleural à direita (Figura 1A), e a TC de tórax confirmou extensas opacidades bilaterais em vidro fosco, relativamente simétricas, às vezes tendendo a consolidar, juntamente com espessamento septal e pequeno derrame pleural à direita (Figura 1C).

A TC também descartou tromboembolismo. Embora não houvesse radiografia prévia para comparação, a paciente havia realizado uma RM da coluna torácica alguns dias antes (Figura 1D), que revelou que os pulmões não apresentavam anormalidades difusas, reforçando o quadro hiperagudo. Não havia sinais clínicos de infecção. Eletrólitos séricos, procalcitonina, função renal, troponina,

NT-proBNP (< 125 pg/mL), hemograma e ecocardiograma não apresentavam alterações. Foi realizada broncoscopia e a análise do LBA descartou infecção.

A paciente foi encaminhada à UTI; ventilação não invasiva (VNI) foi iniciada em modo de ventilação de dois níveis (V_T = 6 mL/kg) em sessões de 120 min a cada 8 h, e a paciente foi desmamada da oxigenoterapia 5 dias depois. Nenhum antibiótico foi usado. O RXT (Figura 1B) e TC de controle após duas semanas (Figuras 1E e 1F) revelaram redução significativa das opacidades pulmonares (Figura 1B). Apesar da resolução dos sintomas respiratórios, a paciente foi encaminhada para cuidados paliativos exclusivos e faleceu 60 dias depois.

O cenário clínico foi um episódio agudo de taquicardia e desconforto respiratório em uma jovem após pemetrexede intratecal para tratamento de CPNPC metastático. Embora a doença pulmonar difusa não seja específica em exames de imagem, os achados da radiografia combinados com o rápido início dos sintomas e resolução relativamente rápida do comprometimento pulmonar favoreceram o diagnóstico de edema agudo de pulmão com um potencial fator causador (pemetrexede intratecal).

Os principais diagnósticos diferenciais foram excluídos, incluindo edema cardiogênico e nefrogênico, infecção e aspiração. Pneumonia por pemetrexede também é uma hipótese diferencial, mas o curto intervalo de tempo entre a infusão da droga e o início dos sintomas não coincide com o período habitual de início de pneumonia (semanas/meses). Pemetrexede intratecal em baixa dose também descarta pneumonia. Nossa hipótese, portanto, foi de um mecanismo neurogênico para o edema pulmonar como a principal causa dos aspectos clínicos.

Pemetrexede é um quimioterápico anticancerígeno utilizado no tratamento de CPNPC localmente avançado ou metastático, e sua administração intratecal pode ser realizada em pacientes com progressão para a meninge. Em um ensaio clínico,⁽⁵⁾ pemetrexede intratecal foi administrado em 30 pacientes; o tempo médio de sobrevida foi de 9,0 meses (IC95%: 6,6-11,4 meses). Os eventos adversos mais comuns foram mielossupressão, que ocorreu em 30% dos pacientes, e neurotoxicidade. Nenhum evento pulmonar foi relatado.⁽⁵⁾

O EPN foi descrito pela primeira vez em 1908 e definido como um aumento do líquido intersticial e alveolar pulmonar devido a uma descarga simpática grave após envolvimento agudo do SNC.⁽⁴⁾ Determinar

1. Serviço de Oncologia, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Serviço de Pneumologia, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

3. BP Medicina Diagnóstica, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

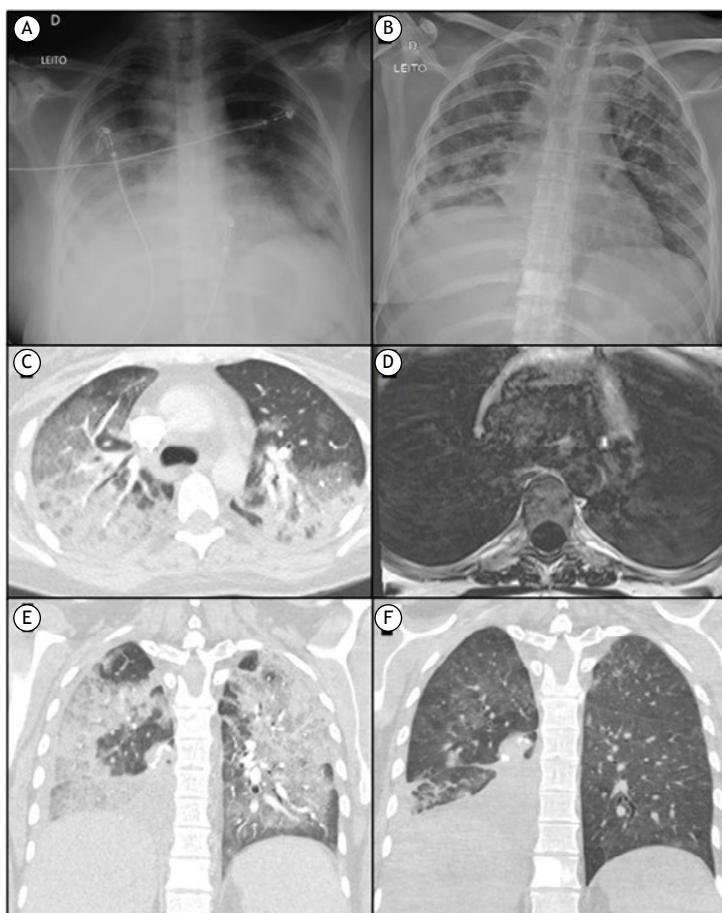


Figura 1. Em A, radiografia de tórax (RXT) à beira do leito demonstrando opacidades pulmonares bilaterais nos campos médio e inferior e possível derrame pleural à direita. Em B, RXT à beira do leito realizado duas semanas após mostrou melhora significativa das opacidades pulmonares. Em C, TC axial confirmando acometimento pulmonar e extensas opacidades em vidro fosco, por vezes tendendo a consolidação, com espessamento septal. Em D, uma RM de coluna realizada alguns dias antes da TC de tórax descartou de forma confiável anormalidades pulmonares difusas prévias. As TC coronais confirmaram a melhora significativa descrita no RXT de controle (TC basal em E vs. TC de controle realizada duas semanas depois em F).

a prevalência real do EPN é desafiador devido ao diagnóstico complexo. Vários gatilhos diferentes do SNC foram identificados, incluindo doenças infecciosas (mais comuns), sangramento cerebral, traumatismo cranioencefálico, epilepsia, acidente vascular cerebral e outros.⁽⁶⁾

A patogênese do EPN é pouco compreendida, mas acredita-se que seja consequência de uma descarga simpática maciça secundária a uma lesão da medula oblonga. Essa tempestade simpática leva a vasoconstrição sistêmica, aumento do volume sanguíneo pulmonar, aumento da permeabilidade capilar pulmonar e subsequente acúmulo de líquido no espaço alveolar (edema pulmonar).^(7,8)

O EPN se apresenta dentro de minutos ou horas após uma lesão do SNC. No entanto, foi descrito um início mais rápido ou tardio. Dispneia é o sintoma mais comum. Taquicardia às vezes é observada concomitantemente à síndrome de Takotsubo, que tem um mecanismo semelhante.⁽⁹⁾ O exame físico geralmente revela taquipneia e crepitações basilares.

Os RXT geralmente mostram opacidades alveolares bilaterais e tamanho normal do coração.⁽⁶⁾ O diagnóstico de EPN inclui envolvimento agudo do SNC, relação $Pao_2/FiO_2 < 200$ mmHg, opacidades bilaterais nas imagens torácicas, nenhuma evidência de hipertensão atrial esquerda e ausência de outras causas (infecção, SDRA, aspiração).⁽¹⁰⁾

O manejo do EPN consiste na abordagem da causa neurológica subjacente e na terapia de suporte para o edema pulmonar,⁽⁵⁾ baseada em oxigenoterapia suplementar e VNI (incluindo CPAP). Em casos extremos, intubação com certo nível de PEEP.⁽⁶⁾ O papel dos diuréticos ainda é controverso, não havendo recomendação clara. Embora a maioria dos casos se resolva dentro de 48-72 h, o desenvolvimento de EPN está associado a desfechos de longo prazo ruins.⁽⁶⁾

Este relato de caso destaca o papel do tratamento intratecal com pemetrexede como desencadeador de EPN. Até onde sabemos, esta é a primeira descrição na literatura. Médicos devem estar cientes da importância do diagnóstico precoce e do tratamento adequado.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

FMC, EAF e AKM: concepção, planejamento, desenho do estudo e coleta de dados. EAF, AKM, MAFMF e FMC: rascunho e redação da versão final do manuscrito. FMC, MTC e MAFMF: revisão crítica do manuscrito.

Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Baumann A, Audibert G, McDonnell J, Mertes PM. Neurogenic pulmonary edema. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(4):447-455. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01276.x>
2. Colice GL, Matthay MA, Bass E, Matthay RA. Neurogenic pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130(5):941-948.
3. Simon RP. Neurogenic pulmonary edema. *Neurol Clin*. 1993;11(2):309-323. [https://doi.org/10.1016/S0733-8619\(18\)30155-5](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(18)30155-5)
4. Lo-Cao E, Hall S, Parsell R, Dandie G, Fahlström A. Neurogenic pulmonary edema. *Am J Emerg Med*. 2021;45:678.e3-678.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.11.052>
5. Fan C, Zhao Q, Li L, Shen W, Du Y, Teng C, et al. Efficacy and Safety of Intrathecal Pemetrexed Combined With Dexamethasone for Treating Tyrosine Kinase Inhibitor-Failed Leptomeningeal Metastases From EGFR-Mutant NSCLC-a Prospective, Open-Label, Single-Arm Phase 1/2 Clinical Trial (Unique Identifier: ChiCTR1800016615). *J Thorac Oncol*. 2021;16(8):1359-1368. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.04.018>
6. Finsterer J. Neurological Perspectives of Neurogenic Pulmonary Edema. *Eur Neurol*. 2019;81(1-2):94-102. <https://doi.org/10.1159/000500139>
7. Hall SR, Wang L, Milne B, Ford S, Hong M. Intrathecal lidocaine prevents cardiovascular collapse and neurogenic pulmonary edema in a rat model of acute intracranial hypertension. *Anesth Analg*. 2002;94(4):. <https://doi.org/10.1097/00000539-200204000-00032>
8. Šedý J, Kuneš J, Zicha J. Pathogenetic Mechanisms of Neurogenic Pulmonary Edema. *J Neurotrauma*. 2015;32(15):1135-1145. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3609>
9. Inamasu J, Nakatsukasa M, Mayanagi K, Miyatake S, Sugimoto K, Hayashi T, et al. Subarachnoid hemorrhage complicated with neurogenic pulmonary edema and takotsubo-like cardiomyopathy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(2):49-55. <https://doi.org/10.2176/nmc.52.49>
10. Davison DL, Terek M, Chawla LS. Neurogenic pulmonary edema. *Crit Care*. 2012;16(2):212. <https://doi.org/10.1186/cc11226>



Uma combinação rara: embolia pulmonar trombótica e não trombótica

Felipe Marques da Costa¹, Milena Tenorio Cerezoli¹, Augusto Kreling Medeiros¹

Homem, 40 anos, em tratamento sistêmico para câncer retal distal metastático, com relato de dor torácica leve e falta de ar há duas semanas. Foi submetido a PET/TC como parte da avaliação tumoral de rotina.

A TC revelou múltiplas lesões compatíveis com metástase e falhas de enchimento nas artérias pulmonares bilateralmente. As imagens fundidas de PET/TC revelaram segmentos das falhas de enchimento com absolutamente nenhuma captação de FDG, em contraste com outros com alta avidade por FDG (Figura 1). Isso está de acordo com os conhecimentos atuais da literatura que sugerem que tromboembolos venosos não apresentam hipermetabolismo de FDG. Por outro lado, trombos tumorais geralmente exibem alta captação de

FDG.^(1,2) Com base nisso, a FDG-PET/TC pode ser uma útil ferramenta de diagnóstico por imagem.

O diagnóstico foi de embolia pulmonar trombótica e não trombótica combinada. O paciente recebeu anticoagulação e uma nova linha de tratamento oncológico sistêmico.

A tromboembolia venosa (TEV) é a terceira síndrome cardiovascular aguda mais frequente⁽³⁾ e ocorre em até 10% dos pacientes com câncer.⁽⁴⁾ Os êmbolos tumorais intravasculares pulmonares são vistos em cerca de 25% das autópsias de pacientes com malignidades sólidas, embora o diagnóstico raramente seja feito antes da morte. Como a embolia tumoral e a TEV são difíceis de distinguir, o tratamento deve ser direcionado à doença maligna subjacente e à TEV ao mesmo tempo.⁽⁵⁾

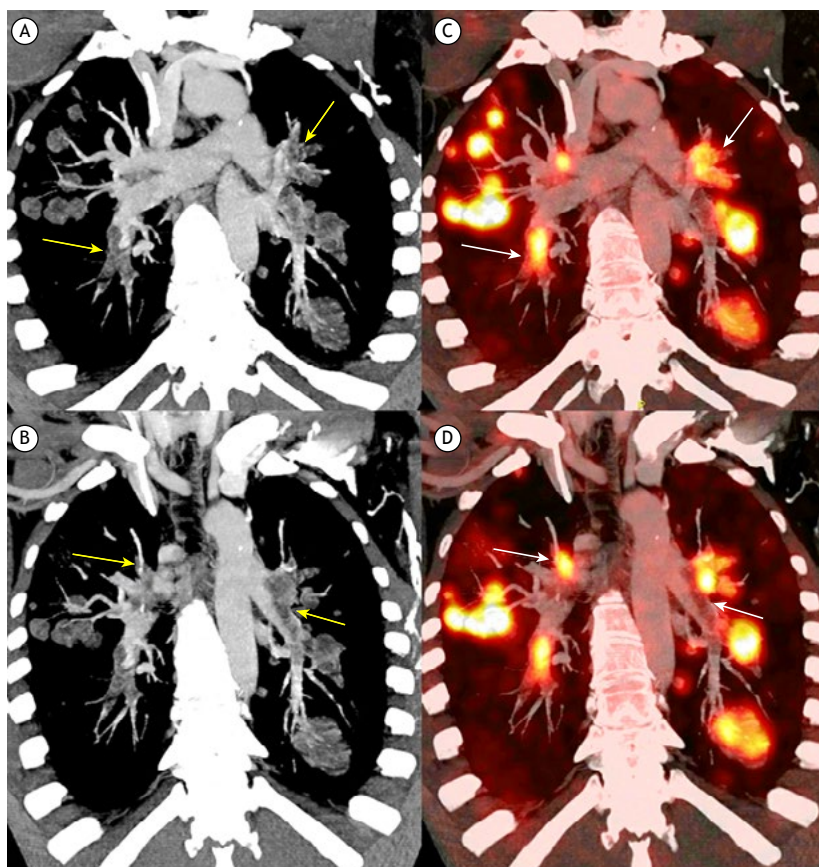


Figura 1. Em A e B, imagens de TC com reformatação coronal oblíqua e técnica de projeção de intensidade máxima (MIP, do inglês *maximum intensity projection*) mostram a extensão das falhas de enchimento intravasculares (setas amarelas). Enquanto as falhas mais extensas e nodulares são facilmente vistas como lesões tumorais, aquelas confinadas ao espaço intravascular são mais difíceis de diferenciar da tromboembolia não tumoral. Em C e D, imagens fundidas de PET/TC coronal oblíqua demonstram a extensão do hipermetabolismo de FDG (setas brancas). As imagens fundidas podem separar as falhas de enchimento que não apresentam avidade por FDG e, portanto, são lesões não tumorais daquelas que apresentam hipermetabolismo significativo indicando embolia tumoral intravascular.

1. Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência, São Paulo (SP) Brasil.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram igualmente para a redação e revisão do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Zhu AH, Hou XY, Tian S, Zhang WF. Diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT versus contrast-enhanced MRI for venous tumour thrombus and venous bland thrombus in renal cell carcinoma. *Sci Rep*. 2022;12(1):587. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04541-9>
2. Davidson T, Goitein O, Avigdor A, Zwas ST, Goshen E. 18F-FDG-PET/CT for the diagnosis of tumor thrombosis. *Isr Med Assoc J*. 2009;11(2):69-73.
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
4. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-1723. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460121>
5. Roberts KE, Hamele-Bena D, Saqi A, Stein CA, Cole RP. Pulmonary tumor embolism: a review of the literature. *Am J Med*. 2003;115(3):228-232. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00305-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00305-X)



O suporte profissional virtual melhora a eficácia da reabilitação pulmonar domiciliar?

Johnnatas Mikael Lopes¹, Achilles de Souza Andrade²,
Bruno da Silva Brito³, Rafael Limeira Cavalcanti⁴

Ao ler o artigo de Şahin et al.⁽¹⁾ (Efeitos de um programa de reabilitação pulmonar domiciliar com e sem *telecoaching* nos desfechos relacionados à saúde em sobreviventes da COVID-19: estudo clínico controlado randomizado) publicado nesta edição do Jornal Brasileiro de Pneumologia, identificamos elementos que poderiam ter explorado melhor os resultados, com grandes implicações clínicas.

Partindo da questão central da pesquisa, os resultados da Tabela 3⁽¹⁾ mostraram que não houve grandes efeitos nos desfechos investigados entre os grupos. No entanto, haveria um efeito exclusivo de tempo, caso em que seria aplicado aos dois grupos indiferentemente, ou haveria um efeito de interação tempo-grupo, caso em que um dos grupos teria um comportamento diferente ao longo do tempo.

Vamos exemplificar: A CVF revela apenas o principal efeito do tempo, quando ambos os grupos aumentaram seu indicador, mas em grande magnitude (d de Cohen $> 0,8$), o que não foi destacado pelos pesquisadores. O mesmo ocorre com o resultado da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; o grupo de estudo tem um $d = 2,30$ e o grupo de controle tem um $d = 2,07$. Isso mostra o grande efeito clínico da reabilitação pulmonar na CVF desses indivíduos.

O resultado da escala modificada do *Medical Research Council* tem uma interação tempo-grupo que precisa ser analisada primeiramente. Observou-se que o grupo de estudo evoluiu melhor ao longo do tempo do que o grupo controle, com magnitude de $d = 4,51$ na análise intragrupo e $d = 2,10$ na análise intergrupos, ou seja, o

telecoaching potencializou clinicamente esse desfecho. Isso também ocorreu com os aspectos sociais ao comparar os grupos estudo e controle ($d = 5,88$ vs. $d = 2,14$), um efeito clínico quase duas vezes maior ($d = 1,83$). A interpretação isolada do η^2 parcial permite apenas medir o poder explicativo do modelo construído e não os efeitos específicos dos fatores que o d de Cohen permite para grupos balanceados.⁽¹⁾

Esses achados interessantes revelam inconsistências identificadas nas medidas dos desvios-padrão dos grupos apresentados na Tabela 3 e na distribuição dos grupos na Figura 2 no estudo de Şahin et al.⁽¹⁾ A Tabela 3⁽¹⁾ mostra que os desvios-padrão dos grupos de estudo e controle foram os mesmos antes e depois da intervenção para quase todos os resultados.

Isso é minimamente estranho para intervenções quando a variabilidade individual segue progressões distintas. Por outro lado, na figura 2,⁽¹⁾ os desfechos distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, pontuação da escala modificada *Medical Research Council* e percepção de dispneia e fadiga revelam variabilidades distintas, o que pode levar à invalidação da aplicação da ANOVA fatorial.⁽²⁾ Sugere-se que os autores explicitem a real variabilidade dos desfechos a fim de se obter valores precisos para as medidas de efeito clínico.

Finalmente, recomendamos uma análise de dados utilizando um modelo misto generalizável a fim de minimizar vieses de independência de resíduos de medidas repetidas e a heterogeneidade de variância que são aparentes nos resultados publicados.⁽³⁾

REFERÊNCIAS

1. Şahin H, Naz İ, Karadeniz G, Süneçli O, Polat G, Ediboğlu O. Effects of a home-based pulmonary rehabilitation program with and without telecoaching on health-related outcomes in COVID-19 survivors: a randomized controlled clinical study. J Bras Pneumol. 2023;49(1):e20220107. https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220107
2. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. Front Psychol. 2013;4:863. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00863
3. Guimarães LSP, Hirakata VN. Use of the Generalized Estimating Equation Model in longitudinal data analysis. Rev HCPA. 2012;32(4):503-11.

1. Departamento de Medicina, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina (PE) Brasil.

2. Departamento de Medicina, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa (PB) Brasil.

3. Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires, Santa Rita (PB) Brasil.

4. Corpo de Saúde, Quadro de Apoio à Saúde, Setor de Fisioterapia, Marinha do Brasil, Natal (RN) Brasil.

Resposta dos Autores

Hulya Sahin¹, İlknur Naz², Ferhan Elmalı³

Agradecemos aos autores o interesse em nosso estudo comparando os efeitos de um programa de reabilitação pulmonar domiciliar com e sem *telecoaching* nos resultados relacionados à saúde em sobreviventes de COVID-19.⁽¹⁾ Agradecemos os valiosos comentários sobre nosso manuscrito e estamos felizes em responder aos seus comentários.

Em primeiro lugar, uma vez que nossas suposições atendem aos modelos lineares gerais, usamos ANOVA de duas vias para medidas repetidas de modelos lineares gerais em nosso estudo. Ao construir o modelo, o configuramos com um desenho fatorial. Portanto, tentamos reduzir ao máximo a heterogeneidade das variâncias.⁽²⁾

Em seguida, gostaríamos de sublinhar que os valores da Tabela 3⁽¹⁾ em nosso estudo são apresentados como erro-padrão da média, não desvio-padrão. Esse mal-entendido pode fazer com que os valores do tamanho do efeito calculados pelos autores sejam confusos para os leitores. Considerando que o erro-padrão da média é calculado com a fórmula (desvio-padrão/ $\sqrt{n}$), eles foram especificados como muito grandes. Portanto, calculamos os valores do tamanho do efeito de Cohen de nossos principais resultados com a fórmula $d = (X1 - X2)/\text{desvio-padrão}$ para ambos os grupos ($ds = d_{\text{estudo}}$; $dc = d_{\text{controle}}$).⁽³⁾ Interpretamos nossos resultados com valores do tamanho do efeito para resumir seu significado clínico.

Após o programa de reabilitação, o tamanho do efeito da mudança de CVF foi moderado no grupo de estudo, mas maior do que no grupo controle ($ds = 0,56$; $dc = 0,48$). Como mencionamos em nosso estudo, o ganho clínico mais importante no grupo estudo foi o escore

de dispneia na vida diária ($ds = 1,30$; $dc = 0,43$). Um grande tamanho de efeito foi obtido na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos em ambos os grupos, sendo relativamente maior no grupo estudo ($ds = 0,90$; $dc = 0,82$). Os escores de dispneia nos esforços e fadiga melhoraram apenas no grupo estudo, e seus tamanhos de efeito foram $d = 0,70$ e $d = 0,64$, respectivamente. Enquanto o tamanho do efeito calculado para nossos resultados em relação aos ganhos de força muscular foi $d > 0,5$ para os músculos deltoide e quadríceps femoral no grupo estudo, o tamanho do efeito obtido para a força muscular do bíceps no grupo controle foi maior do que no grupo de estudo ($d > 0,5$).

O tamanho do efeito da mudança na pontuação do domínio atividade do *Saint George's Respiratory Questionnaire* foi maior no grupo de estudo ($ds = 0,62$; $dc = 0,56$), e o tamanho do efeito da mudança no domínio impacto ($ds = 0,73$; $dc = 0,88$) e do escore total ($ds = 0,84$; $dc = 0,90$) foi maior no grupo controle. O maior tamanho de efeito no *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* no grupo de estudo foi no domínio aspectos sociais ($ds = 1,28$; $dc = 0,46$). Embora tenha havido uma pequena diminuição nos escores de ansiedade e depressão em ambos os grupos, concluiu-se que o tamanho do efeito para esses valores foi $d < 0,50$.

Como resultado, conforme enfatizado em nosso estudo, embora houvesse ganhos diferentes em diferentes variáveis em ambos os grupos, as melhorias na dispneia da vida diária e nos aspectos sociais foram maiores e tiveram um tamanho de efeito maior no grupo estudo do que no grupo controle.

REFERÊNCIAS

1. Sahin H, Naz İ, Karadeniz G, Süneçli O, Polat G, Ediboğlu O. Effects of a home-based pulmonary rehabilitation program with and without telecoaching on health-related outcomes in COVID-19 survivors: a randomized controlled clinical study. *J Bras Pneumol*. 2023;49(1):e20220107. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220107>
2. Park E, Cho M, Ki CS. Correct use of repeated measures analysis of variance. *Korean J Lab Med*. 2009;29(1):1-9. <https://doi.org/10.3343/kjlm.2009.29.1.1>
3. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum Associated; 1988.

1. Dr. Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Pulmonary Rehabilitation Unit, Izmir, Turkey.

2. Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Faculty of Health Sciences, Izmir Katip Celebi University, Izmir, Turkey.

3. Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, Izmir Katip Celebi University, Izmir, Turkey.



O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3756, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br. 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, 57.057-250 - Maceió – AL
(82) 99317-8574
Email: sociedadealagoana.dt@gmail.com
famguima@gmail.com

ASSOCIAÇÃO AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Mário Sergio Monteiro Fonseca
Secretária: Tatiana Minda Herculano Cattebeke
Endereço: Av. Eduardo Ribeiro, nº 520, 12º andar, Sala 1204, Edifício Manaus SH Centro - Centro 69.020-030 - Manaus – AM
(92) 2101-2586, (92) 98120-4400
Email: aapctmanaus@gmail.com
ms-fonseca@uol.com.br

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA - ACAPT

Presidente: Roger Pirath Rodrigues
Secretário: Márcio Andrade Martins
Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 - Saco Grande
CEP: 88.032-005 - Florianópolis – SC
Telefone: (48) 32310314
E-mail: acapti@acapti.org.br
Site: www.acapti.org.br

ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Suzianne Ruth Hosannah de Lima Pinto
Secretária: Soraia Bernardo Monteiro Cardoso
Endereço: Av. Campos Sales, 762 - Tirol 59.020-300 - Natal – RN
Telefone: (84) 99169.9973
E-mail: suzirh@gamil.com | mapct@gmail.com

ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosario da Silva Ramos Costa
Secretário: João Batista de Sá Filho
Endereço: Travessa do Pimenta, 46 - Olho D'Água 65.065-340 - São Luís – MA
CEP: (98) 32486379/21091295 - (98) 999736600
Telefone: (98) 32486379/21091295 - (98) 999736600
E-mail: rrcosta2904@gmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Lúcia Helena Messias Sales
Secretária: Tainã Tavares Brito de Aguiar
Endereço: Travessa Dom Romualdo de Seixas, 1529 - Sala 06 - Umarizal 66050-200 - Belém – PA
CEP: (91) 32222224
Telefone: (91) 32222224
E-mail: spapnt@gmail.com | lhasales@ufpa.br

ASSOCIAÇÃO PARANAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (APPT)

Presidente: Leda Maria Rabelo
Secretário: Orjana Araújo de Freitas
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10º andar Batel 80240-000 - Curitiba – PR
CEP: (41) 3342-8889
Telefone: (41) 3342-8889
E-mail: contato@pneumopr.org.br
Site: www.pneumopr.org.br

ASSOCIAÇÃO PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Adriana Velozo Gonçalves
Secretária: Danielle Cristina Silva Climaco
Endereço: Rua João Eugênio de Lima, 235 - Boa Viagem 51030-360 - Recife – PE
CEP: (81) 988817435
Telefone: (81) 988817435
E-mail: pneumopernambuco@gmail.com
adrianavelozo@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Braulio Dyego Martins Vieira
Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903, Nucleo de Cirurgia Torácica 64001-300 - Teresina – PI
CEP: (86) 32215068 - (86) 999306664
Telefone: (86) 32215068 - (86) 999306664
E-mail: brauliodyego@gmail.com

SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Nathali Mireise Costa Ferreira
Secretária: Milena Zamian Danilow
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6 70.200-003 - Brasília – DF
CEP: (61) 3245-8001
Telefone: (61) 3245-8001
E-mail: sbdt@ambr.org.br

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Ricardo Coelho Reis
Secretário: Ivan Guerra De Araújo Freitas
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota 60.160-230 - Fortaleza – CE
CEP: (85) 3092-0401/3264-9466
Telefone: (85) 3092-0401/3264-9466
E-mail: assessoria@scpt.org.br; amc@amc.med.br
Site: www.scpt.org.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Jorge Luiz Pereira e Silva
Secretário: Fernanda Maciel de Aguiar Baptista
Endereço: ABM - Rua Baependi, 162 Sala 03 - Terreo- Ondina 40.170-070 - Salvador – BA
(71) 33326844
CEP: 40.170-070 - Salvador – BA
Tel/fax: (71) 33326844
E-mail: pneumoba@gmail.com | spba@outlook.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO - SPES

Presidente: Rafael de Castro Martins
Secretária: Karina Tavares Oliveira
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514, Ed. Blue Chip, Praia do Campo 29.055-280 - Vitória – ES
(27) 3345-0564 - (27) 999826598
CEP: 29.055-280 - Vitória – ES
Telefone: (27) 3345-0564 - (27) 999826598
E-mail: rafaelcastromartins@gmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO - SPMT

Presidente: Clovis Botelho
Secretária: Wandoircy Silva Costa
Endereço: Av. Miguel Sutil, n 8000, Edf. Santa Rosa Tower, sala 602 – Vila Mariana 78.040-790 - Cuiabá – MT
(65) 996581548
CEP: 78.040-790 - Cuiabá – MT
Telefone: (65) 996581548
E-mail: clovisbotelho8@gmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Henrique Ferreira de Brito
Secretário: Luiz Armando Pereira Patusco
Endereço: Rua 15 de novembro, 2552, Ed. One Offices, Sala 901 79.020-300 - Campo Grande - MS
(67) 981628382 – (67) 33274110
CEP: 79.020-300 - Campo Grande - MS
Telefone: (67) 981628382 – (67) 33274110
E-mail: especialidades@amms.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Fernanda de Carvalho de Queiroz Mello
Secretário: Ricardo Luiz de Menezes Duarte
Endereço: Largo do Machado, 21, GR. 08, sala 914, Catete 22.221-020 - Rio de Janeiro – RJ
(21) 3852-3677
CEP: 22.221-020 - Rio de Janeiro – RJ
Tel/fax: (21) 3852-3677
E-mail: sotperj@sotperj.com.br
Site: www.sotperj.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Gustavo Chatkin
Vice Presidente: Paulo Roberto Goldenfum
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403 90.610-001 - Porto Alegre – RS
CEP: 90.610-001 - Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3384-2889
E-mail: spters.secretaria@gmail.com
Site: www.spters.org.br

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Karla Cristina de Moraes Arantes Curado
Secretária: Roseliane de Souza Araújo
Endereço: Galeria Pátio 22, Rua 22 nº 69, Sala 17, Setor Oeste 74.120-130 - Goiânia – GO
(62) 3251-1202 / (62) 3214-1010
CEP: 74.120-130 - Goiânia – GO
Telefone: (62) 3251-1202 / (62) 3214-1010
E-mail: sgpt2007@gmail.com | karlacurado1@hotmail.com

SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Marcelo Bicalho de Fuccio
Secretário: Luciana Macedo Guedes
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro 30.130-180 - Belo Horizonte – MG
CEP: 30.130-180 - Belo Horizonte – MG
Tel/fax: (31) 3213-3197
E-mail: 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 58042-040 – João Pessoa – PB
(83) 38863700
CEP: 58042-040 – João Pessoa – PB
Telefone: (83) 38863700
E-mail: enedinapneumo@enedinapneumo.com

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Frederico Leon Arrabal Fernandes
Secretário: Rodrigo Abensur Athanasio
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83 - Vila Clementino 04.044-000 São Paulo – SP
CEP: 04.044-000 São Paulo – SP
Telefone: 0800 17 1618
E-mail: sppt@sppt.org.br
Site: www.sppt.org.br

SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Edson Franco Filho
Secretário: Almiro Alves de Oliveira Sobrinho
Endereço: Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211, Sala 206-Centro Médico - Bairro São José 49.050-370 - Aracaju - SE
(79) 999814482
CEP: 49.050-370 - Aracaju - SE
Telefone: (79) 999814482
E-mail: edac@uol.com.br



HP Hipertensão
Pulmonar



ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A estratificação de risco é a base para a avaliação prognóstica e orientação terapêutica na **Hipertensão Pulmonar**

O aplicativo "Risco na HP" facilita a utilização das estratégias para estratificação de risco na Hipertensão Pulmonar, de acordo com publicações científicas.

ESTRATÉGIAS

Registro Francês



Registro COMPERA



REVEAL 2.0



REVEAL Lite 2



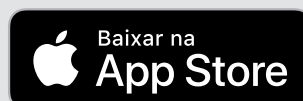
Saiba mais sobre HP | Termo de uso

CONHEÇA O NOVO APLICATIVO DA BAYER!

O aplicativo **Risco na HP** facilita a utilização das estratégias para estratificação de risco do seu paciente, de acordo com as diretrizes do **Registro Francês^{1,2}**, **Registro COMPERA^{3,4}**, **REVEAL 2.0** e **REVEAL Lite 2**

O aplicativo Risco na HP está disponível para download gratuito nas principais lojas de aplicativo.

Google Play e o logo Google Play são marcas da Google LLC e App Store é uma marca da Apple Inc.



O aplicativo Risco na HP foi desenvolvido com base em publicações científicas¹⁻⁶ para realizar uma estimativa na estratificação de risco da Hipertensão Pulmonar.

A responsabilidade pela determinação da conduta terapêutica para cada paciente é do médico e sua equipe. O aplicativo apenas facilita a utilização das estratégias de avaliação de risco. As informações apresentadas pelo aplicativo não devem ser utilizadas isoladamente.

Referências:

1. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2017 Aug 3;50(2):1700889. 2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016 Jan 1;37(1):67-119. 3. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. Eur Respir J. 2017 Aug 3;50(2):1700740. 4. Delcroix M, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. Eur Respir J. 2018 Nov 8;52(5):1800248. 5. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, McGoon MD, Pasta DJ, Selej M, Burger CD, Frantz RP. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. Chest. 2019 Aug;156(2):323-337. 6. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott JV, Zhao CL, Selej M, Elliott CG, Farber HW. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Chest. 2021 Jan;159(1):337-346.

Essa mensagem não deve ser compartilhada por se destinar somente a profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos



EGURINEL[®]
pirfenidona

Chegou: EGURINEL[®] (pirfenidona)

O primeiro similar de pirfenidona do Brasil!

Egurinel[®] (pirfenidona) é bioequivalente ao medicamento referência!¹

Referência: I. Vespasiano CFP, Accennato VAC, Costa F, Riccio MF, Bernasconi G, et al. (2020) Bioequivalence between Two Capsules of Pirfenidona in Healthy Subjects under Fed Condition. J Bioeq Stud 6(1): 101.

EGURINEL[®] (pirfenidona) é apresentado em embalagem contendo 270 cápsulas. **Indicações:** EGURINEL[®] (pirfenidona) está indicado para tratamento de fibrose pulmonar idiopática (FPI). **Posologia:** **Adultos:** Ao iniciar o tratamento, a dose deve ser escalonada em um período de 14 dias até a dose diária recomendada de nove cápsulas por dia, como se segue: **Dias 1 a 7:** uma cápsula, três vezes por dia (801 mg/dia). **Dias 8 a 14:** duas cápsulas, três vezes por dia (1602 mg/dia). **Dias 15 em diante:** três cápsulas, três vezes por dia (2403 mg/dia). A dose diária recomendada de EGURINEL[®] para pacientes com FPI é de três cápsulas de 267 mg três vezes por dia com alimentos até um total de 2403 mg/dia. **Contraindicações:** EGURINEL[®] (pirfenidona) está contraindicado nos casos de hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer um de seus componentes; histórico de angioedema devido ao uso de pirfenidona; insuficiência hepática grave ou doença hepática terminal; insuficiência renal grave (CrCl < 30mL/min) ou doença renal terminal com necessidade de diálise. O uso concomitante de fluoxamina e EGURINEL[®] está contraindicado. **Precauções e Advertências:** **Função Hepática:** lesão hepática induzida por medicamento (DILI) na forma de elevação transitória e clinicamente silenciosa de transaminases tem sido continuamente reportada em pacientes tratados com EGURINEL[®] (pirfenidona). Em casos raros, estas elevações foram associadas com elevação concomitante da bilirrubina e consequências clínicas sérias, incluindo casos isolados com desfecho fatal reportados pós-comercialização. Provas de função hepática (ALT, AST e bilirrubinas) devem ser realizadas antes do início do tratamento com EGURINEL[®] e subsequentemente em intervalos mensais nos 6 primeiros meses e depois a cada 3 meses a partir de então. **Reação de hipersensibilidade e erupção cutânea:** a exposição direta à luz solar (incluindo bronzamento artificial) deve ser evitada ou reduzida durante o tratamento com pirfenidona. Os pacientes devem ser orientados a usar bloqueador solar eficaz diariamente, usar roupas que protejam contra a exposição solar e evitar outros medicamentos que reconhecidamente provoquem fotossensibilidade. Os pacientes devem ser orientados a reportar sintomas de fotossensibilidade ou erupção cutânea ao seu médico. Ajustes de dose ou descontinuação temporária de tratamento podem ser necessários no caso de reação de fotossensibilidade ou erupção. **Tontura:** tonturas têm sido relatadas em pacientes tomando pirfenidona. Portanto, os pacientes devem saber como eles reagem a este medicamento antes de se envolver em atividades que exigem prontidão ou coordenação mentais. Em estudos clínicos, a maioria dos pacientes que apresentaram tontura tinham um único evento, e a maioria dos eventos resolvidos, com uma duração média de 22 dias. Se a tontura não melhorar ou se agravar, pode ser necessário um ajuste da dose ou até mesmo a interrupção de pirfenidona. **Fadiga:** Fadiga tem sido relatada em pacientes tomando pirfenidona. Portanto, os pacientes devem saber como eles reagem a este medicamento antes de se envolver em atividades que exigem prontidão ou coordenação mental. **Perda de peso:** a perda de peso tem sido relatada em pacientes tratados com pirfenidona. Os médicos devem monitorar o peso dos pacientes, e, quando necessário, incentivar o desenvolvimento do consumo de calorias se a perda de peso for considerada de importância clínica. **Distúrbios gastrointestinais:** nos estudos clínicos, os eventos adversos gastrointestinais como náuseas, diarreia, dispepsia, vômitos, doença do refluxo gastroesfágico e dor abdominal foram mais frequentemente relatados pelos pacientes nos grupos de tratamento com pirfenidona do que daqueles que receberam o placebo. **Interações:** EGURINEL[®] é contraindicado para pacientes em uso concomitante de fluoxamina. A coadministração de EGURINEL[®] e ciprofloxacino 750 mg (inibidor moderado e seletivo de CYP1A2) aumentou a exposição a pirfenidona em 81%. Se o uso de ciprofloxacino 750 mg duas vezes por dia não puder ser evitado, a dose de EGURINEL[®] deve ser reduzida para 1602 mg por dia (duas cápsulas, três vezes por dia). EGURINEL[®] deve ser usado com cautela quando o ciprofloxacino for utilizado em dose de 250 mg ou 500 mg, uma ou duas vezes por dia. No caso de indutores moderados de CYP1A2 (p.ex., omeprazol), o uso concomitante pode teoricamente resultar em redução dos níveis plasmáticos de pirfenidona. A coadministração de medicamentos que atuem como indutores potenciais tanto de CYP1A2 quanto de outras isoenzimas CYP envolvidas no metabolismo da pirfenidona (p.ex., rifampicina) pode resultar em redução significativa dos níveis plasmáticos de pirfenidona. Esses medicamentos devem ser evitados sempre que possível. O tabagismo tem o potencial para induzir a produção de enzimas hepáticas e por isso aumenta a depuração e reduz a exposição ao EGURINEL[®]. O uso concomitante de indutores potentes de CYP1A2, incluindo o fumo, deve ser evitado durante a terapia com EGURINEL[®]. **Reações Adversas:** as reações adversas mais comuns, obtidas dos estudos pivô foram: náuseas (36%), erupção cutânea (30,3%), tosse (27,8%), infecção do trato respiratório superior (26,8%) e diarreia (25,8%). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Reg. MS: 1.2214.0114, SAC: 08000 016 6575. Informações adicionais disponíveis aos profissionais de saúde mediante solicitação a ZodiAC Produtos Farmacêuticos S.A. - www.zodiac.com.br - Para informações completas, consultar a instrução de uso do produto. Contraindicação:** EGURINEL[®] (pirfenidona) está contraindicado nos casos de hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer um de seus componentes; histórico de angioedema devido ao uso de pirfenidona; insuficiência hepática grave ou doença hepática terminal; insuficiência renal grave (CrCl < 30mL/min) ou doença renal terminal com necessidade de diálise. O uso concomitante de fluoxamina e EGURINEL[®] está contraindicado. **Interação:** EGURINEL[®] é contraindicado para pacientes em uso concomitante de fluoxamina. A coadministração de EGURINEL[®] e ciprofloxacino 750 mg (inibidor moderado e seletivo de CYP1A2) aumentou a exposição a pirfenidona em 81%. Se o uso de ciprofloxacino 750 mg duas vezes por dia não puder ser evitado, a dose de EGURINEL[®] deve ser reduzida para 1602 mg por dia (duas cápsulas, três vezes por dia). EGURINEL[®] deve ser usado com cautela quando o ciprofloxacino for utilizado em dose de 250 mg ou 500 mg, uma ou duas vezes por dia. No caso de indutores moderados de CYP1A2 (p.ex., omeprazol), o uso concomitante pode teoricamente resultar em redução dos níveis plasmáticos de pirfenidona. A coadministração de medicamentos que atuem como indutores potenciais tanto de CYP1A2 quanto de outras isoenzimas CYP envolvidas no metabolismo da pirfenidona (p.ex., rifampicina) pode resultar em redução significativa dos níveis plasmáticos de pirfenidona. Esses medicamentos devem ser evitados sempre que possível. O tabagismo tem o potencial para induzir a produção de enzimas hepáticas e por isso aumenta a depuração e reduz a exposição ao EGURINEL[®]. O uso concomitante de indutores potentes de CYP1A2, incluindo o fumo, deve ser evitado durante a terapia com EGURINEL[®].

Egurinel[®] é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.



ZODIAC