



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 49, Número 3
maio | junho
2023

Volume 49, Número 3
maio | junho
2023

DESTAQUE

**Perda de resposta a
bloqueadores dos canais
de cálcio na hipertensão
pulmonar**

**Força de preensão
manual para avaliação
de risco de fragilidade
em idosos com asma**

**Síndrome da embolia
gordurosa causando o
padrão de pavimentação
em mosaico na TC**

omnaris® ciclesonida

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

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



Indicado para
crianças acima de
6 anos e adultos

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

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

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

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. 3, maio/junho 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 Neder - Queen's University - Ontario, Canada

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

José Dirceu Ribeiro - Universidade de Campinas, Campinas - SP

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

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

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

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

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

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

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

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

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. 3, maio/junho 2023

EDITORIAL

Terapias antialarminas para a asma: para onde vamos a partir daqui?

Ibrahim Sulaiman, Gail M Gauvreau

APO-vareniclina e citisina poderiam ser soluções para a escassez de vareniclina no Brasil?

Paulo César Rodrigues Pinto Corrêa, José Miguel Chatkin

O programa MECOR: quase três décadas inspirando e aprimorando a pesquisa clínica em Pneumologia no Brasil e em todo o mundo

Juliana Carvalho Ferreira, Marcia M M Pizzichini

Os desafios do tratamento da asma em países de média e baixa renda: o que vem a seguir?

Paulo Márcio Pitrez

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Nódulos vasculares múltiplos

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Perdendo seu medo de utilizar o programa R para análise estatística

Iara Shimizu, Juliana Carvalho Ferreira

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLÓGIA RESPIRATÓRIA

Uso do laboratório de função pulmonar para auxiliar no manejo de doenças: DPOC

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

ARTIGO ORIGINAL

ASMA

Força de preensão manual como ferramenta diagnóstica de risco de fragilidade em pacientes idosos com asma moderada a grave

Ricardo G Figueiredo, Fernando Holguin, Marcia Pizzichini, Gabriela P Pinheiro, Vanessa Arata, Maisa F M Leal, Cinthia V N Santana, Álvaro A Cruz, José Bessa Júnior

COVID-19

Impacto do comprometimento da função pulmonar nos desfechos clínicos em sobreviventes de COVID-19 grave sem doenças respiratórias preexistentes

Igor Gorski Benedetto, Ravena Maya Cardoso da Silva, Guilherme Moreira Hetzel, Gabriel da Silva Viana, Amanda Reis Guimarães, Luciano Folador, Vicente Bohrer Brentano, Tiago Severo Garcia, Sergio Pinto Ribeiro, Paulo de Tarso Roth Dalcin, Marcelo Basso Gazzana, Danilo Cortozi Berton

Papel do teste de se sentar e levantar durante um minuto no diagnóstico de síndrome pós-COVID-19: estudo prospectivo de coorte

Nuno Faria, Tiago Oliveira, Paula Pinto, Vânia Almeida, Raquel Carvalho, Maria José Fernandes, Maria Sucena, Joana Gomes

Desfechos em 90 dias entre pacientes com diagnóstico de COVID-19 em São Paulo (SP): estudo de coorte

Renata Rego Lins Fumis, Eduardo Leite Vieira Costa, Bruno Martins Tomazini, Leandro Utino Taniguchi, Livia do Valle Costa, Christian Valle Morinaga, Marcia Martiniano de Sousa e Sá, Luciano Cesar Pontes de Azevedo, Teresa Cristina Nascimento, Carla Bernardes Ledo, Maura Salaroli de Oliveira, Luiz Francisco Cardoso, Laerte Pastore Junior, José Mauro Vieira Junior



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 49, n. 3, maio/junho 2023

TUBERCULOSE E OUTRAS MICOBACTERIOSES

Padrões geográficos e focos de tuberculose pediátrica: o papel de determinantes socioeconômicos

Sara Dias, Sofia Castro, Ana Isabel Ribeiro, Elias T Krainski, Raquel Duarte

COMUNICAÇÃO BREVE

Perda de resposta a bloqueadores dos canais de cálcio após acompanhamento prolongado em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática

Bruna Piloto, Caio Julio Cesar dos Santos Fernandes, Carlos Jardim, Marcela Castro, Jose Leonidas Alves-Jr, Rogerio Souza

REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

A influência das máscaras N95 e PFF2 sobre variáveis cardiorrespiratórias em indivíduos saudáveis durante o exercício aeróbico: revisão sistemática e meta-análise

Gustavo Lucas da Silva Lima, Thiago Casali Rocha, Gilmar Pereira de Lima da Silva Júnior, Marcelo Tarcísio Martins

ARTIGO DE REVISÃO

Telessaúde e telemedicina no manejo de pacientes adultos após hospitalização por exacerbação da DPOC: revisão de escopo

Lilian Cristina Rezende, Edmar Geraldo Ribeiro, Laura Carvalho Parreiras, Rayssa Assunção Guimarães, Gabriela Maciel dos Reis, Adriana Fernandes Carajá, Túlio Batista Franco, Liliane Patrícia de Souza Mendes, Valéria Maria Augusto, Kênia Lara Silva

CARTAS AO EDITOR

Tendências da mortalidade por tuberculose em crianças e adolescentes no Brasil, 1996-2020: análise de pontos de inflexão

Tyele Goulart Peres, Yasmin Marques Castro, Mariana Lima Corrêa, Leonardo Ramos Emmendorfer, Linjie Zhang

Uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19: atualização de revisão sistemática “viva” e meta-análise

Diane R Batista, Idevaldo Floriano, Antonio Silvinato, Hélio A Bacha, Alexandre Naime Barbosa, Suzana E Tanni, Wanderley M Bernardo

Pequenas amostras, grandes problemas: pneumonia lipoide simulando adenocarcinoma pulmonar

Felipe Marques da Costa, Milena Tenorio Cerezoli, Augusto Kreling Medeiros, Marcos Aurélio Fonseca Magalhães Filho, Suellen Nastri Castro

Pneumonia organizativa de apresentação fulminante em doente com colite ulcerosa sob infliximab e mesalazina: um desafio etiológico!

Lídia Gomes, Maria Alcide Marques, Pedro Gonçalo Ferreira

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA

Síndrome da embolia gordurosa causando o padrão de pavimentação em mosaico na TC

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti



Terapias antialarminas para a asma: para onde vamos a partir daqui?

Ibrahim Sulaiman¹, Gail M Gauvreau²

A asma é um distúrbio inflamatório crônico das vias aéreas caracterizado por obstrução reversível das vias aéreas, inflamação e hiper-responsividade. O controle estável dos sintomas da asma é obtido com o uso de combinações de corticosteroides inalatórios e β_2 -agonistas; no entanto, pacientes com asma grave não respondem bem a essas combinações.⁽¹⁾ Uma melhor compreensão das vias inflamatórias nas vias aéreas de pacientes com asma levou a um tremendo progresso no desenvolvimento de agentes biológicos eficazes que bloqueiam as ações de citocinas T2 (IL-4, IL-5 e IL-13). Embora esses agentes biológicos reduzam as taxas de exacerbação da asma em aproximadamente 50%, eles não são tão eficazes na asma não controlada, especialmente naqueles com fenótipos não eosinofílicos e não alérgicos. Intervenções direcionadas a mediadores *upstream* na cascata inflamatória estão sob avaliação (Tabela 1).

As alarminas são um grupo diversificado de sinais de perigo endógenos e peptídeos (ou proteínas) multifuncionais de defesa do hospedeiro, liberados por células epiteliais no microambiente extracelular após exposição a patógenos e a agressões ambientais e desempenham um papel crítico na imunidade inata, na apresentação de antígenos e na resposta imune adaptativa.⁽³⁾ Entre as várias alarminas expressas constitutivamente, a *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP, linfopoietina estromal tímica), IL-33 e IL-25 são essenciais para o início de respostas inflamatórias T2 nas vias aéreas e têm sido implicadas na biopatologia de condições com inflamação crônica como a asma.⁽⁴⁾ Ter como alvo as alarminas pode ajudar a atender a necessidade médica (não atendida) de inflamação T2 baixa (e inflamação não T2), que constitui aproximadamente 50% da população com asma.⁽²⁾

O desenvolvimento de uma antialarmina eficaz para a terapia da asma requer a consideração de vários fatores, incluindo as vias inflamatórias *downstream*, a molécula alvo (citocina vs. receptor) e a via de administração.

A TSLP está presente em duas isoformas diferentes, sinalizando através de um receptor heterodímero que consiste em TSLPR e IL-7R-alfa. A eficácia comparativa de ter como alvo a isoforma longa vs. a curta de TSLP, ou TSLP vs. TSLPR, é desconhecida. Até o momento, o bloqueio da via TSLP com um anticorpo monoclonal humano (mAb) que se liga à TSLP (tezepelumab, também conhecido como AMG 157) foi aprovado em vários países para o tratamento da asma grave. Apesar das ações potencialmente redundantes de TSLP, IL-33 e IL-25 na condução de respostas imunes T2, o tezepelumab aliado ao tratamento com corticosteroides inalatórios melhorou

com sucesso o VEF₁, reduziu as taxas de exacerbação da asma em quase 70% e diminuiu a inflamação das vias aéreas em pacientes com asma grave, com eficácia demonstrada na asma T2 alta e baixa.⁽⁵⁾ Vários outros medicamentos anti-TSLP e anti-TSLPR estão sendo testados quanto à segurança e eficácia em pacientes com asma (Tabela 1). Embora não tenham sido realizadas comparações diretas de mAb anti-TSLP, dois estudos prova de conceito usando metodologia idêntica examinaram o efeito do mAb tezepelumab administrado sistemicamente (700 mg i.v.) e de fragmento de mAb CSJ 117 inalatório (4 mg uma vez ao dia), em comparação com placebo, em respostas de asma precoce e tardia induzidas por alérgenos, bem como em marcadores de inflamação sistêmica e de vias aéreas, e em fração exalada de óxido nítrico 12 semanas após sua administração; no entanto, apenas o tezepelumab inibiu todos os resultados induzidos por alérgenos 7 semanas após a administração e inibiu consistentemente a resposta da asma precoce e os níveis de eosinófilos circulantes. O início de ação mais rápido por administração i.v. pode ocorrer via supressão sistêmica das células envolvidas na cascata alérgica.

A IL-33 é uma citocina pleiotrópica que interage com o receptor ST2 e a proteína acessória do receptor IL-1 (IL-1RAP) para modular suas atividades. A partir do precursor completo da citocina IL-33, várias isoformas maduras são formadas com eficácia variável, dependendo do local da clivagem proteolítica. Não se sabe se o efeito patogênico da IL-33 é causado pela IL-33 completa e/ou por sua isoforma madura, tornando a IL-33 um alvo desafiador. A mAb IL-33, itepequimab, impactou positivamente o controle da asma e a qualidade de vida relacionada à saúde,⁽⁸⁾ enquanto o tratamento com o mAb IL-33 etokimab não teve efeito na contagem de eosinófilos no sangue ou na exacerbação da asma (NCT03469934). Nenhum estudo adicional com mAb anti-IL-33 foi planejado, provavelmente devido ao pequeno tamanho do efeito relatado nestes primeiros ensaios clínicos. No entanto, o bloqueio do receptor ST2 com astegolimab mostrou resultados mais promissores, reduzindo as taxas de exacerbação da asma e melhorando o VEF₁ e a qualidade de vida relacionada à asma.⁽⁹⁾ Os mAb anti-ST2 podem ser mais eficazes do que os mAb anti-IL-33 devido à ampla expressão de ST2 em células inflamatórias relevantes nas vias aéreas e à prevenção da sinalização por todas as formas de IL-33. No entanto, uma melhor compreensão do bloqueio da via IL-33 para o tratamento da asma exigirá ensaios com tamanhos de amostra maiores. Outras terapias anti-ST2 em investigação para o tratamento da asma incluem o

1. Faculty of Medical Sciences, The University of the West Indies, Cave Hill Campus, Bridgetown, Barbados.

2. Faculty of Health Sciences, McMaster University, Hamilton (ON) Canada.

Tabela 1. Ensaios clínicos direcionados a alarminas como alvo na asma.

#	Número do ensaio clínico	Nome do ensaio	Fase	Gravidade da asma	Desfecho primário	Intervenção (via de administração)	Idade dos participantes, anos
Anti-TSLP/IL-13 bivalente							
1.	NCT05366764		1	Leve a moderada	Incidência de EA e EAT	SAR443765	18 a 60
Anti-TSLP							
2.	NCT05329194 (Recrutando em 23/06/2023)	PASSAGE	4	Asma grave	TEA anual, dias de exacerbação & proporções	Tezepelumabe (s.c.)	12 a 130
3.	NCT05280418 (Recrutando em 23/06/2023)		3	Moderada a grave não controlada	Pré-broncodilatador 129Xe RM, defeito ventilatório %	Tezepelumabe (s.c.)	≥ 18
4.	NCT03927157 (Ativo em 23/06/2023)		3	Asma grave não controlada	TEA anual	Tezepelumabe (s.c.)	18 a 80
5.	NCT05274815 (Ativo em 23/06/2023)	WAYFINDER	3	Asma grave não controlada	Suspensão de CO ou redução para ≤ 5 mg/dia	Tezepelumabe (s.c.)	18 a 80
6.	NCT05398263 (Recrutando em 23/06/2023)	SUNRISE	3	Asma grave não controlada - dependente de CO	Redução da dose basal de CO na manutenção diária	Tezepelumabe (s.c.)	18 a 80
7.	NCT04048343		3	Asma grave não controlada	EA	Tezepelumabe (s.c.)	12 a 80
8.	NCT03406078	SOURCE	3	Asma grave não controlada - dependente de CO	Redução categorizada da dose basal de CO na manutenção diária	Tezepelumabe (s.c.)	18 a 80
9.	NCT03706079	DESTINATION	3	Asma grave não controlada	EA ajustados a exposição e EA grave	Tezepelumabe (s.c.)	13 a 81
10.	NCT05740748 (Ativo em 23/06/2023)		2	Asma alérgica leve	Metacolina PD20	Tezepelumabe (s.c.)	18 a 65
11.	NCT05774340 (Ativo em 23/06/2023)		2	Moderada a grave	TEA anual	CM326 (s.c.)	18 a 75
12.	NCT05593250 (Recrutando em 23/06/2023)		2	Asma grave não controlada	TEA anual	SHR-1905 (s.c.)	18 a 75
13.	NCT02054130	PATHWAY	2	Asma grave não controlada	TEA anual	Tezepelumabe tcc MEDI9929 (s.c.)	18 a 75
14.	NCT04410523 (Encerrado: decisão do patrocinador)		2	Asma grave não controlada	Alteração na FEV ₁ basal	Ecleralimabe tcc CSJ117 (inh)	18 a 75
15.	NCT02698501	UPSTREAM	2	Asma não controlada	Alteração no manitol PD15 basal	Tezepelumabe tcc AMG 157 (i.v.)	18 a 75

Continua...▶

Tabela 1. Ensaios clínicos direcionados a alarminas como alvo na asma. (Continuação...)

#	Número do ensaio clínico	Nome do ensaio	Fase	Gravidade da asma	Desfecho primário	Intervenção (via de administração)	Idade dos participantes, anos
16.	NCT01405963	(Encerrado: atingiu o objetivo definido sem preocupação com a segurança)	1	Asma alérgica leve	Alteração induzida por alérgenos no VEF ₁	Tezepelumabe tcc AMG 157 (i.v.)	18 a 60
17.	NCT03138811		1	Asma alérgica leve	Alteração induzida por alérgenos no VEF ₁	Ecleralimabe tcc CSJ 117 (inh)	18 a 60
18.	NCT05110976 (Recrutando em 23/06/2023)		1	Pacientes asmáticos usando doses médias ou altas de CI/LABA	EA e farmacocinética	AZD8630 (in)	18 a 75
19.	NCT05171348		1	Voluntários saudáveis	Incidência de AEs	CM326 (s.c.)	18 a 65
20.	NCT04673630		1	Leve/moderada/grave	Farmacocinética	Tezepelumabe (s.c.)	05 a 11
21.	NCT02512900	TRAILHEAD	1	Leve a moderada	Farmacocinética	Tezepelumabe tcc MEDI9929 (s.c.)	12 a 17
22.	NCT04842201		1	Voluntários saudáveis	Número e gravidade de AE	CM326 (s.c.)	18 a 65
Receptor anti-TSLP							
23.	NCT05448651 (Ativo em 23/06/2023)		1	Asma leve	EA e EA grave	UPB-101 (s.c.)	18 a 60
Anti-IL-33							
24.	NCT03387852		2	Moderada a grave	Perda do controle da asma	Itepekimabe tcc SAR440340 (s.c.)	18 a 70
25.	NCT03469934		2	Asma eosinofílica grave	Segurança e alteração na contagem de eosinófilos no sangue	Etokimabe tcc ANB020 (s.c.)	18 a 65
Anti-ST2							
26.	NCT04570657	FRONTIER-3	2	Moderada a grave	FEV ₁ basal	Tozorakimabe tcc MEDI-3506	18 a 65
27.	NCT02918019		2	Asma grave não controlada	Redução na TEA	Astegolimabe tcc MSTT1041A (s.c.)	18 a 75
28.	NCT03207243 (Encerrado: alta screen failure rate e baixa inscrição)		2	Moderada a grave	Perda do controle da asma	Melrilimabe tcc GSK3772847 (i.v.)	≥ 18
Anti-IL-25							
29.	NCT01199289		2	Moderada a grave	Alteração no escore QCA ACQ do basal	AMG 827 tcc brodalumabe (s.c.)	18 a 65

TSLP: linfopoietina estromal tecidual, EA: eventos adversos do tratamento; tcc: também conhecido como; TEA: taxa de exacerbação da asma, CO: corticosteroide oral; CI: corticosteroide inalatório, LABA: β₂-agonista de duração prolongada; In: inalatório; e QCA: Questionário de Controle da Asma.

tozorakimabe (MEDI3506), um potente inibidor das formas reduzidas e oxidadas da IL-33, atuando pelas vias ST2 e não ST2.⁽¹⁰⁾

Apesar de fortes evidências mostrando a regulação positiva de IL-25 e IL-17RA e de subunidades do receptor B na asma, bem como o papel da sinalização de IL-25 no desenvolvimento de características cardinais da asma,⁽²⁾ o único ensaio clínico direcionado a essa via usando brodalumabe para bloquear IL-17RA não apresentou melhora no resultado primário (FEV₁).⁽¹¹⁾ Embora seja possível que o papel de IL-25 na biopatologia da asma humana possa não ser tão crucial quanto o de IL-33 e TSLP, não se pode confirmar sem primeiro investigar os efeitos do bloqueio de IL-17RB ou de IL-25 em ensaios clínicos.

A esperada maior eficácia de terapias antialarminas em comparação a agentes biológicos direcionados a citocinas inflamatórias *downstream* é baseada na ideia de que a regulação da sinalização de alarminas também afeta amplamente várias vias inflamatórias *downstream* relevantes. Em corroboração, a terapia dupla com o mAb

anti-IL-33 itepequimabe mais dupilumabe (inibindo a IL-13 *downstream*) não encontrou resultado superior da terapia combinada.⁽⁸⁾ Diferentemente, no entanto, um estudo de uma molécula bifuncional NANOBODY (SAR443765) tendo como alvo TSLP e IL-13 relatou uma maior redução da fração exalada de óxido nítrico e de níveis de biomarcadores T2 quando comparada a TSLP monovalente ou a mAb IL-13 (NCT05366764). Se a combinação da terapia antialarminas com o bloqueio de vias *downstream* como a de IL-13 é uma abordagem mais eficaz ou não, é necessária uma melhor compreensão da biopatologia da asma e dos endotipos da doença.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

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

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Braido F. Failure in asthma control: reasons and consequences. *Scientifica* (Cairo). 2013;2013:549252. <https://doi.org/10.1155/2013/549252>
2. Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, Menzies-Gow AN, Bel EH. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *Eur Respir J*. 2020;56(5):2000260. <https://doi.org/10.1183/13993003.00260-2020>
3. Di Salvo E, Di Gioacchino M, Tonacci A, Casciaro M, Gangemi S. Alarmins, COVID-19 and comorbidities. *Ann Med*. 2021;53(1):777-785. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1921252>
4. Calderon AA, Dimond C, Choy DF, Pappu R, Grimbaldston MA, Mohan D, et al. Targeting interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin pathways for novel pulmonary therapeutics in asthma and COPD [published correction appears in *Eur Respir Rev*. 2023 Apr 5;32(168)]. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167):220144. <https://doi.org/10.1183/16000617.0144-2022>
5. Menzies-Gow A, Ponnarambil S, Downie J, Bowen K, Hellqvist Å, Colice G. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res*. 2020;21(1):279. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01541-7>
6. Gauvreau GM, Hohlfeld JM, FitzGerald JM, Boulet LP, Cockcroft DW, Davis BE, et al. Inhaled anti-TSLP antibody fragment, eculizumab, blocks responses to allergen in mild asthma. *Eur Respir J*. 2023;61(3):2201193. <https://doi.org/10.1183/13993003.01193-2022>
7. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2102-2110. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402895>
8. Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, Israel E, Rabe KF, Ford LB, et al. Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2021;385(18):1656-1668. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024257>
9. Kelsen SG, Agache IO, Soong W, Israel E, Chupp GL, Cheung DS, et al. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):790-798. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.044>
10. England E, Rees DG, Scott IC, Carmen S, Chan DTY, Chaillan Huntington CE, et al. Tozorakimab (MEDI3506): an anti-IL-33 antibody that inhibits IL-33 signalling via ST2 and RAGE/EGFR to reduce inflammation and epithelial dysfunction. *Sci Rep*. 2023;13(1):9825. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36642-y>
11. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(11):1294-1302. <https://doi.org/10.1164/rccm.201212-2318OC>



APO-vareniclina e citisina poderiam ser soluções para a escassez de vareniclina no Brasil?

Paulo César Rodrigues Pinto Corrêa¹, José Miguel Chatkin²

A presença de N-nitrosaminas em produtos farmacêuticos ganhou notoriedade em 2018, quando as agências reguladoras *European Medicine Agency* e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) tomaram conhecimento da presença de N-nitrosodimetilamina em antagonistas de receptores de angiotensina II (conhecidos como pertencentes à classe das “sartanas”).⁽¹⁾ Depois disso, houve um recolhimento concomitante dessas drogas nos Estados Unidos, países europeus, Austrália e Nova Zelândia.

Em 9 de junho de 2021, a Pfizer Brasil anunciou que seu tartarato de vareniclina, comercializado no Brasil como Champix®, em todas as suas formas, seria retirado do mercado temporariamente.⁽²⁾ Nenhuma menção a a presença de nitrosamina foi feita. Em 16 de julho de 2021, a Pfizer USA emitiu um recall voluntário de doze lotes de vareniclina distribuídos nos Estados Unidos e Porto Rico entre junho de 2019 e junho de 2021 devido à presença de uma nitrosamina.⁽³⁾ Nos meses seguintes, tanto a Pfizer EUA quanto a Pfizer Europa recolheram voluntariamente outros lotes de vareniclina, também devido a quantidades elevadas de N-nitroso-vareniclina (NNV), e subsequentemente anunciaram a interrupção da produção e distribuição da droga globalmente.⁽⁴⁾

Houve uma redução significativa do uso de vareniclina pela limitação da entrega do medicamento nas farmácias e sua consequente retirada de todo o mercado mundial. Segundo Lang et al.,⁽⁵⁾ durante o período de restrição nos EUA (entre janeiro de 2021 e junho de 2022), não se detectou aumento na prescrição/consumo de qualquer forma de terapia de reposição de nicotina (TRN) ou de bupropiona de liberação prolongada. Os autores enfatizaram que um número considerável de fumantes provavelmente teriam desistido do tratamento de cessação do tabagismo. Aquele estudo não considerou o consumo dos referidos medicamentos sem prescrição médica (compras de TRN de venda livre), uma vez que o estudo se limitou apenas àqueles medicamentos com seguro comercial.⁽⁵⁾

Em agosto de 2021, a FDA divulgou sua análise laboratorial de produtos de vareniclina disponíveis nos EUA, informando níveis de NNV acima do limite de ingestão aceitável pela FDA em algumas amostras.⁽⁶⁾ No mesmo documento, a Agência descreveu os métodos analíticos a serem utilizados em testes de laboratórios.⁽⁶⁾ Poucos meses depois, em novembro de 2021, a FDA publicou uma atualização sobre as estratégias de mitigação de risco, incentivando os fabricantes a explorar abordagens para atenuar ou prevenir a formação de impurezas.⁽⁷⁾ Após a detecção de NNV, diferentes abordagens para controlar as

impurezas poderiam ter sido utilizadas. Limites baseados em segurança, como exposição diária permitida, ingestão aceitável, limiar de referência toxicológica e limites de exposição menor que a vida toda eram possibilidades.⁽⁸⁾

Os cientistas da FDA afirmaram que a NNV pode aumentar o risco de câncer se a exposição estiver acima do limite aceitável de ingestão e durante um período prolongado.⁽⁶⁾ No entanto, não é esperado que uma pessoa que tome um medicamento contendo NNV no limite de ingestão aceitável ou abaixo dele todos os dias durante 70 anos tenha um risco aumentado de câncer. A FDA concluiu que consumir até 37 ng de NNV/dia, o limite de ingestão aceitável, era razoavelmente seguro para humanos.⁽⁶⁾ A Agência também avaliou o risco de exposição a NNV em níveis de até 185 ng por dia e encontrou um risco adicional de câncer mínimo quando comparado com uma vida inteira de exposição ao NNV.⁽⁶⁾

Essas movimentações e constatações de agências internacionais repercutiram na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e na Pfizer Brasil, fabricante internacional desse medicamento.

Em 6 de julho de 2021, a ANVISA emitiu o Guia 50 versão 1 para ajudar os “patrocinadores de vareniclina” a investigar mais profundamente e lidar com a questão da contaminação de vareniclina com impurezas de nitrosaminas. Posteriormente, a ANVISA lançou uma consulta pública sobre o assunto para avaliar os riscos do uso do medicamento e como controlar as nitrosaminas potencialmente cancerígenas para uso humano.⁽⁹⁾ Em 4 de maio de 2022, a ANVISA lançou a segunda versão do Guia 50/2022⁽¹⁰⁾ e publicou a Resolução da Diretoria Colegiada n. 677/2022 sobre o controle de nitrosaminas em limites de ingestão aceitáveis.⁽¹¹⁾ A nova versão do guia entrou em vigor imediatamente e a Resolução estabeleceu que as empresas farmacêuticas deveriam desenvolver uma matriz de risco definindo claramente a sequência de avaliação dos produtos em seu portfólio, contemplando as categorias de risco como “muito alto”, “alto”, “médio”, “baixo” e “muito baixo”.⁽¹¹⁾

As empresas farmacêuticas deveriam cumprir os requisitos estabelecidos nessa Resolução para a avaliação de risco de produtos classificados como de risco “muito alto” até 1º de março de 2023: esse foi o prazo final para a Pfizer Brasil e seu medicamento vareniclina. Uma revisão sobre o desenvolvimento dos métodos analíticos para a determinação de impurezas de nitrosamina e N-nitroso em produtos farmacêuticos foi publicada recentemente.⁽¹²⁾

O cenário de cessação do tabagismo no Brasil já é preocupante há algum tempo. Além da contínua escassez

1. Departamento de Clínicas Pediátricas e do Adulto (DECPA), Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto (MG) Brasil.

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

de vareniclina desde 2020,⁽¹³⁾ há escassez de TRN em todas as suas formas em vários estabelecimentos do Sistema Único de Saúde (SUS). Infelizmente, ainda não há datas de reabastecimento. Até onde sabemos, o Ministério da Saúde brasileiro ainda não cogitou a importação de APO-vareniclina, o produto genérico de tartarato de vareniclina aprovado por agências internacionais como um genérico equivalente aos comprimidos de Champix®.

Uma alternativa à vareniclina da Pfizer são os comprimidos de tartarato de vareniclina genéricos produzidos pela *PAR Pharmaceutical* (Woodcliff Lake, NJ, EUA), já aprovados pela FDA.⁽⁶⁾ Além disso, há também os comprimidos de APO-vareniclina® (Apotex Corp, Toronto, Canadá), que estão disponíveis na América do Norte e na Austrália. Ambos os produtos genéricos contêm níveis de impureza NNV abaixo da ingestão aceitável e poderiam/deveriam ser importados para permitir que os fumantes brasileiros sejam motivados a abandonar o vício com mais facilidade.

Outra possibilidade seria a citisina, um alcaloide que se liga com alta afinidade aos receptores nicotínicos de acetilcolina alfa4-beta2, o mesmo mecanismo de ação da vareniclina. A citisina tem sido utilizada em vários países da Europa Oriental desde a década de 1960 como uma alternativa de baixo custo na cessação do tabagismo. Agora está disponível sem necessidade de receita como uma droga útil para parar de fumar em 18 países europeus, incluindo Itália, Polônia e Portugal.⁽¹⁴⁾

Em 2014, Walker et al.⁽¹⁵⁾ relataram que, quando combinada com apoio comportamental breve, a citisina foi superior à TRN em ajudar os fumantes a parar de fumar, mas foi associada a uma maior frequência de eventos adversos autorrelatados. Os eventos adversos mais comuns foram sintomas gastrointestinais, incluindo inchaço abdominal, gastrite e constipação. Mais recentemente, Walker et al.⁽¹⁴⁾ realizaram outro estudo para determinar se a citisina era pelo menos tão eficaz quanto à vareniclina no apoio à abstinência tabágica por ≥ 6 meses em populações indígenas da Nova Zelândia. Os fumantes receberam uma prescrição de 12 semanas de citisina ou vareniclina, além de apoio comportamental de cessação de baixa intensidade do médico prescritor e de serviços comunitários para parar de fumar ou de um assistente de pesquisa. As taxas de abstinência continuada por 6 meses após a data de cessação foram de 12,1% em usuários de citisina vs. 7,9% em usuários de vareniclina (diferença de risco, 4,29%; risco relativo = 1,55).⁽¹⁵⁾ No acompanhamento de 12 meses do último estudo, a taxa de cessação do tabagismo foi de 32,1% no braço de intervenção e de 7,3% no braço de controle.⁽¹⁴⁾ A OR ajustada para abstinência continuada foi de 7,2 (IC95%: 4,6-11,2).⁽¹⁴⁾ Eventos adversos autorrelatados ao longo de 6 meses ocorreram significativamente com mais frequência no grupo vareniclina (vareniclina: 509 eventos em 138 participantes vs. citisina: 313 eventos em 111 participantes), com razão de taxa de incidência de 0,56. Os eventos adversos comuns foram náusea, dor de cabeça e dificuldade para dormir. Os autores

concluíram que a citisina, um medicamento de custo muito baixo, é segura e pelo menos tão eficaz quanto à vareniclina no apoio à cessação do tabagismo.⁽¹⁴⁾

Courtney et al.⁽¹⁶⁾ não conseguiram demonstrar a não inferioridade da citisina em relação à vareniclina na cessação do tabagismo. Deve-se considerar, no entanto, que os autores adotaram o esquema de tratamento padrão de 25 dias para citisina, que estabeleceu como data de cessação o 5º dia após o início da medicação. Ao final do primeiro mês (momento em que o tratamento com citisina foi encerrado), a abstinência autorrelatada na semana anterior foi de 42,5% e de 32,3% com o uso de citisina e vareniclina, respectivamente.⁽¹⁶⁾ Outro ponto importante a respeito desse ensaio clínico foi que o apoio comportamental foi quase nulo: os participantes foram apenas encaminhados para receber auxílio para parar de fumar por telefone.⁽¹⁶⁾ Assim, valeria a pena testar um período de tratamento mais longo com citisina e com apoio comportamental apropriado em estudos futuros.

Houve algum investimento privado em pesquisa sobre a citisina após a comercialização e a obtenção de patente dos sais succinato de citisina⁽¹⁶⁾ e mesilato de citisina⁽¹⁷⁾ como novos medicamentos. Um regime de dosagem simplificado de citisina (1,5 mg e 3 mg três vezes ao dia) com dois esquemas de administração (titulação comercial vs. simplificada três vezes ao dia) dentro de um período de tratamento de 25 dias foi testado em um ensaio de fase 2b multicêntrico, duplo-cego, randomizado e placebo-controlado realizado nos EUA.⁽¹⁸⁾ Os pacientes receberam 12 sessões de apoio comportamental por um membro qualificado da equipe, além de literatura de apoio e recursos on-line. A dose/esquema de 3 mg três vezes ao dia (sem titulação)⁽¹⁸⁾ foi selecionada para avaliação adicional em um programa de fase 3 que foi projetado para avaliar a eficácia e segurança da dose de 3 mg três vezes ao dia quando comparada com placebo, assim como esquemas de tratamento mais longos (como sugerido por Courtney et al.⁽¹⁶⁾) para reduzir possíveis recaídas. Ambos os estudos foram concluídos; a data de conclusão do segundo estudo foi em 21 de março de 2023.⁽¹⁹⁾ Seus resultados ainda não foram publicados. *Achieve Life Sciences* pretende desenvolver e comercializar a citisina (também conhecida como citisinilina) nos EUA e, posteriormente, atingir outros mercados, como Europa Ocidental, Japão e América Latina.⁽²⁰⁾

Houve algumas interações entre as agências reguladoras e a indústria para abordar como a NNV deve ser controlada, mas a FDA ainda não mudou sua orientação de atualização de 2020. Um banco de dados de "nitritos em excipientes" foi desenvolvido pela indústria para facilitar a avaliação de risco de medicamentos,^(21,22) mas ainda há lacunas no conhecimento sobre novas nitrosaminas e mais pesquisas são necessárias para abordar as impurezas de nitrosaminas. Livrar-se da NNV é uma tarefa hercúlea: vários fatores estão envolvidos, incluindo a estrutura química da vareniclina, processos de fabricação, armazenamento e/ou condições de embalagem.

A vareniclina da Pfizer, o medicamento mais eficaz para a cessação do tabagismo, está indisponível no Brasil desde 2020 e não estará disponível em um futuro próximo (se é que algum dia estará novamente). No entanto, existem produtos genéricos de tartarato de vareniclina no mercado global que estão disponíveis há algum tempo em muitos países. A Lei nº 12.401 criou a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, definindo os critérios e prazos para incorporação de tecnologias no SUS.⁽²³⁾ A comissão é responsável por assessorar o Ministério da Saúde do Brasil sobre a incorporação ou desinvestimento de tecnologias

em saúde no SUS e no desenvolvimento de diretrizes clínicas.⁽²³⁾ É chegado o momento de a Comissão iniciar o processo de incorporação da APO-vareniclina no SUS.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Os autores contribuíram de forma equânime na realização deste trabalho.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Aglio TC, Diniz V, Matos MFAV, Rosa PPC, Rath S. N-Nitrosaminas em medicamentos: um problema atual, uma realidade antiga. *Quim Nova*. 2022;45(8):959-976. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170894>
2. Pfizer Brasil [homepage on the Internet]. São Paulo: Pfizer; c2023 [updated 2021 June 9; cited 2023 May 1]. Comunicado Champix® (tartarato de vareniclina). Available from: <https://www.pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias/informacoes-comerciais/comunicado-champix-tartarato-de-vareniclina>
3. Pfizer [homepage on the Internet]. New York City: Pfizer; c2023 [updated 2021 Jul 16; cited 2023 May 1]. Pfizer Issues A Voluntary Nationwide Recall for Twelve Lots of CHANTIX® (varenicline) Tablets Due to N-Nitroso Varenicline Content. Available from: https://cdn.pfizer.com/pfizercom/2021-09/Press-Release-Chantix_Press_Release_July_16.pdf?NYA8sPPy_oQjkm.cis2p9gy1_pn80H7
4. Pfizer [homepage on the Internet]. New York City: Pfizer; c2023 [updated 2021 Jul 16; cited 2023 May 1]. Pfizer Expands Voluntary Nationwide Recall to include All Lots of CHANTIX® (varenicline) Tablets Due to N-Nitroso Varenicline Content. Available from: <https://cdn.pfizer.com/pfizercom/2021-09/Press-Release-Chantix-All-Lots-16SEP21.pdf?JTi.179qjytJBu2MVYPYt.dWuN8ic5Vx>
5. Lang AE, Patel U, Fitzpatrick J, Lee T, McFarland M, Good CB. Association of the Chantix Recall With US Prescribing of Varenicline and Other Medications for Nicotine Dependence. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e2254655. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.54655>
6. US Food & Drug Administration (FDA) [homepage on the Internet]. Silver Spring, MD: FDA; c2023 [updated 2021 Aug 23; cited 2023 May 1]. Laboratory analysis of varenicline products. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/laboratory-analysis-varenicline-products>
7. US Food & Drug Administration (FDA) [homepage on the Internet]. Silver Spring, MD: FDA; c2023 [updated 2021 Nov 18; cited 2023 May 1]. Updates on possible mitigation strategies to reduce the risk of nitrosamine drug substance-related impurities in drug products. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/updates-possible-mitigation-strategies-reduce-risk-nitrosamine-drug-substance-related-impurities>
8. Elder DP, Johnson GE, Snodin DJ. Tolerability of risk: A commentary on the nitrosamine contamination issue. *J Pharm Sci*. 2021;110(6):2311-2328. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.02.028>
9. gov.br. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: gov.br; [cited 2023 May 1]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta Pública no 1050 de 31/05/2021. Available from: <https://www.gov.br/pt-br/consultas-publicas-govbr/anvisa-consulta-publica-no-1050-de-31-05-2021>
10. gov.br. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [homepage on the Internet]. Brasília: ANVISA; c2023 [cited 2023 May 1]. Guia Sobre o Controle de Nitrosaminas Em Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos; 2022. Available from: <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/713856?lang=pt-BR>
11. gov.br. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [homepage on the Internet]. Brasília: ANVISA; c2023 [updated 2022 May 5; cited 2023 May 1]. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 677, DE 28 DE ABRIL DE 2022. Available from: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6279847/RDC_677_2022_.pdf/39723d56-7fd4-4f1a-af2d-218358d67540
12. Wichitnithad W, Nantaphol S, Noppakhunsomboon K, Thitikornpong W, Rojsitthisak P. Current status and prospects of development of analytical methods for determining nitrosamine and N-nitroso impurities in pharmaceuticals. *Talanta*. 2023;254:124102. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.124102>
13. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) [homepage on the Internet]. Brasília: SBPT; c2023 [updated 2020 Sep 17; cited 2023 May 1]. SBPT e SBC buscam o reabastecimento da vareniclina no Brasil. Available from: <https://sbpt.org.br/porta/abastecimento-vareniclina-2020/>
14. Walker N, Smith B, Barnes J, Verbiest M, Parag V, Pokhrel S, et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2021;116(10):2847-2858. [doi:10.1111/add.15489](https://doi.org/10.1111/add.15489) <https://doi.org/10.1111/add.15489>
15. Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2014;371(25):2353-2362. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407764>
16. Courtney RJ, McRobbie H, Tutka P, Weaver NA, Petrie D, Mendelsohn CP, et al. Effect of Cytisine vs Varenicline on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(1):56-64. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7621>
17. Achieve Life Sciences Announces Patent Granted by USPTO for New Cytisinicline Formulation. *Wall Street Journal*. 2022 Dece 21 2022.
18. Nides M, Rigotti NA, Benowitz N, Clarke A, Jacobs C. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 2b Trial of Cytisinicline in Adult Smokers (The ORCA-1 Trial). *Nicotine Tob Res*. 2021;23(10):1656-1663. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab073>
19. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: National Institutes of Health [updated 2023 Apr 4; cited 2023 May 1]. A Second Study of Cytisinicline for Smoking Cessation in Adult Smokers (ORCA-3). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05206370?term=A+Second+Study+of+Cytisinicline+for+Smoking+Cessation+in+Adult+Smokers+%28ORCA-3%29&draw=2&rank=1>
20. Achieve Life Sciences [homepage on the Internet]. Bothell (WA): Achieve Life Sciences, Inc; c2023 [cited 2023 May 1]. Form 10-K. Annual Report Pursuant to Section 13 or 15 (d) of the Securities Exchange Act of 1934 for the Fiscal Year Ended December 31, 2022. Available from: <https://ir.achievelifesciences.com/sec-filings/annual-reports/content/0001564590-23-003800/0001564590-23-003800.pdf>
21. Boetzel R, Schlingemann J, Hickert S, Korn C, Kocks G, Luck B, et al. A Nitrite Excipient Database: A Useful Tool to Support N-Nitrosamine Risk Assessments for Drug Products. *J Pharm Sci*. 2023;112(6):1615-1624. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.04.016>
22. Lhasa Limited [homepage on the Internet]. Leeds: Lhasa Limited; c2023 [cited 2023 May 1]. Nitrites in Excipients. Available from: <https://www.lhasalimited.org/?s=Nitrites+in+Excipients>
23. The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) [homepage on the Internet]. Edmont, Canada: INAHTA; c2023 [cited 2023 May 1]. Conitec-National Committee for Technology Incorporation. Available from: <https://www.inahta.org/members/conitec/>



O programa MECOR: quase três décadas inspirando e aprimorando a pesquisa clínica em Pneumologia no Brasil e em todo o mundo

Juliana Carvalho Ferreira^{1,2}, Marcia M M Pizzichini^{1,3}

Médicos e outros profissionais de saúde podem desempenhar vários papéis profissionais. Além de nosso papel principal como clínicos, muitos de nós também desempenhamos papéis como pesquisadores e/ou educadores. Esses papéis há muito fazem parte da prática da Medicina e são contemplados no Juramento de Hipócrates, que inclui o dever de compartilhar o conhecimento científico e ensinar a próxima geração de médicos.⁽¹⁾ No entanto, nossa formação na faculdade de medicina e residência concentra-se sobretudo nas habilidades clínicas, enquanto as habilidades necessárias para delinear e realizar pesquisas ou para ensinar residentes e estudantes de medicina geralmente são aprendidas ao longo do caminho, por imitação, levando a um desempenho abaixo do ideal e contribuindo para burnout e baixa autoconfiança.⁽²⁾

No Brasil, a pesquisa clínica é realizada principalmente por pesquisadores com título de doutor ou mestre em Ciências e por alunos de pós-graduação matriculados em programas de doutorado e mestrado. Esses programas duram de três a quatro anos, exigem dedicação em tempo integral, são distribuídos de forma desigual pelo país,⁽³⁾ e as bolsas são escassas e pouco atrativas financeiramente. Como resultado, muitos médicos que desejam realizar pesquisas podem se desestimular a fazê-lo em virtude da formação insuficiente, havendo a necessidade de fortalecer a capacitação em pesquisa no país.^(4,5)

Nesse cenário, o programa *Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research* (MECOR, Métodos em Pesquisa Epidemiológica, Clínica e Operacional) da *American Thoracic Society* (ATS) oferece a oportunidade de se aprender metodologia de pesquisa com uma abordagem prática, oferecendo um curso anual, durante o qual alunos de toda a América Latina passam uma semana imersiva aprendendo a realizar pesquisas por meio do delineamento, análise e interpretação dos resultados de seus próprios projetos de pesquisa. O programa MECOR é destinado a clínicos, pesquisadores, acadêmicos e profissionais de saúde pública criado pela ATS com o objetivo de fortalecer a capacitação e liderança em pesquisa epidemiológica, clínica e operacional relacionada a doenças respiratórias, medicina intensiva e medicina do sono em países de baixa e média renda.

Desde o início do programa na América Latina em 1994, seu escopo cresceu tremendamente. Hoje, o alcance

do programa é verdadeiramente global, com cursos oferecidos em sete regiões/países em todo o mundo anualmente, hoje com mais de 1.800 graduados. Na América Latina, ele agora é financiado conjuntamente pela ATS, a *Asociación Latinoamericana de Tórax* (ALAT) e a sociedade de Pneumologia do país sede onde se realiza o encontro anual, incluindo a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Ao final de 2021, 621 alunos brasileiros já haviam participado dos cursos MECOR, representando aproximadamente 35% dos alunos da América Latina.⁽⁶⁾

Um dos muitos pontos fortes do programa é que ele oferece a oportunidade de se aprender fazendo, com a supervisão de docentes e mentores dedicados, e de receber feedback de colegas. Durante a semana, os alunos trabalham em seus próprios projetos, os quais eles executam quando voltam para seus países e instituições. Esse método educacional é poderoso porque incorpora muitos aspectos da teoria da aprendizagem de adultos e da aprendizagem ativa, e os alunos relatam altos índices de satisfação com o programa.⁽⁷⁾ Além da satisfação, os graduados relatam resultados favoráveis com a publicação de seus projetos,⁽⁸⁾ e, desde 2012, a maioria dos docentes da América Latina são graduados do programa, inclusive os diretores dos cursos.

Ao longo dos 29 anos do MECOR na América Latina, inúmeros membros da SBPT participaram ativamente do programa, muitos deles assumindo posteriormente posições de liderança em suas instituições e dentro da SBPT. A atual e a ex-presidente da SBPT, por exemplo, foram alunas do MECOR. O objetivo do programa MECOR alinha-se à missão da SBPT de promover crescimento profissional continuado e de excelência, além de estimular parcerias e pesquisa científica.⁽⁹⁾ Essa parceria resultou em sete cursos MECOR realizados no Brasil até o momento.

Há a necessidade de capacitação em pesquisa no Brasil, e a parceria entre a SBPT e o programa ATS MECOR tem impactado a carreira de muitos pesquisadores em Ciências Respiratórias. À medida que os graduados do programa ascendem a posições de liderança em suas instituições e transmitem seus conhecimentos e habilidades aprendidas durante o programa MECOR para seus alunos, este ciclo virtuoso tem o potencial de fazer a diferença na educação médica e em carreiras de pesquisa, com o objetivo final de aprimorar a Saúde Respiratória na América Latina.

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

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

3. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Wikipedia [homepage on the Internet]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation; c2023 [updated 2023 Jun 20; cited 2023 Jun 1]. Hippocratic Oath. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocratic_Oath
2. Nothman S, Kaffman M, Nave R, Flugelman MY. Survey of faculty development in four Israeli medical schools: clinical faculty development is inadequate and clinical teaching is undervalued in Israeli faculties of medicine. *Isr J Health Policy Res.* 2021;10(1):10. <https://doi.org/10.1186/s13584-021-00438-0>
3. Teixeira RKC, Gonçalves TB, Botelho NM. The distribution of postgraduates in medicine in Brazil: current situation [Article in Portuguese]. *Arq Catarinenses Med.* [serial on the Internet]. 2011 [cited 2023 Jun 1]; 40(4):47-51. Available from: <https://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/895.pdf>
4. Franzen SRP, Chandler C, Siribaddana S, Atashili J, Angus B, Lang T. Strategies for developing sustainable health research capacity in low and middle-income countries: a prospective, qualitative study investigating the barriers and enablers to locally led clinical trial conduct in Ethiopia, Cameroon and Sri Lanka. *BMJ Open.* 2017;7(10):e017246. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017246>
5. Tirupakuzhi Vijayaraghavan BK, Gupta E, Ramakrishnan N, Beane A, Haniffa R, Lone N, et al. Barriers and facilitators to the conduct of critical care research in low and lower-middle income countries: A scoping review. *PLoS One.* 2022;17(5):e0266836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266836>
6. Ferreira JC, Godoy I, Pizichinni M, Menezes A, Patino CM. Building research capacity in Latin America and in Brazil: the MECOR program. *J Bras Pneumol.* 2022;47(6):e20210501. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210501>
7. Patino CM, Ferreira JC, Menezes AM, Patino G, Buist AS. Cómo nos fue? Programa MECOR para investigadores clínicos de Latinoamérica. Proceedings of the 11th Congreso de la Asociación Latinoamericana; 2018 Jun 27-30; Mexico City, Mexico. *Arch Bronconeumol.* 2018;54:205-206.
8. Patino CM, Au DH, Lane CJ, Buist AS, Vollmer WM. Building research capacity in middle and low-income countries through research methodology and career development education. *Am J Resp Crit Care Med.* 2016;193:A7567.
9. Sociedade Brasileira de Tisiologia e Pneumologia (SBPT) [homepage on the Internet]. Brasília: SBPT [cited 2021 Dec 1]. Sobre a SBPT. Available from: <https://sbpt.org.br/portal/quem-somos-sbpt/>



Os desafios do tratamento da asma em países de média e baixa renda: o que vem a seguir?

Paulo Márcio Pitrez^{1,2} 

A asma é um problema de saúde global que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, representando uma carga significativa para indivíduos, famílias e comunidades. Essa condição respiratória crônica pode ter um impacto profundo na qualidade de vida e na produtividade dos pacientes. Compreender o impacto global da asma e reconhecer a importância dos cuidados da asma para todos é crucial para abordar esse problema generalizado em todo o mundo. Em primeiro lugar, é essencial reconhecer a dimensão do problema. Estima-se que a asma afete mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, e sua prevalência continua a aumentar de forma estável. Essa doença crônica não conhece fronteiras e afeta pessoas de todas as idades, raças e níveis socioeconômicos. Desde países de alta renda a *low- and middle-income countries* (LMIC, países de média e baixa renda), a asma é um desafio de saúde universal que exige atenção.⁽¹⁾ O impacto da asma vai além do sofrimento individual. Famílias com membros asmáticos muitas vezes enfrentam desafios emocionais, financeiros e práticos. Visitas frequentes a unidades de saúde, despesas médicas e a necessidade de tratamento contínuo podem sobrecarregar os orçamentos domésticos. Além disso, emergências e hospitalizações relacionadas à asma podem prejudicar as rotinas diárias, impactar a educação e o trabalho, e diminuir a qualidade de vida geral dos pacientes e de seus familiares.⁽¹⁾ Para o Dia Mundial da Asma de 2023 (2 de maio), a GINA escolheu o tema “Cuidados da Asma para Todos”, reconhecendo a importância de iniciativas para alcançar as melhores práticas de diagnóstico e tratamento para todos os pacientes com asma, independentemente do desenvolvimento econômico do país.⁽²⁾ A maior parte do impacto da morbidade e mortalidade da asma ocorre em LMIC.⁽³⁾ Alguns LMIC relatam taxas muito altas (de até 90%) de asma não controlada.^(4,5) A GINA se esforça para reduzir essa carga incentivando os líderes de saúde a garantir a disponibilidade e o acesso a medicamentos eficazes e de qualidade garantida.⁽²⁾

O acesso inadequado aos cuidados da asma exacerba a carga vivenciada pelos indivíduos afetados. As disparidades nos recursos de saúde e a disponibilidade limitada de medicamentos acessíveis, principalmente nos LMIC, dificultam o manejo eficaz da doença. Essa falta de acesso pode levar à asma não controlada, bem como ao aumento de hospitalizações e mortes.⁽⁶⁾ É crucial reconhecer que o tratamento adequado da asma, incluindo um diagnóstico preciso, medicação apropriada, monitoramento regular e educação do paciente, pode melhorar significativamente os resultados e reduzir o impacto da doença.⁽²⁾ Lidar com o impacto da asma requer uma abordagem abrangente e colaborativa. Governos, sistemas de saúde, formuladores

de políticas e comunidades devem priorizar a asma como uma preocupação de saúde pública, especialmente no que diz respeito à asma grave.^(1,7) Maiores investimentos em pesquisa sobre a asma, melhor acesso a medicamentos com custos acessíveis, particularmente aqueles para asma grave, e maior infraestrutura de saúde são etapas necessárias para se alcançar o controle eficaz da asma em escala global.⁽⁶⁾ A educação e a conscientização também desempenham um papel fundamental na redução do impacto da asma. A promoção da educação em asma entre profissionais de saúde, pacientes e suas famílias é vital para a detecção precoce da doença, o automanejo adequado e a prevenção de exacerbações. Ao capacitar globalmente os indivíduos com conhecimentos e habilidades, podemos promover uma abordagem proativa para o tratamento da asma que melhora os resultados de saúde e reduz a carga sobre indivíduos e sociedades.^(1,2,6,7)

Nos LMIC, a falta de conscientização sobre a doença e de acesso ao tratamento adequado da asma representa um desafio significativo, exacerbando o impacto dessa condição respiratória crônica nessas populações. Vários fatores contribuem para as dificuldades enfrentadas pelos indivíduos em LMIC ao procurar cuidados da asma, como segue: 1) infraestrutura de saúde (infraestrutura de saúde limitada, incluindo escassez de instalações de saúde, profissionais médicos e suprimentos médicos essenciais); 2) acessibilidade (custo dos medicamentos para asma e recursos financeiros limitados); 3) disponibilidade limitada (disponibilidade inadequada de medicamentos para asma); 4) falta de conscientização e educação sobre a doença (por parte dos pacientes e profissionais de saúde); e 5) fatores culturais e sociais (crenças culturais e estigmas sociais em torno de doenças crônicas).^(1,2,6,7) Enfrentar os desafios de acessar o melhor tratamento da asma em LMIC requer uma abordagem multifacetada. Os esforços devem se concentrar na melhoria da infraestrutura de saúde, incluindo a expansão do número de unidades de saúde, o treinamento de profissionais de saúde e a garantia da disponibilidade de medicamentos essenciais a preços acessíveis. Campanhas de saúde pública destinadas a aumentar a conscientização e a educação sobre a asma, seu manejo e a importância de procurar atendimento médico em tempo hábil também são cruciais. A colaboração entre governos, organizações de saúde, sociedades médicas e agências internacionais é essencial para mobilizar recursos e desenvolver estratégias sustentáveis para melhorar o acesso ao tratamento da asma em LMIC.^(1,2,6) As dificuldades para se levantar recursos para estudos de intervenção abordando importantes questões não respondidas sobre asma com foco em populações de LMIC também são um desafio a ser superado.⁽¹⁾

1. Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Scientific Committee, Global Initiative for Asthma – GINA – Bethesda (MD) USA.

Em conclusão, o impacto da asma é um desafio global significativo que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, principalmente nos LMIC. Reconhecer a importância do “cuidado da asma para todos” é crucial para abordar esta questão. Apenas capacitando todas as partes interessadas (pacientes, organizações não governamentais de pacientes, organizações de saúde, governos, formuladores de políticas e sociedades

médicas) para abordar todas as barreiras ao manejo da asma, aumentando o acesso a medicamentos acessíveis, educação e conscientização, bem como priorizando a asma como um problema de saúde pública, seremos capazes de aliviar o impacto sobre indivíduos, famílias e comunidades, melhorando a qualidade de vida daqueles que vivem com asma nessas populações.

REFERÊNCIAS

1. The Global Asthma Report 2022. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2022;26(1):1-104. <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.1010>
2. Global Initiative for Asthma [homepage on the internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma; c2023 [cited 2023 Jun 1]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023 update). Available from: <http://www.ginasthma.org>
3. Meghji J, Mortimer K, Agusti A, Allwood BW, Asher I, Bateman ED, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. *Lancet.* 2021;397(10277):928-940. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00458-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00458-X)
4. Gold LS, Montealegre F, Allen-Ramey FC, Jardim J, Smith N, Sansores R, et al. Level of asthma control and healthcare utilization in Latin America. *Allergy.* 2013;68(11):1463-1466. <https://doi.org/10.1111/all.12237>
5. Cançado JED, Penha M, Gupta S, Li VW, Julian GS, Moreira ES. Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. *J Asthma.* 2019;56(3):244-251. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1445267>
6. Mortimer K, Reddel HK, Pitrez PM, Bateman ED. Asthma management in low and middle income countries: case for change. *Eur Respir J.* 2022;60(3):2103179. <https://doi.org/10.1183/13993003.03179-2021>
7. Pitrez PM, Giavina-Bianchi P, Rizzo JÁ, Souza-Machado A, Garcia GF, Pizzichini MMM. An expert review on breaking barriers in severe asthma in Brazil: Time to act. *Chron Respir Dis.* 2021;18:14799731211028259. <https://doi.org/10.1177/14799731211028259>



Nódulos vasculares múltiplos

Edson Marchiori¹, Bruno Hochhegger², Gláucia Zanetti¹

Homem, 17 anos, com queixas de hemoptise de início súbito. A TC de tórax mostrou nódulos pulmonares bilaterais (Figura 1A), que se opacificaram após a injeção de meio de contraste iodado (Figura 1B).

A TC sem contraste mostrou múltiplos nódulos de limites parcialmente definidos, predominando nos lobos inferiores. O diagnóstico diferencial de lesões nodulares múltiplas é amplo, abrangendo doenças neoplásicas e infecciosas, dentre outras. Contudo, esse paciente apresentava dois achados, um clínico (hemoptise) e outro tomográfico (todos os nódulos estavam adjacentes a brônquios), que fizeram pensar na possibilidade de origem vascular, levando obrigatoriamente à injeção de meio de contraste venoso. O exame contrastado demonstrou que os nódulos correspondiam a aneurismas de artérias pulmonares.

Aneurismas de artérias pulmonares podem se dever a inúmeras causas, como doenças congênitas, infecciosas e neoplásicas, vasculites, causas iatrogênicas e traumáticas, dentre outras. Lesões múltiplas bilaterais mais comumente estão associadas a vasculites. As duas principais vasculites que apresentam esse achado são a síndrome de Hughes-Stovin e a doença de Behçet. A síndrome de Hughes-Stovin se caracteriza pela combinação de múltiplos aneurismas de artérias pulmonares e trombose venosa profunda. Como os achados radiológicos da

síndrome de Hughes-Stovin são indistinguíveis dos da doença de Behçet, alguns pesquisadores sugeriram que essa síndrome faria parte de um espectro, junto com a doença de Behçet.⁽¹⁻³⁾

Em nosso caso, a partir do achado dos aneurismas, o paciente foi reavaliado clinicamente, sendo detectadas ulcerações orais e genitais dolorosas e recorrentes, caracterizando assim o diagnóstico de doença de Behçet. O diagnóstico da doença de Behçet é baseado na presença de ulcerações orais recorrentes juntamente com dois dos seguintes critérios: ulcerações genitais, lesões oculares (uveíte ou vasculite retiniana), lesões cutâneas ou teste de patergia cutânea positivo. Com base nos achados de ulcerações orais e genitais e aneurismas de artérias pulmonares, nosso paciente preencheu os critérios para o diagnóstico de doença de Behçet.

Alterações vasculares pulmonares, como aneurismas de aorta e de artérias pulmonares, são complicações raras da doença de Behçet, sugerem um mau prognóstico e são a principal causa de mortalidade pela possibilidade de ruptura. O sintoma mais comum de apresentação dos aneurismas arteriais pulmonares é a hemoptise. Mais da metade dos pacientes morre de hemorragia pulmonar dentro de três anos.⁽¹⁻³⁾ O nosso paciente está em controle ambulatorial há seis meses, sem intercorrências.

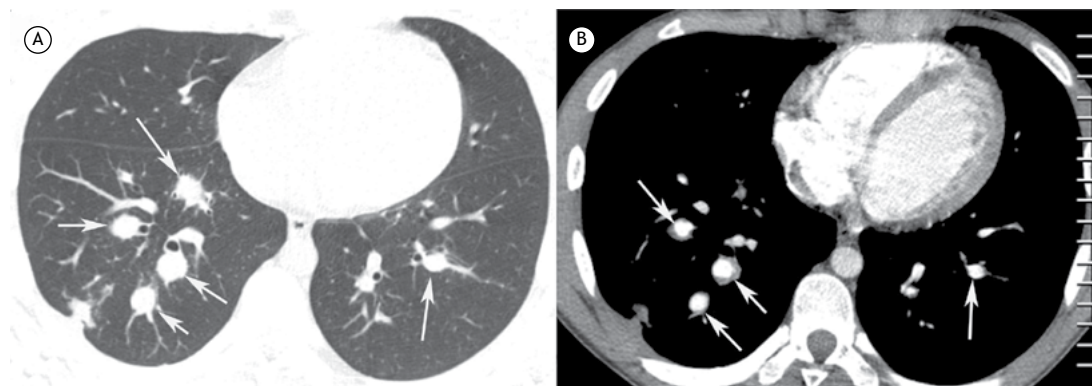


Figura 1. Em A, TC de tórax com janela para pulmão, sem administração de meio de contraste, mostrando múltiplos nódulos (setas) nos lobos inferiores, adjacentes aos brônquios. Em B, após a administração de meio de contraste iodado, observa-se opacificação dos nódulos pelo contraste (setas), caracterizando o aspecto de aneurismas de artérias pulmonares.

REFERÊNCIAS

1. Marchiori E, Zanetti G, Rodrigues RS, Hochhegger B. Pulmonary arterial aneurysms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(2):212. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1652IM>
2. Chae EJ, Do KH, Seo JB, Park SH, Kang JW, Jang YM, et al. Radiologic and clinical findings of Behçet disease: comprehensive review of multisystemic involvement. *Radiographics.* 2008;28(5):e31. <https://doi.org/10.1148/rg.e31>
3. Ceylan N, Bayraktaroglu S, Erturk SM, Savas R, Alper H. Pulmonary and vascular manifestations of Behçet disease: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(2):W158-W164. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.2763>



Perdendo seu medo de utilizar o programa R para análise estatística

Iara Shimizu^{1,2}, Juliana Carvalho Ferreira^{2,3}

O QUE É R?

R é uma linguagem de programação amplamente utilizada em pesquisas na área da saúde, pois fornece uma vasta coleção de pacotes de software que abrangem uma ampla gama de técnicas de análise de dados para realizar desde análises estatísticas simples até as mais complexas, para criar gráficos, figuras, sites e aplicativos.

Por ser uma linguagem de programação, ela requer a entrada de informação por meio de uma linha de comando, o que pode parecer intimidador para não programadores. No entanto, mesmo que você nunca tenha programado antes, existem várias dicas para começar e gradualmente aprender a usar o R, incluindo pacotes de software predefinidos que estendem os recursos do R básico e permitem que os usuários executem tarefas especializadas sem ter que escrever todos os códigos a partir do zero.

VANTAGENS DO R

Por ser um programa de código aberto, o R facilita alterações nas análises e garante a reprodutibilidade dos resultados em novos bancos de dados, permitindo documentar e compartilhar suas análises de forma sistemática e organizada, além da possibilidade de criar relatórios reprodutíveis que combinam código, texto e visualizações em um único documento.

Para pesquisadores que não desejam usar um software estatístico comercial, o R é uma opção por ser gratuito e adaptável a diferentes sistemas operacionais.

Uma das maiores vantagens do R é o seu suporte on-line, já que conta com uma comunidade muito extensa e ativa de usuários ao redor do mundo, que continuamente desenvolvem novas funcionalidades para o programa e oferecem soluções para as diversas questões que possam surgir.

COMEÇANDO A UTILIZAR O R E O RSTUDIO

Para começar a usar a programação R para análise estatística em pesquisas em saúde, você pode seguir estas etapas, resumidas na Figura 1.

1. Instalando o R e o RStudio — Instale o R e o RStudio em seu computador. O R é uma linguagem de programação usada para computação estatística e gráfica, e o RStudio é um programa desenvolvido para trabalhar com a linguagem de programação R, fornecendo uma interface amigável. Visite o site oficial do R⁽¹⁾ e baixe a versão apropriada para o seu

sistema operacional. Existe também a possibilidade de se utilizar uma versão on-line que não requer instalação de nenhum software.⁽²⁾

2. Importando dados para o R — Isto envolve extrair dados de um arquivo ou de um banco de dados e importá-los para um *data frame* do R. Você pode importar dados para o R de várias fontes, como arquivos CSV, arquivos do Excel ou bancos de dados, e gerenciar os dados filtrando, classificando, mesclando ou transformando bancos de dados. Se você não possui seus próprios dados, o R tem uma lista de bancos de dados abertos que podem ser usados para se obter experiência prática e melhorar as habilidades de programação.
3. Aprendendo noções básicas de codificação R — Familiarize-se com a linguagem básica do R. Existem vários tutoriais on-line gratuitos, livros e recursos disponíveis para aprender R, como o "Hands-On Programming with R"⁽³⁾ para iniciantes em programação. Para usar o programa R, você insere as instruções, conhecidas como comandos, que direcionam o R para executar uma tarefa específica, como calcular a média de uma variável ou executar um teste t para comparar dois grupos. Se você digitar um comando que o R não reconhece,

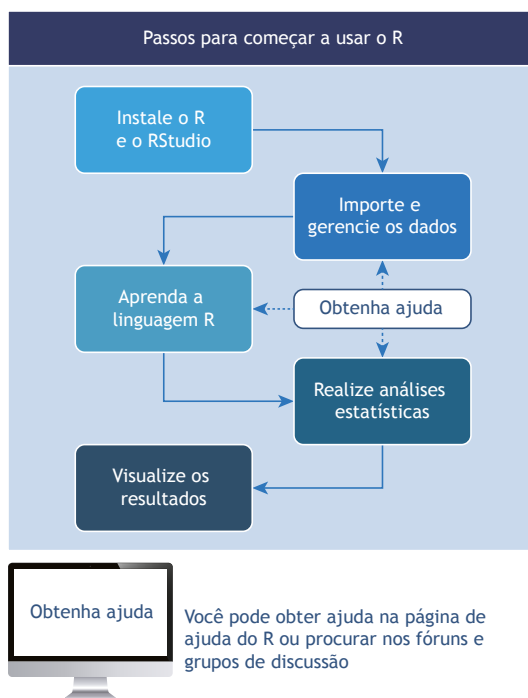


Figura 1. Passos para começar a utilizar o R.

1. Coordenação de Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Piauí – UESPI – Teresina (PI) Brasil.

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

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

ele retornará com uma mensagem de erro. Se isso acontecer, não entre em pânico! Leia a mensagem de erro para entender o problema, revise o comando que você digitou em busca de erros de digitação ou erros de sintaxe ou procure soluções on-line usando páginas de ajuda do R ou em comunidades e fóruns.

4. Análise estatística — O R possui um sistema com um número variado de pacotes projetados especificamente para análise estatística, como funções básicas do R, pacote de estatísticas, pacote de análise de sobrevivência e pacotes mais especializados; os pacotes não incluídos no software básico precisam ser instalados. No entanto, a análise estatística básica pode ser executada com alguns comandos simples e fáceis de aprender.
5. Visualização de resultados — O R fornece uma gama diversificada de pacotes que permitem a geração de figuras e gráficos de alta qualidade. Os pesquisadores podem criar figuras e gráficos que facilitam uma compreensão mais profunda dos dados e auxiliam na comunicação dos principais resultados.

6. Obtendo ajuda — Cada função R vem com sua própria página de ajuda que você pode acessar digitando o nome da função precedido por um ponto de interrogação. Os fóruns da comunidade R e os grupos de discussão permitem que você envie uma pergunta ou pesquise perguntas respondidas anteriormente. Sua participação na comunidade o exporá a diferentes perspectivas, novas técnicas e recursos úteis.

Concluindo, aprender programação em R para análise estatística é como aprender uma nova linguagem: pode parecer um pouco difícil no começo, mas conforme você aprende, fica mais fácil. Recomendamos que, como novo usuário, você comece com pequenos projetos para desenvolver gradualmente suas habilidades e explorar técnicas avançadas à medida que avança.

AGRADECIMENTOS

Muito obrigado ao Dr. Eduardo Leite Costa, que inspirou e ensinou a Dra. Ferreira a usar o R e a continuar ajudando quando ela mais precisa.

REFERÊNCIAS

1. The R Foundation [homepage on the Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; [cited 2023 Jun 17]. The R Project for Statistical Computing. Available from: <https://www.r-project.org>
2. posit Cloud [homepage on the Internet]. Boston, MA: posit; c2023 [cited 2023 Jun 17]. Friction free data science. Available from: <https://posit.cloud>
3. Grolemund G. Hands-On Programming with R [monograph on the Internet]. Sebastopol, CA: O'Reilly Media; 2014. [cited 2023 Jun 17]. Available from: <https://rstudio-education.github.io/hopr/>



Uso do laboratório de função pulmonar para auxiliar no manejo de doenças: DPOC

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

CONTEXTO

Este é o primeiro de uma série de manuscritos concisos voltados para a melhor forma de utilizar o laboratório de função pulmonar para o diagnóstico, avaliação da gravidade de doenças/estimativa de risco e seleção de estratégias de tratamento em doenças respiratórias e não respiratórias prevalentes. Começamos com uma doença pulmonar heterogênea na qual os testes de função pulmonar (TFP) assumem um papel fundamental em cada um desses domínios: a DPOC.⁽¹⁾

VISÃO GERAL

Um homem de 61 anos, com histórico de tabagismo de 21 anos-maço, foi encaminhado à Respirologia por apresentar dispneia "desproporcional" (pontuação na escala modificada de dispneia do *Medical Research Council* [mMRC] = 2-3) em relação a VEF_1 e VEF_1/CVF preservados e resposta de volume (CVF) ao broncodilatador de curta duração não significativa. Em virtude dos achados não obstrutivos na espirometria e da falta de melhora após o tratamento com dois *long-acting muscarinic antagonists* (LAMAs, antagonistas muscarínicos de longa duração) diferentes, o médico que fez o encaminhamento não tinha certeza do diagnóstico de DPOC. A repetição dos TFP mostrou baixo $FEF_{25-75\%}$, "concavidade" da curva expiratória de fluxo-volume em baixos volumes pulmonares, baixa capacidade inspiratória (CI), aumento leve mas consistente do volume residual e da capacidade residual funcional (absoluto ou relativo à CPT), elevada resistência específica das vias aéreas, baixa DL_{CO} e baixa relação volume alveolar/CPT. O teste de exercício cardiopulmonar mostrou ventilação excessiva e hiperinsuflação dinâmica levando a restrições inspiratórias e dispneia limitante. A DPOC foi confirmada, e o tratamento prescrito foi terapia dupla com *long-acting β_2 agonist* (LABA, β_2 -agonista de longa duração) e LAMA. A terapia dupla por dois meses resultou em melhora da dispneia (pontuação na mMRC = 1), permitindo que o paciente se inscrevesse em um programa estruturado de exercícios de recondicionamento.

Lamentavelmente, o papel dos TFP no manejo da DPOC tem sido progressivamente desvalorizado em diretrizes influentes. O documento da GOLD de 2023, por exemplo, confirma as versões anteriores ao recomendar a espirometria forçada apenas para o diagnóstico.⁽²⁾ Apesar de sugerir a graduação do comprometimento do VEF_1 , pouca ênfase é dada ao seu uso (ou ao de qualquer outro

marcador funcional) nas escolhas terapêuticas. A mera adesão a um ponto de corte de VEF_1/CVF rígido para o diagnóstico pode levar a interpretações errôneas, exigindo individualização cuidadosa.⁽³⁾ Achados de redução do espaço disponível para expansão do volume corrente (ou seja, baixa CI) e/ou aumento dos volumes pulmonares "estáticos" fornecem percepções únicas sobre a gênese e a gravidade da dispneia causada pela DPOC. Há grande variabilidade nos determinantes-chave da falta de ar em um determinado VEF_1 : a gravidade do comprometimento da mecânica pulmonar (determinada pela medição dos volumes pulmonares) e da ineficiência das trocas gasosas (avaliada por meio da DL_{CO} e do coeficiente de transferência de monóxido de carbono) é muito mais informativa.⁽⁴⁾ Como se pode observar no Quadro 1, esse conhecimento pode ter importantes implicações no tratamento farmacológico e não farmacológico. Testes simples de capacidade funcional de exercício, como o teste de caminhada de seis minutos, podem ser úteis na quantificação do comprometimento do paciente, na determinação da potencial necessidade de suplementação de oxigênio durante o esforço e na estimativa prognóstica em índices multiparamétricos. Como aqui mostrado, o teste de exercício cardiopulmonar incremental pode indicar que "os pulmões" de fato contribuem para a dispneia aos esforços, levando, assim, à otimização do tratamento em casos duvidosos.⁽⁵⁾

MENSAGEM CLÍNICA

É provável que o manejo clínico e cirúrgico da DPOC jamais prescindia de dados funcionais. O pneumologista deve combinar as informações fornecidas pelos TFP com dados clínicos (gravidade da dispneia, carga de exacerbação), dados de exame de sangue (contagem de eosinófilos, níveis de IgE e de alfa-1 antitripsina) e achados estruturais (carga e distribuição do enfisema, doença das vias aéreas) para decidir quais as melhores abordagens de tratamento clínico ou cirúrgico (Quadro 1).

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram para a conceituação, redação, revisão e edição.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

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.

Quadro 1. Dados-chave dos testes de função pulmonar com maior probabilidade de influência no manejo da DPOC em pacientes individuais.*

Cenário clínico	Recomendações
Diagnóstico	• VEF_1/CVF pós-BD↓ é praticamente diagnóstica de DPOC no contexto clínico correto • VEF_1/CVF pós-BD $\geq$ LIN, mas $< 0,7$ exige uma abordagem caso a caso para identificar outros marcadores de obstrução/doença das vias aéreas: VEF_1↓, $FEF_{25-75\%}$↓ (corrigido ou não para CVF), VEF_3/VEF_6↓, “concavidade” da curva expiratória de fluxo-volume em baixos volumes pulmonares, $sRaw$↑, VR e/ou CRF↑, DL_{co} e/ou K_{co}↓ ou $V_A/CPT < 0,80$. Quanto maior o número de alterações, maior a probabilidade de doença. Correlação com exame de imagem do tórax também pode ser útil • VEF_1/CV lenta pós-BD↓, isoladamente, deve ser utilizada com cautela, pois aumenta o número de falsos positivos para obstrução em idosos • Normalização da espirometria após BD inalatório fala contra a presença de DPOC, mas pode ocorrer nos estágios iniciais da doença em paciente com bronquite crônica dominante • Decréscimos proporcionais leves a moderados no VEF_1 e na CVF com $VEF_1/CVF \leftrightarrow$ e $CPT \leftrightarrow$ (“padrão inespecífico”) podem ocorrer na DPOC: resposta de volume ao BD inalatório e/ou outros marcadores de obstrução podem ser úteis para confirmar a presença de DPOC no contexto clínico correto • $DL_{co} \leftrightarrow$ não exclui a presença de DPOC: embora fale contra a presença de enfisema substancial, pode ocorrer em pacientes com doença das vias aéreas/bronquite crônica dominante • Quando $V_A/CPT < 0,80$, K_{co} pode estar pseudonormal apesar de DL_{co}↓. Se K_{co} estiver reduzido apesar de V_A/CPT baixa, deve-se suspeitar de enfisema extenso • O TECP pode fornecer mais evidências confirmatórias da presença de DPOC em casos duvidosos: ventilação excessiva (nadir da $VE/V_{CO_2} \geq 34$ L/L), hiperinsuflação dinâmica, restrições inspiratórias ou dispneia-taxa de trabalho↑ e dispneia-inclinação da VE↑
Gravidade da doença/estimativa de risco	• VEF_1 pós-BD fornece apenas uma estimativa aproximada da capacidade ventilatória do paciente • CVF e/ou CV↓ geralmente indicam doença mais grave (VR/CPT↑, frequentemente CI↓) • CI e/ou CI/CPT↓ são fortes preditores de dispneia aos esforços. Naqueles com CI $\leftrightarrow$, CRF↑ (e, consequentemente, CPT↑) também prediz maior carga de dispneia • Aumento dos volumes pulmonares “estáticos” em um determinado VEF_1 fornece melhores informações sobre as alterações mecânicas relevantes para a gênese da dispneia, a reserva funcional necessária para enfrentar as consequências de uma exacerbação e a gravidade das interações cardiopulmonares negativas, todas as quais têm implicações prognósticas • Independentemente dos mecanismos subjacentes, a gravidade do comprometimento da DL_{co} prediz morbidade e mortalidade • DTC6 prediz de forma independente piores desfechos, sendo utilizada em índices multiparamétricos de gravidade/prognóstico da doença • Hipoxemia e, em particular, hipercapnia indicam doença mais extensa e pior prognóstico • Em pacientes com dispneia desproporcional (de acordo com a pontuação na mMRC) à gravidade do comprometimento do VEF_1, o aumento do espaço morto fisiológico em repouso e durante o exercício pode revelar um determinante-chave da falta de ar • Excesso de ventilação e restrições inspiratórias críticas precoces durante o TECP fornecem pistas importantes sobre a gravidade da doença e a dispneia na vida diária, associando-se a pior sobrevida • Reduções de curto prazo no VEF_1 ou na CVF $\geq 20\%$ são consideradas “significativas”, embora decréscimos menos pronunciados possam ser relevantes em pacientes com maior comprometimento. Os limiares para redução ano a ano não estão bem estabelecidos e devem ser considerados caso a caso • Reduções da $DL_{co} > 4$ unidades ou $> 15\%$ (o que for maior) indicam declínio rápido, geralmente associado a enfisema progressivo

Continua...▶

Quadro 1. Dados-chave dos testes de função pulmonar com maior probabilidade de influência no manejo da DPOC em pacientes individuais. *(Continuação...)

Cenário clínico	Recomendações
Manejo clínico	- Resposta “negativa” ao BD inalatório durante a espirometria <i>não</i> deve ser utilizada como evidência contra seu uso em longo prazo - Resposta de volume ao BD inalatório (ou seja, aumento da CVF e/ou da CV $\geq 10\%$, ou aumento da CI $\geq 0,2$ L) é mais relevante para a melhora da dispneia do que alterações no VEF₁ - Grande resposta de volume ao BD inalatório (ou seja, grande aumento da CVF) pode estar associada a melhora semelhante no VEF₁; este último achado não deve ser utilizado irrestritamente como evidência de asma associada - Aumento da variabilidade longitudinal do VEF₁ — particularmente quando a CVF apresenta pouca variação — pode sugerir asma associada no contexto clínico correto, levando assim a um uso mais liberal de corticosteroides inalatórios - Hiperinsuflação pulmonar grave e/ou aprisionamento aéreo indicam piores alterações no compartimento “lento” (pequenas vias aéreas): BDs/inaladores com maior deposição distal podem ser particularmente efetivos - Fraqueza muscular inspiratória (P_{lmáx} < 70% do previsto) pode indicar treinamento muscular inspiratório em pacientes dispneicos em tratamento máximo — particularmente se a dispneia for desproporcional (de acordo com a pontuação na mMRC) a aprisionamento aéreo apenas leve a moderado - BiPAP pode ser considerada para aqueles com hipercapnia diurna pronunciada (Paco₂ > 50-55 mmHg) e/ou internação recente/frequente por insuficiência respiratória crônica agudizada; por outro lado, CPAP deve ser oferecida àqueles com AOS associada - Suplementação de oxigênio em repouso visando Sao₂ > 90% (88-92% em pacientes hipercápnicos) deve ser oferecida àqueles com Pao₂ ≤ 55 mmHg ou Sao₂ < 88% ou Pao₂ de 56-59 mmHg e insuficiência cardíaca direita ou eritrocitose em ar ambiente - Alguns pacientes dispneicos de fato obtêm benefício sintomático com a suplementação de oxigênio durante o esforço quando Sao₂/Spo₂ < 88% em ar ambiente - Pacientes com VEF₁ de 15-45% do previsto, CPT $\geq 100\%$ do previsto, aprisionamento aéreo grave (VR $\geq 175\%$) e DL_{co} > 20% do previsto apresentam maior probabilidade de benefício após redução broncoscópica do volume pulmonar - Ventilação mecânica não invasiva durante exacerbações agudas é indicada na presença de acidose respiratória (Paco₂ ≥ 45 mmHg, pH $\leq 7,35$) - Persistência ou piora da hipoxemia (Pao₂ < 40 mmHg) e/ou piora da acidose respiratória/grave acidose respiratória (Paco₂ ≥ 60 mmHg e aumentando, pH $\leq 7,25$ e diminuindo) apesar de oxigênio suplementar (por meio de máscara de Venturi ou com Fio₂ > 0,4) e de ventilação não invasiva durante as exacerbações deve levar à internação imediata em terapia intensiva por insuficiência respiratória aguda potencialmente fatal
Manejo cirúrgico	- CPT > 100% do previsto, aprisionamento aéreo grave (VR > 150% do previsto), decréscimo pronunciado da relação Va/CPT, DL_{co} $\leftrightarrow$ ou quase normal e gasometria arterial $\leftrightarrow$ são úteis para prever quais pacientes são propensos a obter maior benefício sintomático com a ressecção de bolhas gigantes - VEF₁ pós-BD < 45% do previsto, VR pós-BD > 150% do previsto e CPT pós-BD > 100% do previsto ajudam a identificar candidatos adequados para cirurgia de redução de volume pulmonar entre aqueles com redução da capacidade de exercício e enfisema predominante em lobos superiores; por outro lado, o risco de morte perioperatória aumenta naqueles com VEF₁ e/ou DL_{co} < 20% do previsto - Pacientes não candidatos a redução de volume pulmonar e com distribuição homogênea de enfisema, VEF₁ e/ou DL_{co} pós-BD < 20% do previsto e histórico de exacerbações associado com hipercapnia moderada a grave (Paco₂ > 50 mmHg), hipertensão pulmonar e/ou <i>cor pulmonale</i> apesar da oxigenoterapia são potenciais candidatos a transplante pulmonar

BD: broncodilatador; LIN: limite inferior de normalidade; VEF₃: volume expiratório forçado no terceiro segundo; VEF₆: volume expiratório forçado no sexto segundo; sRaw: *specific airway resistance* (resistência específica das vias aéreas); CRF: capacidade residual funcional; K_{co}: coeficiente de transferência de monóxido de carbono; Va: volume alveolar; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; Ve: ventilação minuto; V̇co₂: produção de dióxido de carbono; CI: capacidade inspiratória; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; mMRC: escala modificada de dispneia do *Medical Research Council*; e AOS: apneia obstrutiva do sono. *A não ser quando indicado, os valores ↑, ↔ e ↓ são relativos aos limites estatísticos de normalidade.

REFERÊNCIAS

1. Neder JA, de-Torres JP, Milne KM, O'Donnell DE. Lung Function Testing in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clin Chest Med. 2020;41(3):347-366. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.004>

2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Bethesda: GOLD; c2023 [cited 2023 May 1]. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2023 report. Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2>

3. Neder JA. Functional respiratory assessment: some key

misconceptions and their clinical implications. Thorax. 2021;76(7):644-646. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215287>

4. 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>

5. 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>



Força de preensão manual como ferramenta diagnóstica de risco de fragilidade em pacientes idosos com asma moderada a grave

Ricardo G Figueiredo^{1,2}, Fernando Holguin³, Marcia Pizzichini⁴,
Gabriela P Pinheiro^{2,5}, Vanessa Arata⁶, Maisa F M Leal²,
Cinthia V N Santana², Álvaro A Cruz^{2,5}, José Bessa Júnior¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar a força de preensão manual (FPM) como ferramenta diagnóstica de risco de fragilidade em pacientes idosos com asma e investigar a prevalência de fragilidade nessa população. **Métodos:** Estudo transversal com 96 pacientes com idade ≥ 60 anos e diagnóstico de asma moderada a grave, atendidos em um centro terciário de referência no Brasil. Medimos a FPM com um dinamômetro hidráulico manual calibrado. Usamos uma escala de fragilidade e a ASC para avaliar a precisão diagnóstica do teste de FPM. **Resultados:** A mediana da idade dos participantes foi de 67 anos. A maioria eram mulheres (78%) não brancas (91%) cujo nível socioeconômico era baixo. O ponto de corte de FPM ≤ 19 kgf identificou os participantes que apresentavam risco de fragilidade, com ASC = 71,6% (61,5-80,4%; $p < 0,002$), sensibilidade = 73,58% e especificidade = 67,53%. **Conclusões:** A FPM parece ser uma ferramenta simples e confiável para determinar, no próprio local de atendimento médico, o risco de fragilidade em pacientes idosos com asma.

Descritores: Força da mão; Fragilidade; Asma; Idoso.

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Estadual de Feira de Santana – PPGSC-UEFS – Feira de Santana (BA) Brasil.
2. Fundação Programa para o Controle da Asma na Bahia – ProAR – Salvador (BA) Brasil.
3. Division of Pulmonary Sciences and Critical Care, University of Colorado, Aurora (CO) USA.
4. Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.
5. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
6. Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana – UEFS – Feira de Santana (BA) Brasil.

Recebido: 16 dezembro 2022.

Aprovado: 17 maio 2023.

Trabalho realizado na Fundação Programa para o Controle da Asma na Bahia – ProAR – Salvador (BA) Brasil.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento promove alterações fisiológicas relacionadas ao aumento da atividade de citocinas pró-inflamatórias, resultando em disfunção muscular periférica e declínio da função pulmonar.⁽¹⁾ Com o aumento global da expectativa de vida, a asma em idosos tornou-se um problema de saúde pública emergente em todo o mundo. A prevalência de asma nessa população varia de 7,0% a 10,6%, e a mortalidade da doença é inesperadamente alta.⁽²⁾ Pacientes idosos com asma também são mais propensos a apresentar remodelamento das vias aéreas e asma não eosinofílica, além de serem mais propensos a ter uma percepção ruim dos sintomas.^(3,4) Há um acúmulo de evidências que indicam que a fragilidade é um fator prognóstico fundamental em doenças respiratórias crônicas e afeta o controle da asma.^(5,6) Portanto, avaliar o risco de fragilidade é fundamental para o manejo clínico de pacientes idosos com asma.

A fragilidade, um dos pontos fundamentais da medicina geriátrica, é uma síndrome multidimensional com associações físicas, psicossociais e econômicas complexas.⁽⁷⁻⁹⁾ A prevalência de fragilidade em adultos

não institucionalizados com idade ≥ 60 anos no Brasil é de 13,5%.⁽¹⁰⁾ O fenótipo de fragilidade, descrito pela primeira vez por Fried et al.,⁽¹¹⁾ tem um impacto clínico considerável porque a mortalidade nesses indivíduos é três vezes maior que em idosos robustos.⁽¹²⁾ Embora várias disfunções fisiológicas sejam aparentes em idosos frágeis, o reconhecimento precoce da fragilidade pode ser um desafio. Embora não haja consenso sobre a melhor metodologia para identificar a fragilidade em idosos, há vários instrumentos de triagem validados para avaliar o risco de fragilidade na prática clínica.⁽⁹⁾ O teste de força de preensão manual (FPM) mede, por meio de um dinamômetro, a força muscular estática máxima da mão dominante. Como a força muscular é um componente do fenótipo de fragilidade, a FPM foi validada como ferramenta confiável para investigar a síndrome de fragilidade em idosos.^(13,14) Além disso, a FPM é um preditor de uma ampla gama de desfechos de saúde, tais como mortalidade, incapacidade e hospitalização.^(15,16)

A fragilidade não é uma condição estática e pode ser modificada por intervenções clínicas específicas. Identificar pacientes idosos com asma que apresentem

Endereço para correspondência:

Ricardo G Figueiredo. Av. Transnordestina, s/n, CEP 44036-900, Feira de Santana, BA, Brasil.

Tel.: 55 75 3161-8089. E-mail: rgfigueiredo@uefs.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Estadual de Feira de Santana (PPGSC-UEFS).

risco aumentado de fragilidade é fundamental, já que a fragilidade pode aumentar a morbidade da asma.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Aventamos a hipótese de que a FPM é um método confiável e fácil de usar para avaliar o risco de fragilidade em pacientes idosos com asma. Além disso, em virtude de sua facilidade de uso, essa ferramenta poderia fazer parte de uma avaliação abrangente de comorbidades em pacientes com asma e idade avançada.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal realizado entre 2020 e 2021 e projetado para avaliar a precisão diagnóstica da FPM na avaliação do risco de fragilidade em pacientes idosos com asma. Foi incluída no estudo uma amostra consecutiva composta por 96 pacientes com idade ≥ 60 anos (Figura 1). Todos os pacientes foram atendidos em um ambulatório terciário em Salvador (BA). Os critérios de inclusão foram os seguintes: diagnóstico de asma feito por um pneumologista e idade ≥ 60 anos. Foram excluídos fumantes e ex-fumantes com carga tabágica > 10 anos-maço; pacientes com outras doenças pulmonares ou extrapulmonares que pudessem interferir na avaliação da asma e pacientes com história de exacerbação da asma na semana anterior à inclusão no estudo.

Coletamos dados a respeito de características demográficas (idade, sexo, raça, renda familiar e IMC), além de dados clínicos a respeito de tabagismo (atual ou prévio e história de tabagismo, em anos-maço), comorbidades, tratamento atual da asma, adesão à medicação, técnica inalatória, uso de corticosteroide oral,

história de exacerbações e história de hospitalizações. A definição de asma e a classificação da gravidade da doença seguiram as recomendações de 2020 da GINA.⁽²⁰⁾ Avaliamos de forma objetiva os seguintes erros da técnica inalatória: erros de preparação da dose; colocação do inalador na boca; expiração normal antes do uso; técnica incorreta de inalação e não prender a respiração após a inalação.⁽²⁰⁾ O *5-item Asthma Control Questionnaire* (Questionário de Controle da Asma com 5 itens) foi usado para avaliar o controle da asma.⁽²¹⁾ A espirometria e as curvas de fluxo-volume foram realizadas antes e depois do uso de broncodilatador, por meio de um espirômetro computadorizado (KoKo PFT, Longmont, CO, EUA), em conformidade com as recomendações da *American Thoracic Society*.⁽²²⁾

Avaliamos a FPM (em kgf) com um dinamômetro hidráulico calibrado (*Baseline®*; *Fabrication Enterprises Inc.*, White Plains, NY, EUA).⁽²³⁾ Membros treinados da equipe de pesquisa realizaram três medições consecutivas na mão dominante, com intervalo mínimo de 1 min entre as medições, com o paciente sentado e com o cotovelo flexionado a 90°. A melhor das três medidas foi usada na análise. A equipe de pesquisa que realizou o teste de FPM desconhecia o estado de fragilidade dos pacientes.

Para determinar a precisão diagnóstica do teste de FPM, usamos a escala de fragilidade elaborada por Fried et al., previamente traduzida para o português e validada para uso no Brasil.⁽¹²⁾ A escala é o instrumento de escolha para caracterizar a fragilidade com base nos seguintes critérios clínicos: perda de peso não intencional, fraqueza, marcha lenta, exaustão (relatada

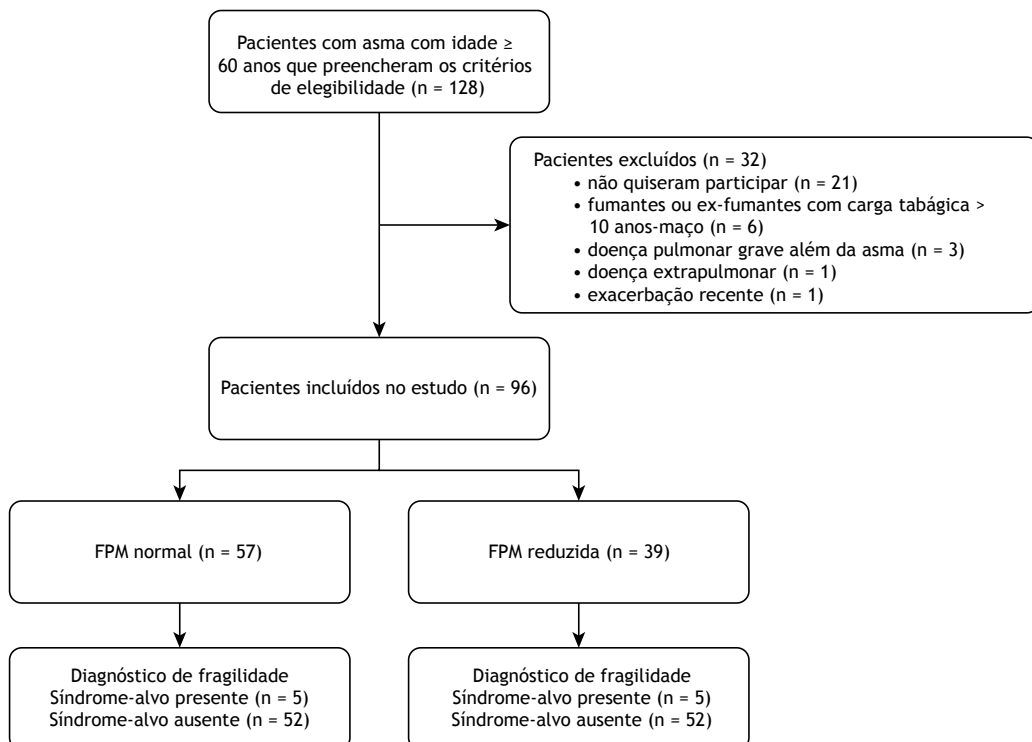


Figura 1. Fluxograma da população do estudo. FPM: força de prensão manual.

pelo próprio paciente) e baixo nível de atividade física. A definição de perda de peso não intencional foi a perda, segundo o próprio paciente, de 4,5 kg ou 5% do peso corporal normal nos últimos 12 meses. A fraqueza (FPM) foi medida por meio de um dinamômetro manual na mão dominante. A definição de fraqueza muscular foi a incapacidade de realizar uma manobra de FPM ou FPM no quintil inferior da faixa de normalidade. Um cronômetro foi usado para monitorar a velocidade da marcha ao longo de três metros. A definição de marcha lenta baseou-se no desempenho no quintil mais alto de tempo ou na incapacidade de realizar o teste. A exaustão foi definida por respostas afirmativas ("a maior parte do tempo ou quase sempre") aos itens da *Center for Epidemiological Studies-Depression Scale*. Usamos o *Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire* para avaliar o nível de atividade física. Uma combinação de 3 ou mais critérios de fragilidade definiu a presença de fragilidade; a presença de 1 ou 2 critérios de fragilidade caracterizou indivíduos pré-frágeis; e a ausência de qualquer critério de fragilidade caracterizou o grupo não frágil ou robusto.⁽¹¹⁾

A razão de verossimilhança (RV) é uma medida que incorpora sensibilidade e especificidade e é usada para determinar o impacto de um teste diagnóstico novo na probabilidade de uma doença. A fórmula para calcular a RV de um teste positivo (RV+) é $RV+ = \text{sensibilidade} / (1 - \text{especificidade})$, ao passo que a fórmula para calcular a RV de um teste negativo (RV-) é $RV- = (1 - \text{sensibilidade}) / \text{especificidade}$. Especificamente, empregamos a RV para avaliar a probabilidade pré-teste de fragilidade com diferentes pontos de corte propostos para a FPM, considerando a prevalência da doença na população estudada.

O estudo foi realizado em conformidade com as diretrizes *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies* de 2015⁽²⁴⁾ e foi aprovado pelo conselho de revisão institucional (CAAE n. 3.505.830 - 29/07/2019). Todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Os dados obtidos foram armazenados em tempo real na plataforma *Research Electronic Data Capture* (REDCap; Vanderbilt University, Nashville, TN, EUA). Nossa intenção é permitir que outros pesquisadores (e participantes de estudos) tenham livre acesso aos dados da pesquisa mediante solicitação.

Análise estatística

Resumimos as variáveis quantitativas usando medianas e intervalos interquartis. Expressamos as variáveis categóricas e qualitativas em números e proporções. Usamos o teste do qui-quadrado para comparar as variáveis categóricas e o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney para comparar os dados contínuos. Para medir a precisão global do teste índice, usamos a ASC. A FPM ≤ 19 kgf foi o ponto de corte que apresentou a melhor precisão diagnóstica. Consideramos estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$. Realizamos a análise estatística por meio

do programa *GraphPad Prism*, versão 9.0.3 (*GraphPad Software, Inc.*, San Diego, CA, EUA).

RESULTADOS

Entre 2020 e 2021, 128 pacientes com idade ≥ 60 anos e diagnóstico de asma moderada a grave foram avaliados quanto à elegibilidade e convidados a participar do estudo. Foram excluídos 32 pacientes, pelos seguintes motivos: sem consentimento livre e esclarecido; fumante ou ex-fumante com carga tabágica > 10 anos-maço; doença pulmonar ou extrapulmonar grave; e exacerbação aguda nas últimas quatro semanas (Figura 1). Noventa e seis pacientes foram incluídos na análise. A mediana da idade dos participantes foi de 67 (64-73) anos. A maioria eram mulheres (78%) não brancas (91%) cujo nível socioeconômico era baixo.

Dezenove pacientes preencheram os critérios de fenótipo de fragilidade; a prevalência de fragilidade em nossa amostra foi de 19,79%. A FPM identificou aqueles com risco de fragilidade, com ASC de 71,6% (61,5-80,4%; $p < 0,002$). O ponto de corte de FPM ≤ 19 kgf apresentou sensibilidade de 73,58% e especificidade de 67,53% (Figura 2). Não ocorreram eventos adversos significativos em virtude do teste de FPM ou da avaliação da velocidade da marcha.

Avaliamos as propriedades diagnósticas do teste índice com diferentes pontos de corte para definir força muscular baixa. A Figura 3 ilustra os valores preditivos positivos (VPP) e as respectivas RV. Para o ponto de corte de FPM ≤ 19 kgf, obtivemos uma RV+ de 2,27, com VPP de aproximadamente 40%, e uma RV- de 0,39, com VPP de aproximadamente 6%.

Realizamos uma análise de sensibilidade da precisão do teste índice, ajustada pelo sexo. A Tabela 1 mostra a distribuição da sensibilidade, especificidade, RV+ e RV- de diferentes pontos de corte de FPM para

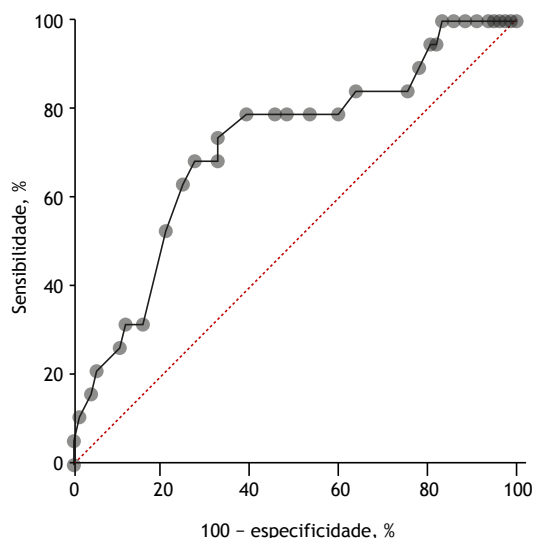


Figura 2. Precisão diagnóstica do teste de força de preensão manual, determinada pela ASC. O ponto de corte ≤ 19 kgf apresentou a melhor precisão diagnóstica, com sensibilidade de 73,58% e especificidade de 67,53%.

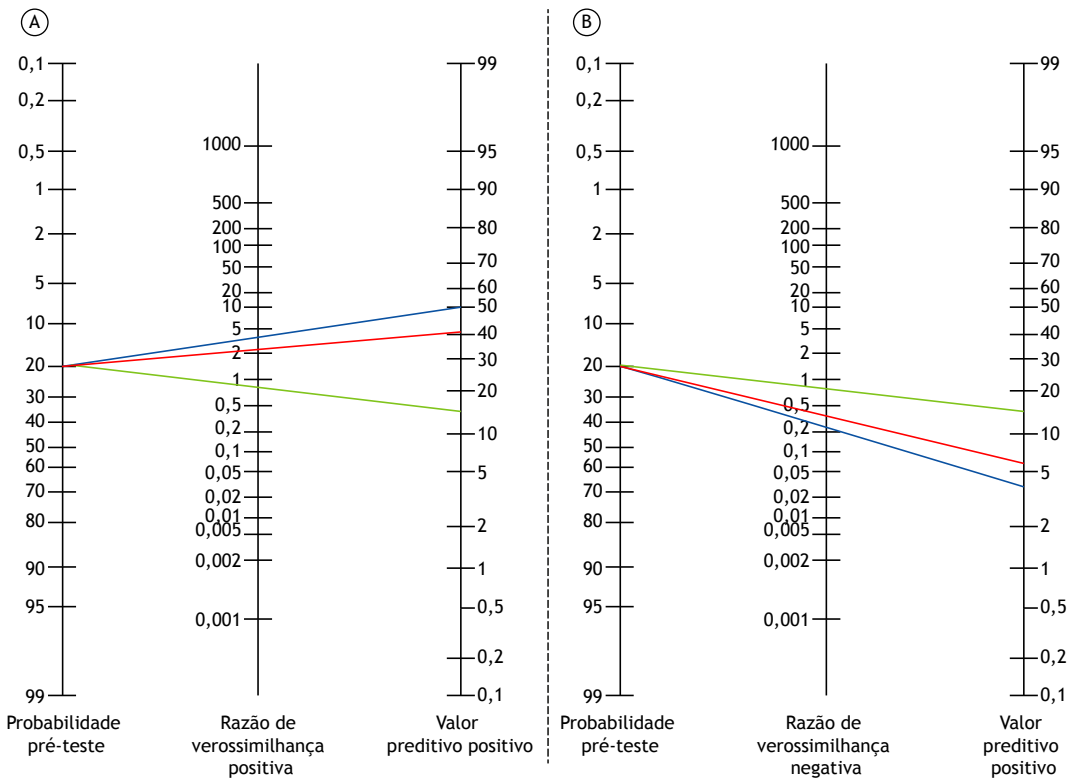


Figura 3. Nomograma de Fagan mostrando os valores preditivos positivos (VPP) para vários pontos de corte e razões de verossimilhança positivas (RV+), em A, e razões de verossimilhança negativas (RV-), em B. Em A, VPP para o diagnóstico de fragilidade com base em pontos de corte de força de prensão manual (FPM) ≤ 11 kgf, ≤ 19 kgf e ≤ 28 kgf (probabilidade pré-teste de fragilidade: 19,79%). Com o ponto de corte de FPM ≤ 19 kgf (linha vermelha), obtivemos uma RV+ de 2,27, com VPP de aproximadamente 40%; com o ponto de corte de FPM ≤ 11 kgf (linha verde), obtivemos uma RV+ de 4,05, com VPP de 50%; com o ponto de corte de FPM ≤ 28 kgf (linha azul), obtivemos uma RV+ de 1,08, com VPP de 16%. Em B, RV- e VPP para o diagnóstico de fragilidade com base nos mesmos pontos de corte de FPM. Com o ponto de corte de FPM ≤ 19 kgf (linha vermelha), obtivemos uma RV- de 0,39, com VPP de aproximadamente 6%; com o ponto de corte de FPM ≤ 11 kgf (linha verde), obtivemos uma RV- de 0,83, com VPP de aproximadamente 16%; com o ponto de corte de FPM ≤ 28 kgf (linha azul), obtivemos uma RV- de 0,27, com VPP de aproximadamente 4%.

Tabela 1. Propriedades diagnósticas do teste índice para avaliar o risco de fragilidade em mulheres e homens.

Mulheres					Homens				
Ponto de corte da FPM, kgf	Sensibilidade, %	Especificidade, %	RV +	RV -	Ponto de corte da FPM, kgf	Sensibilidade, %	Especificidade, %	RV +	RV -
≤ 9	12,50	98,31	7,38	0,89	≤ 20	0,0	100	0,0	1,0
≤ 12	31,25	86,44	2,30	0,80	≤ 25	33,33	83,33	2,0	0,8
≤ 19	87,50	57,63	2,06	0,22	≤ 27	66,67	77,78	3,0	0,43
≤ 24	93,75	27,12	1,29	0,23	≤ 32	100	66,67	3,0	0,0

FPM: força de prensão manual; RV+: razão de verossimilhança positiva; e RV-: razão de verossimilhança negativa.

mulheres e homens. No caso das mulheres, a maior sensibilidade do teste índice foi com o ponto de corte ≤ 27 kgf (93,75%), com RV- de 1,23, e a maior especificidade foi com o ponto de corte ≤ 12 kgf (86,44%). A FPM ≤ 11 kgf apresentou RV+ de 3,69, com VPP de aproximadamente 48%, e a FPM ≤ 20 kgf apresentou RV+ de 1,08, com VPP de 21%. Obtivemos uma RV- de 0,29, com VPP de 5%, com o ponto de corte de FPM ≤ 17 kgf. Quanto às propriedades diagnósticas do teste índice para os homens, a FPM

≤ 27 kgf apresentou RV+ de 3,00, com VPP de 45%, e RV- de 0,43, com VPP de 5%.

Análise comparativa de desfechos da asma, comorbidades e função pulmonar por estado de fragilidade

Os pacientes frágeis eram significativamente mais velhos ($p = 0,04$) que os não frágeis (Tabela 2). Quanto às comorbidades, a maioria dos pacientes relatou rinite (74%) e refluxo gastroesofágico (60%); a depressão foi menos comum, e a demência, rara.

A maioria dos pacientes relatou alta adesão ao tratamento e técnica inalatória correta. A adesão a até 80% das doses prescritas foi relatada por 83% e 79% dos pacientes não frágeis e frágeis, respectivamente. Aproximadamente 90% dos pacientes em ambos os grupos demonstraram técnica correta de inalação, sem erros críticos. Quanto ao controle da asma, a maioria dos participantes do estudo estava recebendo tratamento com doses médias de β_2 -agonistas de longa duração e corticosteroides inalatórios ou altas doses de corticosteroides inalatórios, em conformidade com as recomendações da GINA para o passo 4 do tratamento da asma. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à mediana da pontuação obtida no *5-item Asthma Control Questionnaire*, embora 31% dos pacientes frágeis apresentassem doença não controlada, em comparação com 23% dos não frágeis.

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos parâmetros de função pulmonar. A mediana do VEF₁ (em L e em % previsto, respectivamente) foi de 2,06 L (73%) no grupo não frágil e de 1,89 L (72%) no grupo frágil. É importante ressaltar que a espirometria não foi realizada em 10 (10%) dos pacientes, por questões de biossegurança durante a pandemia de COVID-19. Os dados referentes a 7 (9%) dos pacientes do grupo não frágil e 3 (16%) do grupo frágil estavam incompletos (Tabela 2).

Também analisamos a exposição cumulativa a corticosteroides no ano anterior. Observamos maior frequência de uso de corticosteroides no grupo frágil, embora a diferença não tenha sido significativa. Em particular, 68% dos pacientes do grupo frágil necessitaram de pelo menos um ciclo de corticosteroide

oral e 16% necessitaram de pelo menos um ciclo de corticosteroide parenteral no ano anterior. Nenhum dos dois grupos relatou internação hospitalar por asma no ano anterior. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à força muscular em relação à exposição cumulativa a corticosteroides, com medianas de FPM de 23,00 (15-26) kgf e 21,00 (16-27) kgf nos grupos frágil e não frágil, respectivamente ($p = 0,869$).

DISCUSSÃO

Investigamos a precisão diagnóstica do teste de FPM para avaliar o risco de fragilidade em pacientes com idade ≥ 60 anos e asma moderada a grave em um centro terciário de referência no Brasil. Nossos achados sugerem que a FPM é uma ferramenta simples e confiável para determinar, no próprio local de atendimento médico, o risco de fragilidade. O efeito do observador é mínimo quando se avalia a força muscular por meio de um dinamômetro manual,⁽¹⁴⁾ e qualquer membro treinado da equipe multidisciplinar pode realizar esse procedimento. Portanto, uma ferramenta diagnóstica precisa e fácil de usar facilita os programas de triagem de fragilidade em pacientes idosos com asma.

No Brasil, o processo de envelhecimento ocorre em ampla desigualdade social, muitas vezes em condições de saúde e socioeconômicas precárias.⁽²⁵⁾ Os ambientes influenciam muito o comportamento individual e a exposição a riscos à saúde. Segundo a OMS, idoso é aquele com mais de 60 anos de idade.⁽²⁶⁾ De fato, a expectativa de vida pode variar em países desenvolvidos e em desenvolvimento porque os ambientes influenciam o comportamento individual, a exposição a riscos e o acesso aos serviços de saúde.⁽²⁷⁾

Tabela 2. Características basais da população do estudo, estratificadas de acordo com a presença ou ausência de fragilidade.^a

Variável	Grupo		p
	Não frágil (n = 77)	Frágil (n = 19)	
Idade, anos	67 [60-90]	69 [61-88]	0,04
Sexo feminino	59 (76,6)	16 (84,2)	0,55
Não branca	71 (92,2)	17 (89,5)	0,65
Renda familiar, número de salários mínimos	1,9 [0,96-2,44]	1,0 [0,96-2,0]	0,20
IMC, kg/m ²	29,5 [26,5-33,1]	28,8 [23,7-33,7]	0,58
Espirometria ^b			
VEF ₁ , L	2,06 [1,7-2,5]	1,8 [1,3-2,2]	0,79
VEF ₁ , % previsto	72,6 [66,5-81,5]	80,5 [69,3-88,4]	0,17
CVF, L	1,3 [1,1-1,6]	1,3 [0,7-1,5]	0,22
CVF, % previsto	61,2 [47,3-69,2]	58,2 [45,4-80,7]	0,76
VEF ₁ /CVF	0,63 [0,51-0,83]	0,63 [0,47-0,84]	
Pontuação no ACQ-5	0,80 [0,2-1,6]	1,2 [0,2-1,6]	0,96
Reduções graduais do corticosteroide oral no último ano	34 (44,16)	13 (68,4)	0,07
Ciclos de corticosteroide parenteral no último ano	7 (7,69)	3 (15,8)	0,37
Comorbidades			
Rinite	56 (72,7)	15 (78,9)	0,77
Refluxo gastroesofágico	46 (59,7)	12 (73,2)	> 0,99
Depressão	19 (24,6)	5 (26,3)	> 0,99
Demência	1 (1,3)	0 (0)	0,36

ACQ-5: *5-item Asthma Control Questionnaire* (Questionário de Controle da Asma com 5 itens). ^aDados expressos em mediana [IIQ] ou n (%). ^bDados espirométricos não disponíveis em 10 (10,41%) dos pacientes.

A FPM tem sido historicamente usada de forma confiável na avaliação da fragilidade.^(13,14) A prevalência de fragilidade em nossa amostra foi de aproximadamente 20%. O predomínio de pacientes com asma moderada a grave pode explicar parcialmente essa taxa de prevalência, que é maior que as relatadas em estudos semelhantes com pacientes idosos com asma. Em um estudo realizado na França, adultos com asma apresentaram prevalência duas vezes maior de fragilidade que indivíduos sem asma (13% vs. 6%).⁽²⁸⁾ Em um estudo realizado no Japão, a prevalência de fragilidade em pacientes ambulatoriais com asma foi de 14,5%.⁽⁶⁾ Dismotilidade esofágica e aspiração crônica são doenças já relatadas em pacientes idosos com asma.⁽²⁹⁾ Isso poderia explicar a alta prevalência de refluxo gastroesofágico na população de nosso estudo. Em um estudo recente realizado no Japão, foi observada uma associação positiva entre exposição cumulativa a corticosteroides ao longo da vida e maior prevalência de fragilidade e fraqueza muscular.⁽³⁰⁾ Em nosso estudo, não observamos diferença significativa entre os dois grupos de pacientes quanto à força muscular em relação à exposição cumulativa a corticosteroides. No entanto, nosso estudo não foi projetado para esse propósito e é possível que não tivesse poder suficiente para detectar essa relação.

Cada vez mais evidências indicam que a fragilidade é um fator prognóstico fundamental em pacientes com doenças respiratórias crônicas.⁽³¹⁾ Recomenda-se que se avalie a fragilidade em idosos.⁽³²⁾ Infelizmente, poucos estudos abordaram o impacto da fragilidade na asma e vice-versa, particularmente em pacientes com doença moderada a grave. Nossos achados mostram que a fragilidade é de fato prevalente nessa população. Intervenções voltadas a fatores que levam ao desenvolvimento do fenótipo de fragilidade podem contribuir para melhorar os desfechos clínicos em pacientes idosos com asma.

Há vários instrumentos de triagem validados para avaliar o risco de fragilidade. A escolha da ferramenta mais adequada depende das peculiaridades do sistema de saúde e das características da população-alvo.⁽³³⁾ Apesar dos protocolos de pesquisa bem estabelecidos, há vários obstáculos à aplicação em larga escala na prática clínica.^(9,34) A avaliação da FPM não é demorada e é valiosa como marcador único de fragilidade em pacientes idosos com asma. Uma ferramenta diagnóstica mais direta, como é o caso do teste de FPM, pode ajudar a reduzir o desconforto dos pacientes e permitir que os médicos preencham essa lacuna nos programas de triagem de fragilidade.

Neste estudo, a FPM mostrou-se uma ferramenta diagnóstica confiável para avaliar o risco de fragilidade. Nossos resultados sugerem que os pontos de corte ≤ 19 kgf para mulheres e ≤ 27 kgf para homens constituem o melhor limiar para o diagnóstico de fragilidade em pacientes idosos com asma. Como método de triagem, a FPM abaixo de 28 kgf apresentou valor preditivo negativo altamente discriminativo. Estudos anteriores na população geriátrica geral relataram precisão de 0,55 a

0,87.^(35,36) A precisão do teste índice em pacientes com asma foi ligeiramente inferior aos 0,91 relatados em um estudo realizado no Canadá com idosos com idade > 75 anos na atenção primária.⁽¹³⁾ Não obstante, nossos achados sugerem que essa ferramenta altamente útil possa contribuir para programas de base populacional de triagem de fragilidade.

O fenótipo de fragilidade é um estado multifatorial ligado a uma relação complexa de fatores biológicos, ambientais e socioeconômicos, que podem diferir em diferentes populações. Por exemplo, em comparação com os participantes de um estudo realizado na Europa,⁽³⁷⁾ nossos pacientes foram mais comumente não brancos com nível socioeconômico mais baixo. A análise dos determinantes sociais dessas disparidades pode contribuir para que se compreenda melhor o processo saúde-doença em pacientes idosos com asma. Em virtude do perfil heterogêneo de gravidade da doença, função muscular periférica comprometida e características socioeconômicas em pacientes idosos com asma em todo o mundo, o teste de FPM requer validação em diferentes populações.

Este estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, 41 dos pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade não quiseram participar do estudo. Isso poderia afetar a validade externa de nossos resultados; entretanto, 75% dos pacientes elegíveis foram submetidos à avaliação de fragilidade e FPM. Realizamos este estudo durante a pandemia de COVID-19. Embora seja possível que pacientes frágeis estivessem mais inclinados a não participar, a prevalência de fragilidade em nossa amostra foi maior que a relatada em estudos anteriores, inclusive em estudos com pacientes idosos com asma.^(6,28) Em segundo lugar, os dados provenientes de nossa análise de sensibilidade devem ser interpretados com cautela em virtude do número reduzido de homens em nossa amostra. Vários fatores podem contribuir para uma maior prevalência de asma em mulheres idosas, incluindo alterações hormonais na pós-menopausa, aumento da exposição a desencadeantes ambientais e comorbidades. Alterações hormonais durante a menopausa podem diminuir os níveis de estrogênio, resultando em inflamação das vias aéreas e sintomas de asma.⁽³⁸⁾

Há evidências limitadas a respeito do tratamento da fragilidade em pacientes idosos com asma. As estratégias atuais de tratamento concentram-se no controle dos sintomas e na redução das exacerbações. No entanto, uma abordagem multidisciplinar das comorbidades e que inclua intervenção nutricional e prescrição de exercícios também poderia melhorar os desfechos da fragilidade em pacientes com doenças respiratórias.^(39,40) Mais pesquisas são necessárias para elaborar intervenções específicas para essa população.

A compreensão do fenótipo de fragilidade é fundamental para o manejo da asma em idosos. Em nosso estudo, idosos com asma moderada a grave apresentaram maior prevalência de fragilidade que a relatada na população geriátrica geral do Brasil.⁽¹⁰⁾

Demonstramos que a FPM é uma ferramenta diagnóstica precisa para avaliar o risco de fragilidade em pacientes com asma. Em uma análise estratificada pelo sexo, os pontos de corte de FPM ≤ 19 kgf em mulheres e ≤ 27 kgf em homens apresentaram a melhor precisão diagnóstica para avaliar o risco de fragilidade em pacientes idosos com asma. O desenvolvimento de uma ferramenta diagnóstica simples para uso no próprio local de atendimento facilita os programas de triagem de fragilidade em pacientes idosos com doenças respiratórias crônicas. Uma investigação mais profunda da FPM e de outros biomarcadores do fenótipo de fragilidade pode trazer resultados promissores.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

RGF, JB e MP projetaram o estudo. RGF, VA e MMFL coletaram os dados. JB, AAC e FH analisaram e interpretaram os dados e as estatísticas. GPP e CVNS forneceram material de estudo. RGF, JB, AAC, MP e FH interpretaram os resultados e redigiram o manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Nikolich-Zugich J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system [published correction appears in Nat Immunol. 2018;19(10):1146]. Nat Immunol. 2018;19(1):10-19. <https://doi.org/10.1038/s41590-017-0006-x>
- Moorman JE, Mannino DM. Increasing U.S. asthma mortality rates: who is really dying?. J Asthma. 2001;38(1):65-71. <https://doi.org/10.1081/JAS-100000023>
- Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. Lancet. 2010;376(9743):803-813. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61087-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61087-2)
- Ponte EV, Lima A, Almeida PCA, de Jesus JPV, Lima VB, Scichilone N, et al. Age is associated with asthma phenotypes. Respirology. 2017;22(8):1558-1563. <https://doi.org/10.1111/resp.13102>
- Bandeian-Roche K, Seplaki CL, Huang J, Buta B, Kalyani RR, Varadhan R, et al. Frailty in Older Adults: A Nationally Representative Profile in the United States. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2015;70(11):1427-1434. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv133>
- Kusunose M, Sando R, Mori M, Narita A, Nishimura K. Are frailty and patient-reported outcomes independent in subjects with asthma? A cross-sectional observational study. Clin Respir J. 2021;15(2):216-224. <https://doi.org/10.1111/crj.13287>
- Burke GL, Arnold AM, Bild DE, Cushman M, Fried LP, Newman A, et al. Factors associated with healthy aging: the cardiovascular health study. J Am Geriatr Soc. 2001;49(3):254-262. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.4930254.x>
- Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people [published correction appears in Lancet. 2013 Oct 19;382(9901):1328]. Lancet. 2013;381(9868):752-762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62167-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62167-9)
- Walston J, Buta B, Xue QL. Frailty Screening and Interventions: Considerations for Clinical Practice. Clin Geriatr Med. 2018;34(1):25-38. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.09.004>
- Andrade JM, Duarte YAO, Alves LC, Andrade FCD, Souza Junior PRB, Lima-Costa MF, et al. Frailty profile in Brazilian older adults: ELSI-Brazil. Rev Saude Publica. 2018;52Suppl 2(Suppl 2):17s. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2018052000616>
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146-M156. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>
- Lourenço RA, Moreira VG, Mello RGB, Santos IS, Lin SM, Pinto ALF, et al. Brazilian consensus on frailty in older people: concepts, epidemiology and evaluation instruments. Geriatr Gerontol Aging. 2018;12(2):121-135. <https://doi.org/10.5327/Z2447-211520181800023>
- Lee L, Patel T, Costa A, Bryce E, Hillier LM, Slonim K, et al. Screening for frailty in primary care: Accuracy of gait speed and hand-grip strength. Can Fam Physician. 2017;63(1):e51-e57.
- Bohannon RW. Test-Retest Reliability of Measurements of Hand-Grip Strength Obtained by Dynamometry from Older Adults: A Systematic Review of Research in the PubMed Database. J Frailty Aging. 2017;6(2):83-87. <https://doi.org/10.14283/jfa.2017.8>
- Aliberti MJR, Szejf C, Covinsky KE, Lee SJ, Jacob-Filho W, Suemoto CK. Prognostic value of a rapid sarcopenia measure in acutely ill older adults. Clin Nutr. 2020;39(7):2114-2120. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.08.026>
- Syddall H, Cooper C, Martin F, Briggs R, Aihie Sayer A. Is grip strength a useful single marker of frailty?. Age Ageing. 2003;32(6):650-656. <https://doi.org/10.1093/ageing/afg111>
- Roman MA, Rossiter HB, Casaburi R. Exercise, ageing and the lung. Eur Respir J. 2016;48(5):1471-1486. <https://doi.org/10.1183/13993003.00347-2016>
- Battaglia S, Benfante A, Spatafora M, Scichilone N. Asthma in the elderly: a different disease?. Breathe (Sheff). 2016;12(1):18-28. <https://doi.org/10.1183/20734735.002816>
- Ponte EV, Stelmach R, Franco R, Souza-Machado C, Souza-Machado A, Cruz AA. Age is not associated with hospital admission or uncontrolled symptoms of asthma if proper treatment is offered. Int Arch Allergy Immunol. 2014;165(1):61-67. <https://doi.org/10.1159/000367924>
- Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma; [cited 2023 Apr 1]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020. Available from: <http://www.ginasthma.org>
- Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J. 1999;14(4):902-907. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x>
- 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>
- Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. Age Ageing. 2011;40(4):423-429. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr051>
- Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. BMJ Open. 2016;6(11):e012799. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012799>
- Lima-Costa MF, Facchini LA, Matos DL, Macinko J. Changes in ten years of social inequalities in health among elderly Brazilians (1998-2008). [Article in Portuguese]. Rev Saude Publica. 2012;46 Suppl 1:100-107. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102012005000059>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO [updated 2002; cited 2023 Mar 01]. Active ageing: a policy framework. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67215>
- GBD 2017 Mortality Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in Lancet. 2019 Jun 22;393(10190):e44]. Lancet. 2018;392(10159):1684-1735. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31891-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31891-9)
- Landré B, Nadif R, Goldberg M, Gourmelen J, Zins M, Ankré J, et al. Asthma is associated with frailty among community-dwelling adults: the GAZEL cohort. BMJ Open Respir Res. 2020;7(1):e000526. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000526>
- Marik PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the

- elderly. *Chest*. 2003;124(1):328-336. <https://doi.org/10.1378/chest.124.1.328>
30. Ryu K, Fukutomi Y, Nakatani E, Iwata M, Nagayama K, Yano K, et al. Frailty and muscle weakness in elderly patients with asthma and their association with cumulative lifetime oral corticosteroid exposure. *Allergol Int*. 2023;72(2):252-261. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.10.005>
 31. Bandeen-Roche K, Seplaki CL, Huang J, Buta B, Kalyani RR, Varadhan R, et al. Frailty in Older Adults: A Nationally Representative Profile in the United States. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(11):1427-1434. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv133>
 32. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Woodhouse L, Rodríguez-Mañas L, Fried LP, et al. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(9):771-787. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1273-z>
 33. Faller JW, Pereira DDN, de Souza S, Nampo FK, Orlandi FS, Matumoto S. Instruments for the detection of frailty syndrome in older adults: A systematic review. *PLoS One*. 2019;14(4):e0216166. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216166>
 34. Kojima G, Liljas AEM, Iliffe S. Frailty syndrome: implications and challenges for health care policy. *Risk Manag Healthc Policy*. 2019;12:23-30. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S168750>
 35. Sousa-Santos AR, Amaral TF. Differences in handgrip strength protocols to identify sarcopenia and frailty - a systematic review. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):238. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0625-y>
 36. Pijpers E, Ferreira I, Stehouwer CD, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. The frailty dilemma. Review of the predictive accuracy of major frailty scores. *Eur J Intern Med*. 2012;23(2):118-123. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.09.003>
 37. Cruz AA, Riley JH, Bansal AT, Ponte EV, Souza-Machado A, Almeida PCA, et al. Asthma similarities across ProAR (Brazil) and U-BIOPRED (Europe) adult cohorts of contrasting locations, ethnicity and socioeconomic status. *Respir Med*. 2020;161:105817. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.105817>
 38. Baptist AP, Hamad A, Patel MR. Special challenges in treatment and self-management of older women with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(2):125-130. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.05.013>
 39. Walston J, Buta B, Xue QL. Frailty Screening and Interventions: Considerations for Clinical Practice. *Clin Geriatr Med*. 2018;34(1):25-38. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.09.004>
 40. Symvoulakis EK, Kamekis A, Drakonaki E, Mastrodemou S, Ryerson CJ, Antoniou K. Frailty and chronic respiratory disease: the need for a multidisciplinary care model. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2021;38(3):e2021031. <https://doi.org/10.36141/svdld.v38i3.11599>



Impacto do comprometimento da função pulmonar nos desfechos clínicos em sobreviventes de COVID-19 grave sem doenças respiratórias preexistentes

Igor Gorski Benedetto¹, Ravena Maya Cardoso da Silva¹,
Guilherme Moreira Hetzel¹, Gabriel da Silva Viana¹,
Amanda Reis Guimarães¹, Luciano Folador¹, Vicente Bohrer Brentano¹,
Tiago Severo Garcia¹, Sergio Pinto Ribeiro¹, Paulo de Tarso Roth Dalcin¹,
Marcelo Basso Gazzana¹, Danilo Cortozi Berton¹

1. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 12 dezembro 2022.

Aprovado: 4 fevereiro 2023.

Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Investigar o impacto do comprometimento da função pulmonar nos desfechos centrados no paciente após a alta hospitalar em pacientes sem doenças respiratórias preexistentes que foram hospitalizados em virtude de COVID-19 grave. **Métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo de coorte em andamento, no qual pacientes com COVID-19 grave (com idade > 18 anos) são avaliados 2-6 meses depois da alta hospitalar. Avaliamos os sintomas respiratórios, a qualidade de vida relacionada à saúde, a função pulmonar e a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. A definição de distúrbio ventilatório restritivo foi CPT abaixo do limite inferior da normalidade na pletismografia. As imagens de TC de tórax realizadas durante a hospitalização foram avaliadas quanto à presença e extensão de alterações parenquimatosas. **Resultados:** Em média $17,2 \pm 5,9$ semanas depois do diagnóstico de COVID-19, foram avaliados 120 pacientes. Destes, 23 (19,2%) relataram doenças respiratórias crônicas preexistentes e apresentaram pior função pulmonar e maior dispneia aos esforços na consulta de acompanhamento quando comparados aos outros participantes. Quando excluimos os 23 pacientes com doenças respiratórias preexistentes e mais 2 pacientes (sem medidas de volumes pulmonares), observamos distúrbio ventilatório restritivo em 42/95 pacientes (44%). Esse subgrupo de pacientes ($52,4\%$ dos quais eram do sexo masculino, com média de idade de $53,9 \pm 11,3$ anos) apresentou menor eficiência das trocas gasosas (DL_{CO}), maior dispneia na vida diária e dessaturação de oxigênio ao exercício e redução da qualidade de vida relacionada à saúde em comparação com aqueles sem redução da CPT ($50,9\%$ dos quais eram do sexo masculino, com média de idade de $58,4 \pm 11,3$ anos). A necessidade de terapia intensiva e pontuações mais altas no escore de alterações parenquimatosas na TC de tórax apresentaram relação com distúrbio ventilatório restritivo subsequente. **Conclusões:** A presença de distúrbio ventilatório restritivo aproximadamente 4 meses depois da COVID-19 grave em pacientes sem comorbidades respiratórias prévias implica piores desfechos clínicos.

Descritores: Síndrome pós-COVID-19 aguda; Testes de função respiratória; Teste de esforço; Qualidade de vida; Seguimentos.

[Identificador no ClinicalTrials.gov: NCT04410107 (<http://www.clinicaltrials.gov/>)]

INTRODUÇÃO

Sintomas respiratórios duradouros e comprometimento da função pulmonar têm sido cada vez mais reconhecidos como sequelas da COVID-19.⁽¹⁾ Embora o acometimento do sistema respiratório durante a SARS seja grande, há relatos de que vários sistemas extrapulmonares também sofrem considerável perda de saúde.⁽²⁾ Em um estudo no qual a mediana do período de acompanhamento foi de 75 dias após o diagnóstico, o estado de saúde ruim percebido após a COVID-19 não apresentou relação nem

com alterações persistentes nos exames de imagem do tórax nem com a gravidade da doença na fase aguda.⁽²⁾ Por outro lado, o comprometimento da função pulmonar apresentou correlações significativas com piora da dispneia, avaliada por meio da escala modificada de dispneia do *Medical Research Council* (mMRC), e da pontuação obtida no domínio "capacidade funcional" do *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) 45 dias depois da alta hospitalar.⁽³⁾

Endereço para correspondência:

Danilo Cortozi Berton. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Unidade de Fisiologia Pulmonar, Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2050, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3359-8241. E-mail: dberton@hcpa.edu.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA; Processo n. 2020-0169). DCB é pesquisador bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo n. 304061/2019-0). As fontes de financiamento não tiveram nenhuma participação no desenho do estudo, na análise dos dados ou na decisão de enviar o artigo para publicação.

O impacto de comorbidades respiratórias prévias na função pulmonar e sua relação com queixas respiratórias duradouras e prejuízo na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) também foi menos explorado em estudos anteriores. É concebível que o ideal seria excluir pacientes com comorbidades respiratórias prévias para realizar uma análise imparcial dos efeitos das sequelas pulmonares da COVID-19 aguda nos desfechos clínicos.⁽⁴⁾ Além disso, a recomendação internacional padrão de que valores abaixo do limite inferior da normalidade⁽⁵⁾ (isto é, o 5 percentil de uma população saudável) sejam usados para definir o comprometimento da função pulmonar não tem sido consistentemente seguida^(1,6,7) ou relatada.⁽⁸⁾

Levantamos a hipótese de que a disfunção pulmonar persistente após a COVID-19 grave prejudicaria ainda mais os desfechos clínicos em pacientes que estivessem se recuperando da doença. Portanto, nosso objetivo principal foi avaliar o impacto do comprometimento ventilatório em repouso (isto é, valores abaixo do limite inferior da normalidade) na QVRS geral, nos sintomas respiratórios e no desempenho durante o exercício após a hospitalização por COVID-19 grave em pacientes sem doenças respiratórias crônicas. Os objetivos secundários foram comparar pacientes com e sem doenças respiratórias crônicas quanto a esses desfechos clínicos e identificar preditores de comprometimento ventilatório nos pacientes sem doenças respiratórias crônicas.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo de coorte ainda em andamento, realizado em um único centro, com pacientes adultos hospitalizados entre 31 de março de 2020 e 23 de novembro de 2021 em virtude de pneumonia grave por COVID-19. A carga de comorbidades foi avaliada pelo Índice de Comorbidade de Charlson.⁽⁹⁾ Todos os procedimentos foram realizados durante uma única consulta, que ocorreu 2-6 meses depois da confirmação laboratorial da infecção por SARS-CoV-2. Durante a consulta, os participantes do estudo foram submetidos a teste de função pulmonar completo e teste de caminhada de seis minutos (TC6). Em seguida, os participantes preencheram questionários para avaliar a QVRS e os sintomas respiratórios, bem como sintomas de ansiedade, depressão e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). As principais medidas de desfecho foram obtidas a partir da análise transversal dos dados supracitados. Os dados clínicos, laboratoriais e de exame de imagem do tórax obtidos durante a hospitalização foram extraídos dos prontuários médicos dos pacientes. Um escore semiquantitativo⁽¹⁰⁾ foi usado para avaliar o envolvimento pulmonar na primeira TC de tórax realizada durante a hospitalização. Cada um dos cinco lobos pulmonares foi avaliado visualmente em uma escala de 0 a 5: 0 = sem envolvimento; 1 = envolvimento < 5%; 2 = envolvimento de 5-25%; 3 = envolvimento de 26-49%; 4 = envolvimento de 50-75%; 5 = envolvimento > 75%. A pontuação total da TC foi calculada por meio da soma da pontuação

de cada lobo e variou de 0 (sem envolvimento) a 25 (envolvimento máximo). Dois radiologistas torácicos avaliaram as imagens de TC de tórax em um sistema de banco de dados digital (IMPAX, versão 8.1.2.SP&.1; Agfa HealthCare, Mortsels, Bélgica), e as pontuações finais foram determinadas por consenso.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo n. 2020-0169) e foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinque. Todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O protocolo do estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov (Identificador: NCT04410107).

Pacientes com idade ≥ 18 anos com COVID-19 grave confirmada laboratorialmente atendidos no departamento respiratório foram convidados a participar, constituindo uma amostra de conveniência. A confirmação laboratorial de infecção por SARS-CoV-2 foi feita por teste de RT-PCR positivo em amostra obtida por meio de swab nasal. A definição adotada de COVID-19 grave foi febre ou suspeita de infecção do trato respiratório inferior mais um dos seguintes critérios: 1) frequência respiratória > 30 ciclos/min; 2) desconforto respiratório grave ou $SpO_2 \leq 93\%$ em ar ambiente; 3) infiltrados pulmonares $> 50\%$ em exame de imagem do tórax 24-48 h depois da internação hospitalar.⁽¹¹⁾ Foram excluídos os pacientes com instabilidade clínica 2 meses antes da entrada no estudo, aqueles com infecção ativa do trato respiratório e aqueles com qualquer quadro clínico que impedisse a realização dos procedimentos do estudo.

Procedimentos

A espirometria, a pletismografia corporal, a medição da DL_{CO} pelo método da respiração única e a oscilometria de impulso foram realizadas em conformidade com as normas estabelecidas pela *American Thoracic Society/European Respiratory Society*, por meio de um sistema automatizado (*MasterScreen™ PFT*; *CareFusion*, Yorba Linda, CA, EUA). O último valor de hemoglobina medido durante a hospitalização foi usada para a correção da DL_{CO} . A espirometria, os volumes pulmonares e os parâmetros da DL_{CO} foram expressos em valores absolutos e porcentagem do previsto.⁽¹²⁻¹⁴⁾ As medidas de oscilometria de impulso também foram expressas em forma de valores absolutos e porcentagem do previsto.⁽¹⁵⁾ O distúrbio ventilatório obstrutivo (redução da relação VEF_1/CVF após a administração de broncodilatador), o distúrbio ventilatório restritivo (redução da CPT) e a redução da DL_{CO} foram caracterizados por medidas abaixo do limite inferior da normalidade (isto é, abaixo do escore Z de $-1,645$).⁽⁵⁾

O TC6 foi realizado em ambiente fechado, em um corredor plano de 25 m, em conformidade com as normas técnicas mais recentes da *European Respiratory Society/American Thoracic Society*. Todos os TC6 foram realizados pelo menos 30 min depois dos testes de função pulmonar. O monitoramento contínuo da SpO_2 foi realizado por meio de um sensor de oximetria de pulso (*PureLight® 8000AA*; *Nonin Medical, Inc.*, Plymouth, MN, EUA). A distância percorrida no TC6 foi expressa

em porcentagem do valor previsto,⁽¹⁶⁾ e valores abaixo do limite inferior da normalidade definiram capacidade de exercício reduzida.

A mMRC foi usada para avaliar a dispneia durante as atividades cotidianas, indo de 0 (ausência de dispneia durante exercícios extenuantes) a 4 (falta de ar para sair de casa ou falta de ar ao se vestir ou se despir).⁽¹⁷⁾ A tosse e a produção de escarro foram avaliadas por meio de uma tradução adaptada do questionário de sintomas respiratórios da *American Thoracic Society*.⁽¹⁸⁾

A QVRS geral foi avaliada por meio do SF-36. O SF-36 é um questionário com 36 itens divididos em oito domínios que medem aspectos sociais, físicos e da saúde mental. A pontuação em cada domínio varia de 0 a 100; quanto maior a pontuação, melhor a qualidade de vida.⁽¹⁹⁾ Valores de referência para a população brasileira⁽²⁰⁾ foram usados para a comparação com os valores obtidos no presente estudo.

Sintomas de depressão e ansiedade foram avaliados por meio do Inventário de Depressão de Beck (IDB) e do Inventário de Ansiedade de Beck (IAB), respectivamente. O IDB e o IAB consistem em 21 conjuntos de afirmações sobre sintomas de depressão e ansiedade nos últimos 7 dias, avaliados em uma escala ordinal de Likert de 0 a 3.^(21,22) Um IDB > 14 e um IAB > 8 indicam algum nível de depressão⁽²³⁾ e ansiedade,⁽²²⁾ respectivamente.

O TEPT foi avaliado por meio da *PTSD Checklist, Civilian Version* (lista de verificação de TEPT em civis) autoaplicável,⁽²⁴⁾ que compreende 17 itens que avaliam três grupos de sintomas durante o mês anterior, em uma escala de 1 a 5 (não a muito): re-experiências, comportamento de negação/torpor emocional e aumento do estado de agitação.⁽²³⁾ Uma pontuação ≥ 3 (média) em qualquer um dos 17 itens é considerada clinicamente significativa.⁽²⁵⁾

Análise estatística

Os dados foram analisados por meio do programa *Predictive Analytics Software*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. A normalidade foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados contínuos foram apresentados em forma de média $\pm$ dp ou mediana (IIQ), dependendo da distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram relatadas em forma de frequências e proporções. As comparações entre os grupos foram realizadas por meio do teste t de Student independente, do teste do qui-quadrado de Pearson ou do teste exato de Fisher. A análise de regressão logística passo a passo (*stepwise*) foi usada para identificar as variáveis de hospitalização relacionadas com função pulmonar alterada em indivíduos sem comorbidades respiratórias prévias.

RESULTADOS

Foram avaliados para possível inclusão no estudo 152 pacientes. Destes, 120 (88,1%) foram incluídos em média 17,2 semanas depois do resultado positivo do teste de RT-PCR para infecção por SARS-CoV-2 (IC95%: 16,1-18,3; Figura 1). Vinte e três participantes

(19,2%) relataram que tinham doenças respiratórias crônicas antes da COVID-19 (asma, em 11; DPOC, em 9; tuberculose pulmonar, em 2; bronquiectasias, em 1). Outras comorbidades, dispneia na vida diária antes da COVID-19, duração dos sintomas da COVID-19 antes da internação hospitalar e características da hospitalização foram semelhantes naqueles com e sem doenças respiratórias preexistentes (dados não apresentados). Na consulta de acompanhamento, entretanto, apesar da semelhança quanto à QVRS e sintomas psicológicos, aqueles com doenças respiratórias preexistentes apresentaram pior função pulmonar, dispneia aos esforços e saturação de oxigênio. Nesse grupo, a prevalência de distúrbio ventilatório obstrutivo e redução anormal da DL_{CO} foi maior ($p < 0,001$ e $p = 0,10$, respectivamente; Tabela 1), assim como o foi a prevalência de tosse clinicamente relevante (4-6 vezes por dia, ≥ 4 dias por semana; 31,8% vs. 11,0%; $p = 0,01$) e catarro no peito ($>$ duas vezes por dia; 23,8% vs. 8,8%; $p = 0,06$).

Quando excluímos os pacientes com doenças respiratórias preexistentes ($n = 23$) e aqueles sem medidas de volumes pulmonares ($n = 2$), observamos uma prevalência de 42/95 pacientes (44,2%) com distúrbio ventilatório restritivo e uma prevalência de 37/95 pacientes (38,9%) com redução anormal da DL_{CO} . Dos 42 pacientes com distúrbio ventilatório restritivo, 14 (33,3%) não apresentaram DL_{CO} reduzida. Nenhum apresentou distúrbio ventilatório obstrutivo (com uso do limite inferior da normalidade ou de razão fixa abaixo de 0,7). Os pacientes com distúrbio ventilatório restritivo apresentaram menor duração dos sintomas antes da hospitalização e maiores proporções de internação na UTI e ventilação mecânica invasiva, além de maior tempo de internação, maior tempo de ventilação mecânica invasiva e maior pontuação na TC de tórax. Na consulta de acompanhamento, esses pacientes apresentaram pior dispneia na vida diária e pior DL_{CO} , além de maior prevalência de capacidade de exercício reduzida, dispneia aos esforços e dessaturação de oxigênio (Tabela 2). A QVRS geral foi pior em quase todos os domínios, à exceção de dor corporal, função emocional e saúde mental (Figura 2). Embora a prevalência de dispneia significativa (isto é, pontuação ≥ 2 na mMRC) tenha sido maior naqueles com distúrbio ventilatório restritivo, não houve diferenças entre aqueles com e sem distúrbio ventilatório restritivo no que se refere a tosse clinicamente relevante e produção de escarro (Figura 3). No que tange aos sintomas psicológicos, apenas as queixas relacionadas à ansiedade foram maiores naqueles com distúrbio ventilatório restritivo (Tabela 2).

A análise de regressão logística multivariada passo a passo com as variáveis idade, sexo e Índice de Comorbidade de Charlson revelou que a necessidade de terapia intensiva e a magnitude do envolvimento pulmonar (avaliada pela pontuação obtida nas imagens de TC de tórax) predisseram a presença de distúrbio ventilatório restritivo na consulta de acompanhamento (Tabela 3).

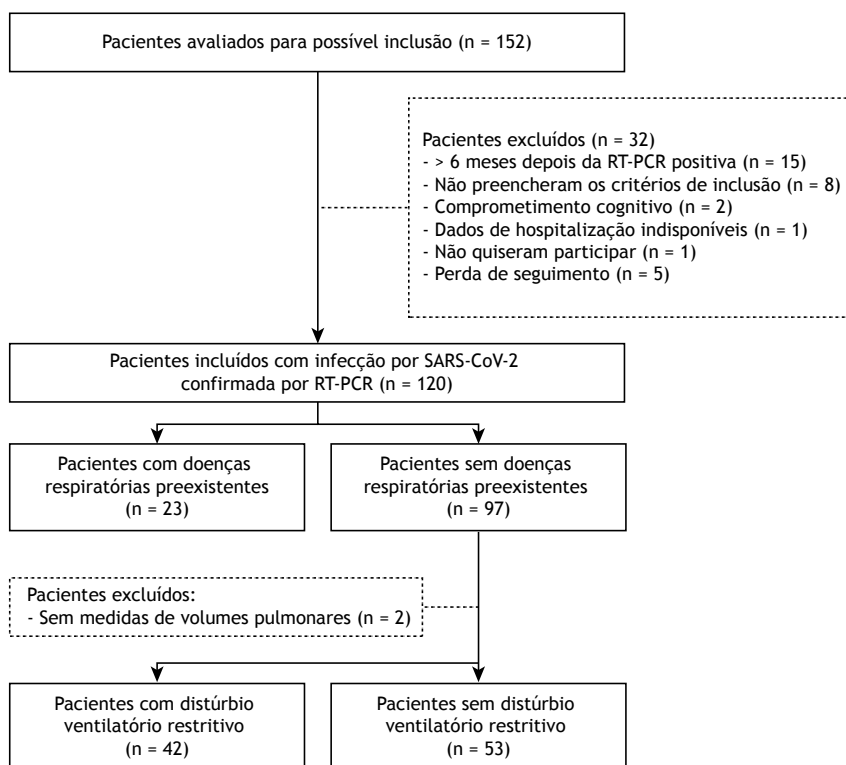


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de pacientes.

DISCUSSÃO

Sintomas respiratórios persistentes e comprometimento da função pulmonar têm sido cada vez mais reconhecidos como sequelas da COVID-19 aguda.⁽¹⁾ É menos estabelecido o quanto a presença de doenças respiratórias preexistentes e o comprometimento da função pulmonar após a COVID-19 afetam os desfechos clínicos. O presente estudo mostrou que a presença de doenças respiratórias prévias implica pior função pulmonar e sintomas respiratórios. Mesmo excluindo esses pacientes, demonstramos que o distúrbio ventilatório restritivo foi encontrado em 44% da amostra, geralmente com comprometimento das trocas gasosas ($DL_{CO} \downarrow$) alguns meses (≈ 4 meses) depois da hospitalização em virtude de COVID-19 grave. O distúrbio ventilatório restritivo relacionou-se com efeitos negativos nos desfechos centrados no paciente, incluindo dispneia aos esforços e na vida diária (pontuação ≥ 2 na mMRC), capacidade de exercício e QVRS geral.

Fadiga, dispneia e tosse estão entre as queixas mais comuns em estudos nos quais se examinaram os sintomas após a hospitalização ou o início da doença.⁽²⁶⁾ Curiosamente, os sintomas supracitados também são altamente prevalentes em pacientes não hospitalizados durante a fase aguda. Um estudo recente mostrou que a dispneia persistente após a COVID-19 somente 13% da amostra havia sido hospitalizada não apresentava relação com comprometimento cardiopulmonar evidente ou intolerância ao exercício.⁽²⁷⁾ Por outro lado, dispneia persistente, fadiga e intolerância ao exercício já foram

relacionadas com desequilíbrio entre a oferta e a utilização de oxigênio periférico, limitação ventilatória ou ventilação disfuncional em amostras com taxas de internação hospitalar de 10-96% durante a fase aguda da COVID-19.⁽²⁸⁾ Em um estudo no qual foram incluídos apenas pacientes que não estavam em estado crítico (27% dos quais não apresentavam hipoxemia e foram tratados ambulatorialmente), aqueles com dispneia persistente apresentaram menor CVF, DL_{CO} e distância percorrida no TC6, além de aumento da dessaturação durante o exercício,⁽²⁹⁾ achados consistentes com os nossos. No entanto, os autores do estudo supracitado⁽²⁹⁾ não quantificaram a gravidade da dispneia persistente nem mediram a CPT para diagnosticar distúrbio ventilatório restritivo. A redução da CVF e/ou do VEF_1 e relação VEF_1/CVF normal sugerem a presença de padrão restritivo e geralmente são necessárias medidas de volumes pulmonares para confirmá-lo. A restrição é uma possível disfunção decorrente de lesão pulmonar grave e dos cuidados médicos relacionados, causada por alterações parenquimatosas (doença pulmonar intersticial) ou extraparenquimatosas (perda da força muscular respiratória resultando em atrofia e fraqueza).⁽⁵⁾ A redução da DL_{CO} na presença de redução da CPT (e do volume alveolar) pode ser decorrente de qualquer um dos mecanismos supracitados. Por outro lado, a redução da DL_{CO} em pacientes sem restrição (ou obstrução) indica comprometimento da eficiência das trocas gasosas, o que, no presente contexto, indica doença pulmonar intersticial (destruição alveolar, espessamento alveolar ou desequilíbrio entre ventilação e perfusão) sem alterações mecânicas, ou

Tabela 1. Comparação de pacientes com e sem doenças respiratórias preexistentes quanto à função pulmonar, desempenho durante o exercício e qualidade de vida relacionada à saúde na consulta de acompanhamento.^a

Dados demográficos/antropométricos	Pacientes com doenças respiratórias preexistentes n = 23	Pacientes sem doenças respiratórias preexistentes n = 97	p
Idade, anos	53,9 ± 17,1	56,7 ± 11,6	0,462
Peso, kg	87,4 ± 19,6	87,8 ± 17,4	0,926
Estatutura, m	1,66 ± 0,05	1,66 ± 0,12	0,954
IMC, kg/m ²	31,6 ± 6,7	31,7 ± 5,5	0,918
Pontuação na mMRC	2 (0-4)	1 (0-3)	0,210
Espirometria	n = 23	n = 97	
Número de semanas após o diagnóstico de COVID-19	15,9 ± 8,0	17,2 ± 5,8	0,484
CVF, % do previsto	78,9 ± 16,5	87,6 (72,7-98,8)	0,661
VEF ₁ , % do previsto	76,7 ± 19,2	93,6 (83,6-106,6)	0,194
VEF ₁ /CVF	0,77 ± 0,11	0,87 ± 0,05*	< 0,001
VEF ₁ /CVF < LIN, n (%)	5 (21,7)	0*	< 0,001
Pletismografia	n = 23	n = 95	
CPT, % do previsto	85,7 ± 18,4	83,8 (74,5-92,7)	0,959
CPT < LIN, n (%)	11 (47,8)	42 (44,2)	0,754
CRF, % do previsto	98,8 (71,2-109,5)	81,7 (69,2-91,6)	0,255
VR, % do previsto	126,4 ± 59,9	94,7 (78,7-110,2)*	0,019
Capacidade pulmonar de difusão	n = 23	n = 95	
DL _{CO} , % do previsto	68,3 ± 22,3	83,3 (67,6-93,9)	0,149
DL _{CO} < LIN, n (%)	13 (59,1)	38 (40,0)	0,104
Oscilometria de impulso	n = 14	n = 62	
Resistência a 5 Hz, % do previsto	187,5 ± 60,8	127,5 (105,4-170,1)*	< 0,001
Resistência a 20 Hz, % do previsto	138,8 ± 43,2	123,2 ± 34,9	0,153
R _s -R ₂₀ , Kpa/L/s	0,24 ± 0,14	0,08 (0,06-0,13)*	0,004
Reatância a 5 Hz, Kpa/L/s	-0,25 ± 0,15	-0,11 (-0,15 a -0,08)*	0,008
Frequência de ressonância, 1/s	22,4 ± 7,0	16,3 ± 4,3*	0,008
Área de ressonância, Kpa/L	2,13 ± 1,52	0,53 (0,3-1,0)*	0,011
TC6	n = 23	n = 95	
DTC6, m	377,4 ± 117,8	410,0 ± 104,0	0,201
DTC6, % do previsto	69,0 ± 20,5	74,7 ± 25,1	0,329
DTC6 < LIN, n (%)	14 (60,9)	37 (38,9)	0,057
SpO ₂ em repouso, %	94,5 ± 1,9	96 (94-97)	0,568
SpO ₂ final, %	91,1 ± 4,7	94 (92-96)*	0,033
Pontuação final na escala de dispneia de Borg	3,0 ± 2,4	0 (0-3,2)	0,071
Pontuação final na escala de fadiga dos membros inferiores de Borg	2 (0-4)	0 (0-3)	0,698
Pontuação final na escala de dispneia de Borg/DTC6, n/km	8,1 (0,0-12,6)	0,0 (0,0-0,9)*	0,014
SF-36	n = 16	n = 70	
Capacidade funcional	46,2 ± 27,6	42,5 (30-61)	0,541
Função física	12 (0-81)	0 (0-75)	0,637
Dor corporal	56,9 ± 25,3	51,0 (31-74)	0,689
Estado geral de saúde	56,6 ± 22,8	62,0 (45-82)	0,411
Vitalidade	58,7 ± 25,0	55 (43-70)	0,542
Aspectos sociais	53,1 ± 30,7	62 (25-87)	0,489
Função emocional	66 (0-100)	33,3 (0-75)	0,116
Saúde mental	68,5 ± 24,4	58,4 ± 24,2	0,139
Sintomas psicológicos	n = 16	n = 70	
Inventário de Ansiedade de Beck	18,3 ± 16,6	11,5 (4-24,2)	0,584
Inventário de Depressão de Beck	8,5 (6,5-15,5)	9,0 (5,2-17,4)	0,934
PCL-C	25,0 (23-31)	28,0 (22,5-40)	0,328

mMRC: escala modificada de dispneia do *Medical Research Council*; LIN: limite inferior da normalidade (abaixo do percentil 5); CRF: capacidade residual funcional; R_s-R₂₀: resistência a 5 Hz-resistência a 20 Hz; TC6: teste de caminhada de seis minutos; DTC6: distância percorrida no TC6; SF-36: *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*; e PCL-C: *Posttraumatic Stress Disorder Checklist, Civilian Version* (lista de verificação de transtorno de estresse pós-traumático em civis). ^aDados apresentados em forma de média ± dp, mediana (IIQ) ou n (%). *Valores de p < 0,05.

Tabela 2. Comparação de pacientes sem doenças respiratórias preexistentes que apresentaram ou não apresentaram distúrbio ventilatório restritivo na consulta de acompanhamento.^a

Variável	DVR n = 42	Sem DVR n = 53	p
Idade, anos	53,9 ± 11,3	58,4 ± 11,3	0,061
Sexo masculino, n (%)	22 (52,4)	27 (50,9)	0,527
Peso, kg	93,6 ± 17,9	84,0 ± 15,7*	0,007
Estatuta, m	1,68 ± 0,1	1,64 ± 0,1	0,084
IMC, kg/m ²	33,0 ± 5,8	30,9 ± 5,0	0,067
Fumante ou ex-fumante, n (%)	10 (24,4)	24 (45,3)*	0,037
Comorbidades			
Hipertensão	24 (57,1)	24 (45,3)	0,251
Diabetes	13 (31)	12 (22,6)	0,361
Obesidade	24 (57,1)	17 (32,1)*	0,014
Doença cardiovascular	4 (9,5)	3 (5,7)	0,371
Doença cerebrovascular	3 (7,1)	2 (3,8)	0,390
Doença hepática crônica	0 (0,0)	1 (1,9)	0,558
Doença renal crônica	2 (4,8)	1 (1,9)	0,413
Câncer	3 (7,1)	3 (5,7)	0,545
Índice de Comorbidade de Charlson	1 (0-3)	2 (1-3)	0,784
Pontuação na mMRC antes da COVID-19	0 (0-1)	0 (0-0)	0,070
Sintomas antes da internação, dias	6 (4-10)	8 (6-10)*	0,028
Dados durante a hospitalização			
Tempo de internação, dias	24 (15-45)	10 (9-15)*	< 0,001
Admissão na UTI, n (%)	31 (73,8)	17 (32,1)*	< 0,001
VNI, n (%)	11 (26,2)	19 (35,8)	0,315
VMI, n (%)	19 (45,2)	4 (7,5)*	< 0,001
Duração da VMI, dias	0 (0-20)	0 (0-0)*	0,002
Pontuação na TC de tórax	21 (16-24)	13 (11-18)*	< 0,001
Consulta de acompanhamento			
Número de semanas após o diagnóstico de COVID-19	17,7 ± 5,9	16,8 ± 5,6	0,489
Pontuação na mMRC	2 (0-3)	1 (0-2)*	0,008
Pontuação ≥ 2 na mMRC, n (%)	24 (57,1)	13 (24,5)*	0,001
Espirometria			
CVF, % do previsto	72,3 ± 15,9	100,9 ± 60,0*	0,006
VEF ₁ , % do previsto	80,0 ± 17,7	103,4 (93,2-111,5)*	0,007
VEF ₁ /CVF	0,87 ± 0,00	0,85 ± 0,00	0,061
VEF ₁ /CVF, % do previsto	110,2 ± 7,2	107,5 (104-11,5)	0,569
VEF ₁ /CVF < LIN, n (%)	0	0	
Pletismografia			
CPT, % do previsto	72,7 (61,6-77,6)	91,7 (87,8-96,1)*	< 0,001
CRF, % do previsto	71,41 ± 13,10	88,7 (80,7-99,8)	0,071
VR, % do previsto	84,4 ± 18,9	101,6 (92,2-119,1)*	0,009
Capacidade pulmonar de difusão			
DL _{CO} , % do previsto	70,73 ± 18,40	90,6 (79,2-98,4)*	0,001
DL _{CO} < LIN, n (%)	28 (66,7)	9 (17,3)*	< 0,001
Oscilometria de impulso			
Resistência a 5 Hz, % do previsto	140,8 ± 41,7	134,9 ± 41,2	0,587
Resistência a 20 Hz, % do previsto	110,5 (94,2-143,2)	125 ± 35,6	0,601
R ₅ -R ₂₀ , Kpa/L/s	0,12 ± 0,00	0,07 (0,0-0,1)*	0,027
Reatância a 5 Hz, Kpa/L/s	-0,13 ± 0,00	-0,10 (-0,10 a 0,00)	0,116
Frequência de ressonância, 1/s	17,4 ± 4,4	15,6 ± 4,2	0,108
Área de ressonância, Kpa/L	0,67 (0,4-1,6)	0,48 (0,2-0,8)	0,124
TC6			
DTC6, m	385,7 ± 94,6	430,2 ± 109,1	0,051
DTC6, % do previsto	72,2 ± 15,7	77,9 ± 28,5	0,275
DTC6 < LIN, n (%)	20 (52,6)	15 (28,8)*	0,020
SpO ₂ em repouso, %	95 (2)	96 (3)*	0,030
SpO ₂ final, %	93 (6)	95 (3)*	0,006
Pontuação final na escala de dispneia de Borg	2 (0-5)	0 (0-2)*	0,014
Pontuação final na escala de fadiga dos membros inferiores de Borg	2 (0-4)	0 (0-2)	0,164
Pontuação final na escala de dispneia de Borg/DTC6, n/km	6,06 (0-13)	0 (0-5,3)*	0,011
Sintomas psicológicos			
Inventário de Ansiedade de Beck	22,0 ± 17,4	8 (3-21)*	0,008
Inventário de Depressão de Beck	11 (6-17)	8 (3-16)	0,128
PCL-C	29 (23-42)	28 (22-39)	0,952

DVR: distúrbio ventilatório restritivo; mMRC: escala modificada de dispneia do *Medical Research Council*; VNI: ventilação não invasiva; VMI: ventilação mecânica invasiva; LIN: limite inferior da normalidade (abaixo do percentil 5); CRF: capacidade residual funcional; R₅-R₂₀: resistência a 5 Hz-resistência a 20 Hz; TC6: teste de caminhada de seis minutos; DTC6: distância percorrida no TC6; e PCL-C: *Posttraumatic Stress Disorder Checklist, Civilian Version* (lista de verificação de transtorno de estresse pós-traumático em civis). ^aDados apresentados em forma de média ± dp, mediana (IIQ) ou n (%). *p < 0,05.

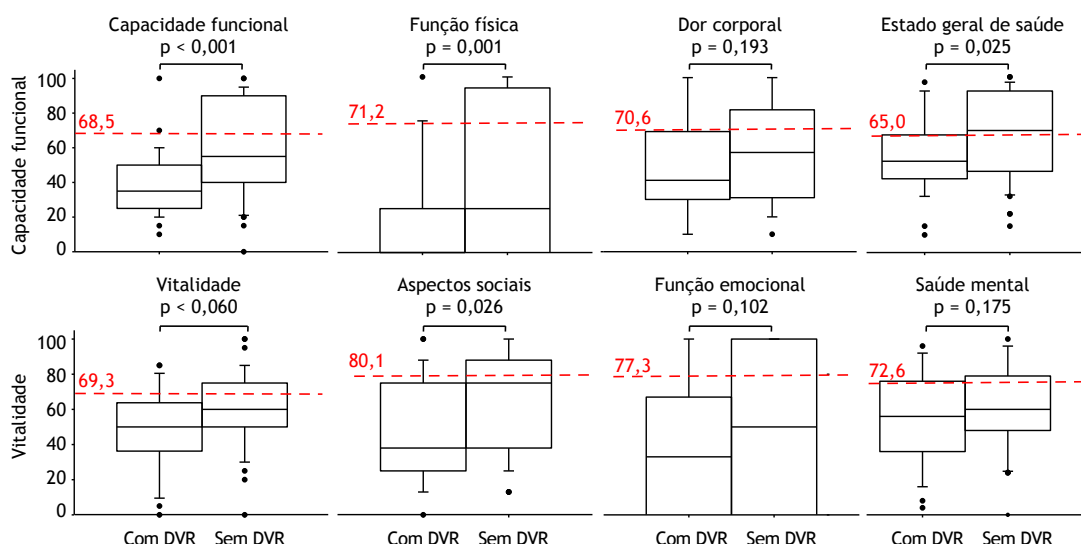


Figura 2. Comparação da qualidade de vida relacionada à saúde geral [avaliada pela pontuação obtida nos domínios do *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36)] em pacientes com e sem distúrbio ventilatório restritivo (DVR) na consulta de acompanhamento, após exclusão daqueles com comorbidades respiratórias prévias. As linhas pontilhadas vermelhas representam as médias dos valores de referência para cada domínio do SF-36, derivados de homens e mulheres brasileiros selecionados aleatoriamente, na mesma faixa etária dos pacientes incluídos no presente estudo (isto é, a faixa etária de 55 a 64 anos).⁽²⁰⁾

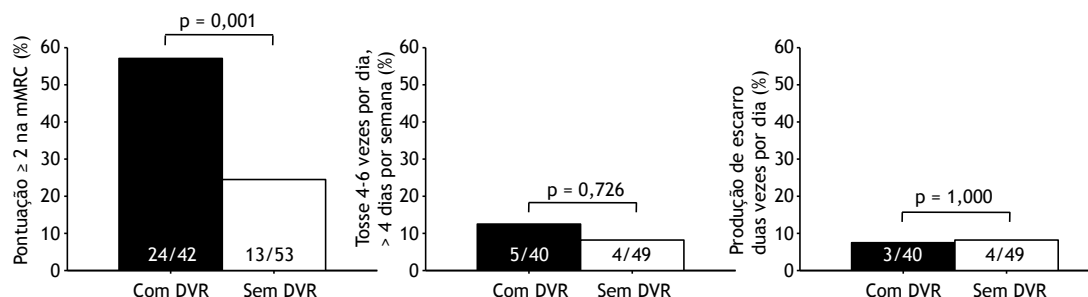


Figura 3. Comparação de sintomas respiratórios em pacientes sem comorbidades respiratórias prévias que apresentaram ou não apresentaram distúrbio ventilatório restritivo (DVR) na consulta de acompanhamento. mMRC: escala modificada de dispneia do *Medical Research Council*.

Tabela 3. Modelo de regressão logística multivariada para prever distúrbio ventilatório restritivo na visita de seguimento em pacientes sem comorbidades respiratórias crônicas preexistentes.^a

	Exp (β)	IC95%		Valores de p
		Inferior	Superior	
Terapia intensiva (referência: não)	5,522	1,997	15,273	0,001
Pontuação na TC de tórax	1,135	1,033	1,247	0,008

^aOutras variáveis incluídas no primeiro passo do modelo de regressão logística passo a passo para trás (*backward stepwise*) foram idade, sexo e o Índice de Comorbidade de Charlson.

indica doença vascular pulmonar.⁽³⁰⁾ Finalmente, a presença de CPT reduzida com DL_{CO} preservada indica restrição extraparenquimatosa.⁽⁵⁾ A complexidade de interpretar a DL_{CO} , o volume pulmonar (ou melhor, o volume alveolar) e a relação entre os dois, torna difícil determinar a alteração (ou alterações) subjacente(s) com base nos dados disponíveis.⁽³¹⁾ A avaliação muscular respiratória e medidas mais específicas da membrana alveolocapilar (a combinação de medidas de DL_{CO} e capacidade pulmonar de difusão de óxido nítrico ou técnicas avançadas de imagem do tórax, por exemplo) podem ser úteis para avaliar a contribuição

de alterações pulmonares intersticiais, lesão vascular pulmonar e alterações extraparenquimatosas para a redução da DL_{CO} em casos individuais.⁽³¹⁾

O impacto que a gravidade da doença aguda e a extensão da pneumonia desempenham no comprometimento da função pulmonar e sintomas respiratórios posteriores também são contraditórios. Há relatos de relação significativa entre gravidade da doença e função pulmonar alterada em alguns estudos,^(6,29) mas não em outros.⁽³²⁾ Em consonância com os achados de um estudo no qual foram avaliados fatores de risco de fibrose pulmonar pós-COVID-19,⁽³³⁾

nossos achados mostram que a necessidade de terapia intensiva e maior extensão de inflamação pulmonar aguda (isto é, maior pontuação no escore da TC de tórax) independentemente predisseram distúrbio ventilatório restritivo na consulta de acompanhamento.

O estresse psicológico é altamente prevalente após a COVID-19.⁽³⁴⁾ Apresenta relação com falta de ar e pior estado funcional na população geral.⁽³⁵⁾ No presente estudo, questionários autoaplicáveis foram usados para avaliar a modulação de sintomas de TEPT, depressão e ansiedade na relação entre comprometimento da função respiratória e piores desfechos clínicos. A média da pontuação obtida no IDB indicou depressão leve ou ausência de depressão. Embora os sintomas de TEPT tenham sido clinicamente significativos, não houve diferenças entre os pacientes com e sem distúrbio ventilatório restritivo. Os sintomas de ansiedade foram significativamente maiores nos pacientes com distúrbio ventilatório restritivo, o que levanta a questão da contribuição dos sintomas de ansiedade para a piora dos desfechos clínicos. Independentemente da direção dessa relação (causa ou consequência), parece valioso avaliar e tratar os sintomas de ansiedade, sendo necessários mais estudos para explorar o impacto do controle da ansiedade no alívio dos sintomas pós-COVID-19.

A prevalência previamente descrita de asma e DPOC antes da COVID-19 foi de 5-15% e de 1-9%, respectivamente.⁽²⁶⁾ Dos pacientes que compuseram nossa amostra, 19% relataram comorbidades respiratórias basais e foram excluídos de análises posteriores. Dispneia significativa (pontuação ≥ 2 na mMRC) foi mais comum nos pacientes com distúrbio ventilatório restritivo do que naqueles sem (57% vs. 24%). A proporção total de pacientes com tosse clinicamente significativa e produção de escarro não foi desprezível nos pacientes sem doenças respiratórias preexistentes (8-12%). No entanto, essa taxa não foi pior na presença de distúrbio ventilatório restritivo. Tosse e expectoração são sintomas típicos de inflamação das vias aéreas decorrente de traqueobronquite ou pneumonia. As infecções virais do trato respiratório podem estar relacionadas com bronquiolite aguda em adultos, e a bronquiolite constritiva pode ser observada como sequela tardia de infecções virais do trato respiratório inferior.⁽³⁶⁾ A prevalência de padrão ventilatório obstrutivo pós-COVID-19 foi de 7% em uma revisão sistemática anterior.⁽¹⁾ No entanto, as diferenças entre os estudos quanto aos critérios para definir obstrução e a presença de doenças respiratórias crônicas prévias justificam a cautela ao considerar a obstrução persistente do fluxo aéreo expiratório como uma possível sequela tardia da COVID-19. Por exemplo, dos estudos incluídos na revisão sistemática supracitada,⁽¹⁾ apenas um⁽³²⁾ empregou o critério de limite inferior da normalidade abaixo do quinto percentil da população saudável para definir obstrução, e nenhum dos pacientes desse estudo apresentaram padrão ventilatório obstrutivo. Em outro estudo no qual foram usadas medidas de oscilometria de impulso, relatou-se que as médias dos valores de resistência das vias aéreas na frequência de oscilação

de 5 Hz e de 20 Hz foram normais 30 dias depois da alta hospitalar ($127 \pm 29\%$ do previsto e $133 \pm 31\%$ do previsto, respectivamente).⁽³⁷⁾ Como se esperava, a prevalência de distúrbio ventilatório obstrutivo foi maior em nossos pacientes com doenças respiratórias preexistentes (21,7%), os quais apresentaram medidas de oscilometria de impulso piores do que aqueles sem doenças respiratórias preexistentes. Embora as médias dos valores de resistência das vias aéreas na frequência de oscilação de 5 Hz e de 20 Hz tenham ficado dentro da faixa de normalidade em nossos pacientes sem doenças respiratórias preexistentes, as médias de frequência de ressonância e área de ressonância mostraram-se alteradas. Esses achados sugerem envolvimento do parênquima pulmonar periférico sem doença das vias aéreas.⁽³⁸⁾

Do ponto de vista clínico, demonstramos que o comprometimento persistente da função pulmonar implica piora da dispneia e da capacidade funcional após a COVID-19, representada principalmente por distúrbio ventilatório restritivo com alteração das trocas gasosas. Portanto, testes de função pulmonar podem ser úteis para revelar fatores que contribuam para tais queixas; para monitorar as alterações ao longo do tempo e para orientar futuros estudos cujo objetivo seja avaliar possíveis intervenções para o alívio dessas queixas.

Uma das limitações do presente estudo é a ausência de avaliação de outros possíveis mecanismos para sintomas respiratórios e comprometimento da QVRS após a COVID-19. Disfunção cardíaca, disfunção musculoesquelética, resposta imune ao SARS-CoV-2⁽³⁴⁾ e comprometimento do metabolismo oxidativo⁽³⁹⁾ já foram sugeridos como explicações da dispneia, fadiga e intolerância ao exercício para além das alterações da função pulmonar. Outra limitação é o tempo relativamente curto de acompanhamento. Embora dados provenientes de acompanhamento de longo prazo de surtos anteriores de coronavírus⁽⁴⁰⁾ e de 12 meses de acompanhamento da atual pandemia de COVID-19⁽⁶⁾ sugiram que alguns pacientes apresentarão complicações respiratórias de longo prazo, a melhoria da função pulmonar é comumente observada ao longo do tempo.⁽⁶⁾ Não obstante, este é um estudo prospectivo de coorte em andamento durante o qual se realizará um acompanhamento de longo prazo (> 12 meses) da função pulmonar, da capacidade de exercício, da QVRS e da interação entre elas. Finalmente, não sabemos se nossos achados se aplicam a casos de doença mais leve, porque foram incluídos no presente estudo somente pacientes hospitalizados em virtude de pneumonia grave por COVID-19.

Nesta coorte prospectiva de pacientes acompanhados durante aproximadamente 4 meses após o diagnóstico confirmado de COVID-19 grave, aqueles com comorbidades respiratórias crônicas preexistentes apresentaram função pulmonar e sintomas respiratórios piores. Quando esses pacientes foram excluídos, observamos maior comprometimento das trocas gasosas em repouso (DL_{CO} reduzida), maior dispneia, bem como pior QVRS e desempenho durante o exercício naqueles

com distúrbio ventilatório restritivo. A necessidade de terapia intensiva e maior envolvimento pulmonar na fase aguda estiveram associados à presença de distúrbio ventilatório restritivo na consulta de acompanhamento.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DCB, MBG, PTRD e SPR: concepção/desenho do estudo e revisão da literatura. IGB, RMCS, GMH, GSV e ARG: coleta de dados. LF, VBB e TSG: análise e

interpretação das imagens de TC de tórax. DCB, IGB e RMCS: análise e interpretação estatística. DCB, RMCS, GMH e ARG: redação da primeira versão do manuscrito. Todos os autores revisaram criticamente e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021;27(4):328-337. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>
- Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B, et al. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(6):997-1003. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC>
- van der Sar-van der Brugge S, Talman S, Boonman-de Winter L, de Mol M, Hoefman E, van Etten RW, et al. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respir Med*. 2021;176:106272. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106272>
- Huang L, Li X, Gu X, Zhang H, Ren L, Guo L, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(9):863-876. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00126-6)
- Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2101499. <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>
- Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):747-754. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00174-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00174-0)
- Faverio P, Luppi F, Rebora P, Busnelli S, Stainer A, Catalano M, et al. Six-Month Pulmonary Impairment after Severe COVID-19: A Prospective, Multicentre Follow-Up Study. *Respiration*. 2021;100(11):1078-1087. <https://doi.org/10.1159/000518141>
- Abdallah SJ, Voduc N, Corrales-Medina VF, McGuinity M, Pratt A, Chopra A, et al. Symptoms, Pulmonary Function, and Functional Capacity Four Months after COVID-19. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(11):1912-1917. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202012-1489RL>
- 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)
- Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715-721. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2020 [updated 2020 Mar 13; cited 2022 Dec 1]. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446> <https://doi.org/10.15557/PIMR.2020.0003>
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>
- Hall GL, Filipow N, Ruppel G, Okitika T, Thompson B, Kirkby J, et al. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *Eur Respir J*. 2021;57(3):2000289. <https://doi.org/10.1183/13993003.00289-2020>
- Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, Thompson BR, Carter KW, Francis RW, et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians [published correction appears in *Eur Respir J*. 2020 Oct 15;56(4)]. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700010. <https://doi.org/10.1183/13993003.00010-2017>
- Vogel J, Smidt U. Impulse Oscillometry. Analysis of lung mechanics in general practice and clinic, epidemiological and experimental research. Frankfurt: PMI-Verlagsgruppe; 1994.
- Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, Samora GA, Hernandez NA, Marinho PE, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(6):556-563. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000122>
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-586. <https://doi.org/10.1136/thx.54.7.581>
- Comstock GW, Tockman MS, Helsing KJ, Hennesy KM. Standardized respiratory questionnaires: comparison of the old with the new. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119(1):45-53.
- Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36) [Article in Portuguese]. *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-150.
- Laguardia J, Campos MR, Travassos C, Najjar AL, Anjos LA, Vasconcellos MM. Brazilian normative data for the Short Form 36 questionnaire, version 2. *Rev Bras Epidemiol*. 2013;16(4):889-897. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2013000400009>
- Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Lotufo Neto F, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Braz J Psychiatry*. 2012;34(4):389-394. <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.03.005>
- Rector N, Arnold P. Assessment of Patients with Anxiety Disorders. In: Goldbloom D, editor. *Psychiatric Clinical Skills*. Maryland Heights: Mosby; 2006. p. 71-89. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-03123-3.50012-0>
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.
- Grubaugh AL, Elhai JD, Cusack KJ, Wells C, Frueh BC. Screening for PTSD in public-sector mental health settings: the diagnostic utility of the PTSD checklist. *Depress Anxiety*. 2007;24(2):124-129. <https://doi.org/10.1002/da.20226>
- Berger W, Mendlowicz MV, Souza WF, Figueira I. Semantic equivalence of the Portuguese version of the Post-Traumatic Stress Disorder Checklist - Civilian Version (PCL-C) for the screening of post-traumatic stress disorder. *Rev psiquiatr Rio Gd Sul*. 2004;26(2):167-175. <https://doi.org/10.1590/S0101-81082004000200006>
- Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2021;92:55-70. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.009>
- Beaudry RI, Brotto AR, Varughese RA, de Waal S, Fuhr DP, Damant RW, et al. Persistent dyspnea after COVID-19 is not related to cardiopulmonary impairment: a cross-sectional study of persistently dyspneic COVID-19, non-dyspneic COVID-19 and controls. *Front Physiol*. 2022;13:917886. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.917886>

28. Frésard I, Genecand L, Altarelli M, Gex G, Vremaroiu P, Vremaroiu-Coman A, et al. Dysfunctional breathing diagnosed by cardiopulmonary exercise testing in 'long COVID' patients with persistent dyspnoea. *BMJ Open Respir Res.* 2022;9(1):e001126. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001126>
29. Cortés-Telles A, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E, Pou-Aguilar YN, Wong AYW, Milne KM, et al. Pulmonary function and functional capacity in COVID-19 survivors with persistent dyspnoea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021;288:103644. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103644>
30. Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. Integrating measurements of pulmonary gas exchange to answer clinically relevant questions. *J Bras Pneumol.* 2020;46(1):e20200019. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20200019>
31. Chapman DG, Badal T, King GG, Thamrin C. Caution in interpretation of abnormal carbon monoxide diffusion capacity in COVID-19 patients. *Eur Respir J.* 2021;57(1):2003263. <https://doi.org/10.1183/13993003.03263-2020>
32. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, Lescure FX, Travert F, Borie R, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2001754. <https://doi.org/10.1183/13993003.01754-2020>
33. Aul DR, Gates DJ, Draper DA, Dunleavy DA, Ruickbie DS, Meredith DH, et al. Complications after discharge with COVID-19 infection and risk factors associated with development of post-COVID pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2021;188:106602. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106602>
34. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R, Tleyjeh IM. Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12:686029. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686029>
35. Currow DC, Chang S, Reddel HK, Kochovska S, Ferreira D, Kinchin I, et al. Breathlessness, Anxiety, Depression, and Function-The BAD-F Study: A Cross-Sectional and Population Prevalence Study in Adults. *J Pain Symptom Manage.* 2020;59(2):197-205.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.09.021>
36. Ryu JH, Azadeh N, Samhouri B, Yi E. Recent advances in the understanding of bronchiolitis in adults. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-568. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21778.1>
37. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res.* 2020;21(1):163. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6>
38. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J.* 2003;22(6):1026-1041. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00089403>
39. de Boer E, Petrache I, Goldstein NM, Olin JT, Keith RC, Modena B, et al. Decreased Fatty Acid Oxidation and Altered Lactate Production during Exercise in Patients with Post-acute COVID-19 Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(1):126-129. <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1903LE>
40. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology.* 2010;15(3):543-550. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x>



Papel do teste de se sentar e levantar durante um minuto no diagnóstico de síndrome pós-COVID-19: estudo prospectivo de coorte

Nuno Faria¹, Tiago Oliveira^{1,2}, Paula Pinto¹, Vânia Almeida¹, Raquel Carvalho¹, Maria José Fernandes¹, Maria Sucena¹, Joana Gomes¹

1. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal.
2. Serviço de Pneumologia, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal.

Recebido: 26 janeiro 2023.
Aprovado: 23 março 2023.

Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal.

RESUMO

Objetivo: Analisar a relação entre parâmetros do teste de se sentar e levantar durante um minuto (TSL1) e o diagnóstico de síndrome pós-COVID-19 em uma coorte de pacientes que anteriormente apresentaram COVID-19. **Métodos:** Estudo prospectivo de coorte de pacientes com síndrome pós-COVID-19 encaminhados para realizar pletismografia corporal em um hospital universitário terciário. A síndrome pós-COVID-19 foi definida conforme os critérios atuais da OMS. **Resultados:** Foram analisados 53 pacientes. Destes, 25 (47,2%) preencheram os critérios clínicos de síndrome pós-COVID-19. A FC foi menor nos pacientes com síndrome pós-COVID-19 do que naqueles sem a síndrome 30 s após o início do TSL1 ($86,2 \pm 14,3$ bpm vs. $101,2 \pm 14,7$ bpm; $p < 0,001$) e no fim do teste ($94,4 \pm 18,2$ bpm vs. $117,3 \pm 15,3$ bpm; $p < 0,001$). A relação entre a FC no fim do TSL1 e a FC máxima prevista para a idade ($FC_{\text{fim}}/FC_{\text{máx}}$) foi menor nos pacientes com síndrome pós-COVID-19 ($p < 0,001$). A relação $FC_{\text{fim}}/FC_{\text{máx}} < 62,65\%$ apresentou sensibilidade de 78,6% e especificidade de 82,0% para síndrome pós-COVID-19. A média da SpO_2 no fim do TSL1 foi menor nos pacientes com síndrome pós-COVID-19 do que naqueles sem a síndrome ($94,9 \pm 3,6\%$ vs. $96,8 \pm 2,4\%$; $p = 0,030$). Os pacientes com síndrome pós-COVID-19 realizaram menos repetições durante o TSL1 do que os sem a síndrome ($p = 0,020$). **Conclusões:** SpO_2 e FC mais baixas no fim do TSL1 e FC mais baixa 30 s após o início do teste apresentaram relação com síndrome pós-COVID-19. No contexto clínico apropriado, a relação $FC_{\text{fim}}/FC_{\text{máx}} < 62,65\%$ deve alertar para a possibilidade de síndrome pós-COVID-19.

Descritores: COVID-19; Síndrome pós-COVID-19 aguda; Frequência cardíaca; Testes de função respiratória.

INTRODUÇÃO

Após a confirmação do potencial de sequelas da COVID-19, foram elaboradas declarações que recomendavam a avaliação clínica, da função pulmonar, da capacidade física e de exames de imagem desses pacientes.^(1,2) O termo "COVID longa" foi inicialmente cunhado para descrever pacientes com COVID-19 com sintomas persistentes, sendo posteriormente definido como síndrome pós-COVID-19 na CID-11 (código RA02) da OMS. A OMS também forneceu recomendações para a definição de síndrome pós-COVID-19 em adultos: indivíduos com histórico de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2, geralmente 3 meses após o início da COVID-19, com sintomas que duram pelo menos 2 meses e não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo; esses sintomas incluem fadiga, falta de ar e disfunção cognitiva, e têm impacto nas atividades cotidianas na maioria dos casos.⁽³⁾ Portanto, a síndrome pós-COVID-19 é um diagnóstico de exclusão, baseado em achados clínicos. A síndrome pós-COVID-19 é uma doença prevalente; estima-se que afete 13,9% dos indivíduos com histórico de COVID-19, tendo afetado 1,7% de todos os adultos nos

EUA em 2022.⁽⁴⁾ No entanto, a prevalência da síndrome pós-COVID-19 diminui com o tempo, sendo = 4,5% e 2,3% 8 e 12 meses após a infecção por SARS-CoV-2, respectivamente.⁽⁵⁾

Tem-se recomendado o teste de se sentar e levantar como ferramenta útil e segura para avaliar a capacidade física em pacientes pós-COVID-19, contanto que o teste seja realizado sob supervisão (mas não por telemonitoramento).⁽²⁾ Além disso, há relatos de que o teste de se sentar e levantar durante um minuto (TSL1) possa ser usado para avaliar a dessaturação aos esforços em pacientes com COVID-19 porque já foi validado para uso em pacientes com doença pulmonar intersticial crônica e naqueles com doença obstrutiva das vias aéreas; entretanto, o TSL1 deve ser usado apenas sob supervisão clínica, pois pode causar estresse cardiorrespiratório elevado.⁽⁶⁾ Com base nessa recomendação, o TSL1 foi integrado a um protocolo de ensaio clínico como avaliador de melhora na dispneia/ SpO_2 aos esforços.⁽⁷⁾

A literatura atual sobre o papel do TSL1 na avaliação da COVID-19 concentra-se na capacidade do teste de

Endereço para correspondência:

Nuno Faria. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001, Porto, Portugal.
Tel.: 351 22 207 7500. E-mail: nunomachadofaria@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

avaliar a hospitalização ou alta domiciliar, ou avaliar o estado clínico dos pacientes após a hospitalização ou reabilitação pulmonar,⁽⁸⁾ e não no papel do TSL1 no diagnóstico da síndrome pós-COVID-19. Na avaliação da reabilitação pulmonar, o teste de se sentar e levantar durante trinta segundos melhora a força dos membros inferiores, a resistência e a SpO₂ em pacientes com síndrome pós-COVID-19 após a alta hospitalar.^(9,10) Resultados semelhantes foram relatados a respeito do papel do TSL1 e do teste de se sentar e levantar durante três minutos na reabilitação pulmonar.^(11,12)

Existem lacunas no conhecimento a respeito do diagnóstico da síndrome pós-COVID-19. A declaração da *European Respiratory Society* a respeito do acompanhamento da "COVID longa" sugere que estudos de coorte longitudinais são necessários para determinar intervenções eficazes para avaliar e monitorar a incapacidade em pacientes com síndrome pós-COVID-19.⁽¹⁾ Após o diagnóstico de COVID-19, a compreensão do que distingue aqueles com síndrome pós-COVID-19 daqueles sem a síndrome permite que se desenhem estudos sobre a capacidade/reabilitação pulmonar baseados na linha de base esperada para esses pacientes. Também permite o uso de ferramentas adequadas para o diagnóstico preciso de síndrome pós-COVID-19.

O objetivo do presente estudo foi estabelecer uma relação entre parâmetros do TSL1 e a síndrome pós-COVID-19 definida pelos critérios atuais da OMS.⁽³⁾

MÉTODOS

Local do estudo

Adultos encaminhados ao Laboratório de Fisiopatologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto, na cidade do Porto, em Portugal, para realizar testes ambulatoriais de função pulmonar entre abril de 2021 e junho de 2022 foram incluídos prospectivamente no estudo. Os critérios de inclusão foram idade ≥ 18 anos, paciente ambulatorial acompanhado no Centro Hospitalar Universitário do Porto e pelo menos um resultado positivo para SARS-CoV-2 no teste de RT-PCR em *swab* nasal/faríngeo nos últimos 18 meses. Os pacientes realizaram o TSL1 sob a supervisão de um cardiopneumologista que não sabia se os pacientes apresentavam ou não apresentavam síndrome pós-COVID-19.

Os critérios de exclusão foram um segundo episódio de infecção possível/confirmada por SARS-CoV-2 antes do TSL1, a decisão de não participar do estudo e qualquer contraindicação para a realização do TSL1 (incapacidade de realizar o teste em virtude de mobilidade limitada ou mobilidade articular limitada/dor articular, por exemplo; pressão arterial sistólica > 180 mmHg e pressão arterial diastólica > 100 mmHg). Para que se obtivessem um poder de 80% e um erro tipo I bicaudal de 5%, calculou-se que seria necessário um tamanho amostral mínimo de 34 indivíduos para detectar um tamanho de efeito de pelo menos 0,5 para FC, SpO₂ e número de repetições ao longo do TSL1.

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição, e todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi realizado em conformidade com os princípios éticos da Declaração de Helsinque.

Procedimentos e coleta de dados

Coletamos dados referentes às características demográficas e antropométricas basais dos pacientes, histórico médico (incluindo registros de hospitalização), histórico de exposição ao tabaco e comorbidades subjacentes. Todos os pacientes realizaram TC de tórax no período pós-COVID-19 ($8,9 \pm 3,9$ meses depois do diagnóstico de COVID-19 — no mínimo 4 meses, porém não mais de 14 meses depois do diagnóstico).

Para determinar se os resultados dos testes de função pulmonar dos pacientes com síndrome pós-COVID-19 eram diferentes dos de outros pacientes pós-COVID-19, todos os pacientes incluídos no presente estudo foram submetidos a pletismografia corporal (*MasterScreen™ Body/Diff v- 707340*; *CareFusion*, Hoechberg, Alemanha; *MasterScreen™ Body/Diff*; *Jaeger*, Hoechberg, Alemanha); os aparelhos foram calibrados de acordo com as recomendações dos fabricantes. A DL_{co} em % do previsto e os valores espirométricos basearam-se nas equações da *Global Lung Function Initiative* para pacientes com idade ≤ 85 anos e nas da *European Community for Steel and Coal* para aqueles com idade > 86 anos.^(13,14) Para os volumes pulmonares estáticos, foram usadas as equações da *European Community for Steel and Coal* para adultos.⁽¹³⁾

O TSL1 foi realizado em uma cadeira fixa de altura padrão (46 cm), sem braços e com o encosto contra a parede. Os participantes não podiam usar nem as mãos nem os braços para fazer força contra o assento da cadeira ou o corpo. Os participantes foram instruídos a completar o maior número possível de movimentos de se sentar e levantar durante 1 min na velocidade que quisessem. Parâmetros cardiorrespiratórios, pressão arterial sistólica e diastólica, e falta de ar e fadiga nas pernas (avaliadas por meio da escala modificada de Borg) foram registrados antes e imediatamente depois do TSL1. A saturação de oxigênio e a FC foram registradas no início do teste, 30 s após o início do teste, no fim do teste e 1 min após o término do teste. O avaliador tinha experiência prévia na aplicação do TSL1. Para a avaliação da pressão arterial, FC e SpO₂, foi usado um monitor de sinais vitais (*CARESCAPE V100*; *GE Healthcare Technologies Inc.*, Chicago, IL, EUA).

A síndrome pós-COVID-19 foi definida de acordo com os critérios da OMS: indivíduos adultos com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR com novos sintomas até 3 meses depois do diagnóstico de COVID-19 com pelo menos 2 meses de duração e que não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo.

Análise estatística

Todos os dados dos pacientes foram anonimizados antes da análise estatística, que foi realizada por meio

do programa *IBM SPSS Statistics*, versão 26.0 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA). As características demográficas e clínicas dos pacientes foram descritas por meio de análise estatística descritiva. As variáveis categóricas estão apresentadas em forma de número (proporção); as contínuas com distribuição normal estão apresentadas em forma de média $\pm$ desvio padrão; as contínuas com distribuição não normal estão apresentadas em forma de mediana (intervalo interquartil). A FC máxima prevista para a idade ($FC_{\text{máx}}$) foi calculada por meio da seguinte equação: $FC_{\text{máx}} = 220 - \text{idade}$.^(15,16)

A análise univariada foi realizada por meio do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher, ao passo que as variáveis contínuas foram comparadas por meio do teste t de Student ou do teste de Mann-Whitney para dados não paramétricos. O modelo multivariado incluiu idade, sexo e variáveis com $p < 0,2$ na análise univariada. Como a prevalência da síndrome pós-COVID-19 diminui com o tempo,⁽⁵⁾ também ajustamos nossos achados de modo a levar em conta o tempo decorrido entre o diagnóstico de COVID-19 e a realização do TSL1. Um valor bicaudal de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Foram analisados 53 pacientes (43,4% dos quais eram homens, com média de idade de $49,8 \pm 17,0$ anos). Dos 53 pacientes, 25 (47,2%) apresentavam síndrome pós-COVID-19 (Tabela 1). Nos 25 pacientes com síndrome pós-COVID-19, os sintomas mais comuns foram fadiga/insônia ($n = 12$; 48%), dispneia ($n = 9$; 36%), tosse ($n = 2$; 8%), sintomas das vias aéreas superiores ($n = 1$; 4%) e cefaleia ($n = 1$; 4%).

O IMC foi maior nos pacientes com síndrome pós-COVID-19 do que naqueles sem a síndrome ($28,9 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$ vs. $26,7 \pm 3,8 \text{ kg/m}^2$), embora a diferença não tenha sido significativa ($p = 0,082$).

Novos achados na TC de tórax (isto é, achados inexistentes antes da COVID-19) foram mais comuns nos pacientes com síndrome pós-COVID-19 do que naqueles sem a síndrome ($p = 0,045$). Além disso, os pacientes sem síndrome pós-COVID-19 não apresentaram opacidades reticulares/fibróticas. Os exames de TC de tórax foram realizados num período de tempo semelhante em ambos os grupos ($p = 0,223$): $10 \pm 4,7$ meses após o diagnóstico de COVID-19 naqueles com síndrome pós-COVID-19 e $7,4 \pm 1,6$ meses naqueles sem a síndrome.

Os resultados dos testes de função pulmonar foram de modo geral semelhantes nos dois grupos (Tabela 2). Não houve diferenças significativas entre os pacientes com síndrome pós-COVID-19 e novos sintomas respiratórios ($n = 12$) e aqueles com outros sintomas no que tange às características demográficas, características clínicas, resultados do TSL1 e achados de imagem. No entanto, aqueles com novos sintomas respiratórios apresentaram um coeficiente de transferência de monóxido de carbono em % do previsto significativamente menor ($86,7 \pm 14,2\%$ vs. $101,6 \pm 15,7\%$; $p = 0,021$).

A Figura 1 mostra a FC no início do TSL1, 30 s após o início do teste, no fim do teste e 1 min após o término do teste. Os pacientes com e sem síndrome pós-COVID-19 apresentaram FC semelhante em repouso ($76,0 \pm 12,8 \text{ bpm}$ vs. $78,5 \pm 12,1 \text{ bpm}$; $p = 0,476$). A FC foi menor naqueles com síndrome pós-COVID-19 30 s após o início do teste ($86,2 \pm 14,3 \text{ bpm}$ vs. $101,2 \pm 14,7 \text{ bpm}$; $p < 0,001$) e no fim

Tabela 1. Características da população estudada.^a

Característica	Amostra total (N = 53)	Grupo Com síndrome pós-COVID-19 (n = 25; 47,2%)	Grupo Sem síndrome pós-COVID-19 (n = 28; 52,8%)	p
Idade, anos	$49,8 \pm 17,0$	$52,9 \pm 14,8$	$47,0 \pm 18,7$	0,216
Sexo masculino	23 (43,4)	10 (40,0)	13 (46,4)	0,637
Fumante/ex-fumante	20 (37,7)	9 (36,0)	11 (39,3)	0,805
Carga tabágica, anos-maço ^b	$31,1 \pm 16,3$	$30,6 \pm 15,5$	$31,5 \pm 17,7$	0,703
IMC, kg/m^2	$27,7 \pm 4,7$	$28,9 \pm 5,4$	$26,7 \pm 3,8$	0,082
Hospitalização por COVID-19	11 (20,8)	6 (24,0)	5 (17,9)	0,582
Tempo decorrido entre o diagnóstico de COVID-19 e o TSL1	7,0 [5,0-9,5]	7,0 [5,0-10,5]	7,0 [5,0-9,0]	0,535
Novos achados na TC de tórax	25 (47,2)	16 (64,0)	8 (28,6)	0,045
Opacidades em vidro fosco	17 (32,1)	8 (32,0)	8 (28,6)	
Opacidades reticulares/fibróticas	8 (15,1)	8 (32,0)	0	
Doença pulmonar prévia	29 (54,7)	14 (56,0)	15 (53,6)	0,662
Asma	18 (34,0)	8 (32,0)	10 (35,7)	
DPOC	5 (9,4)	1 (4,0)	4 (14,3)	
Doença pulmonar intersticial	2 (3,8)	2 (8,0)	0	
AOS	4 (7,5)	3 (12,0)	1 (3,6)	

TSL1: teste de se sentar e levantar durante um minuto; e AOS: apneia obstrutiva do sono. ^aValores expressos em forma de n (%), média $\pm$ dp ou mediana [IIQ]. ^bSomente para fumantes/ex-fumantes.

Tabela 2. Resultados dos testes de função pulmonar.^a

Parâmetro	Amostra total (N = 53)	Grupo		p
		Com síndrome pós-COVID-19 (n = 25; 47,2%)	Sem síndrome pós-COVID-19 (n = 28; 52,8%)	
CVF, L	3,45 ± 0,94	3,24 ± 0,63	3,38 ± 0,98	0,460
CVF, % do previsto	94,1 ± 15,7	93,6 ± 13,3	94,0 ± 17,1	0,856
VEF ₁ , L	2,73 ± 0,79	2,61 ± 0,60	2,64 ± 0,78	0,561
VEF ₁ , % do previsto	92,2 ± 18,8	92,7 ± 17,3	92,1 ± 20,7	0,975
Relação VEF ₁ /CVF	78,5 ± 9,0	78,8 ± 9,1	77,9 ± 8,8	0,830
Resistência das vias aéreas	0,30 ± 0,18	0,31 ± 0,22	0,29 ± 0,14	0,747
Resistência das vias aéreas, % do previsto	101,4 ± 61,9	104,7 ± 75,3	97,8 ± 45,5	0,725
VR	2,03 ± 0,80	2,05 ± 0,97	2,02 ± 0,59	0,895
VR, % do previsto	108,2 ± 31,0	108,4 ± 36,3	107,9 ± 25,3	0,963
CPT	5,45 ± 1,18	5,42 ± 1,10	5,48 ± 1,28	0,871
CPT, % do previsto	102,9 ± 16,4	103,2 ± 16,3	102,6 ± 17,0	0,911
DL _{co} (respiração única)	6,68 ± 1,61	6,97 ± 1,47	6,37 ± 1,74	0,643
DL _{co} (respiração única), % do previsto	82,7 ± 17,2	86,2 ± 17,9	79,1 ± 16,1	0,496
K _{co}	1,50 ± 0,56	1,63 ± 0,73	1,37 ± 0,25	0,599
K _{co} , % do previsto	93,2 ± 16,6	96,9 ± 17,0	89,3 ± 15,7	0,117

K_{co}: coeficiente de transferência de monóxido de carbono. ^aValores expressos em forma de média ± dp.

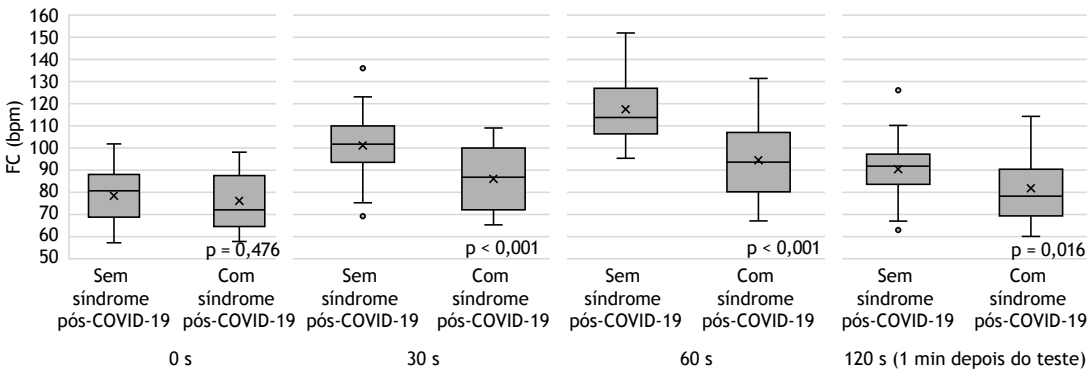


Figura 1. FC ao longo do teste de se sentar e levantar durante um minuto nos pacientes com e sem síndrome pós-COVID-19.

do teste (94,4 ± 18,2 bpm vs. 117,3 ± 15,3 bpm; p < 0,001), bem como 1 min após o término do teste (81,2 ± 14,4 bpm vs. 90,5 ± 12,9 bpm; p = 0,016). No que tange à média de SpO₂, houve diferenças significativas entre os pacientes com e sem síndrome pós-COVID-19, porém apenas no fim do TSL1 (94,9 ± 3,6% vs. 96,8 ± 2,4%; Figura 2).

Como se pode observar na Tabela 3, os pacientes com síndrome pós-COVID-19 realizaram menos repetições no TSL1 do que aqueles sem a síndrome (p = 0,020). A relação entre a FC no fim do TSL1 e a FC_{máx} (FC_{fin}/FC_{máx}) foi menor nos pacientes com síndrome pós-COVID-19 (p < 0,001). A relação FC_{fin}/FC_{máx} que maximizou tanto a sensibilidade como a especificidade foi a de 62,65% (sensibilidade: 78,6%; especificidade: 82,0%). Em nossa coorte, todos os pacientes sem síndrome pós-COVID-19 apresentaram relação FC_{fin}/FC_{máx} acima de 51,48% (sensibilidade: 100%; especificidade: 48,0%).

Tanto a pressão arterial sistólica como a diastólica foram semelhantes nos dois grupos no início do TSL1

(p = 0,464 e p = 0,864, respectivamente), no fim do teste (p = 0,784 e p = 0,475, respectivamente) e 1 min após o término do teste (p = 0,261 e p = 0,768, respectivamente).

DISCUSSÃO

Neste estudo, novos achados na TC de tórax foram mais comuns nos pacientes com síndrome pós-COVID-19 do que naqueles sem a síndrome. Embora tenha havido relatos de aumento do número de alterações tomográficas após o diagnóstico de COVID-19 (particularmente de COVID-19 grave), atualmente não há estudos nos quais se comparem pacientes com COVID-19 com e sem síndrome pós-COVID-19.⁽¹⁷⁾ No que tange aos testes de função pulmonar, os resultados foram semelhantes nos pacientes com e sem síndrome pós-COVID-19 no presente estudo. Aqueles com síndrome pós-COVID-19 e novos sintomas respiratórios apresentaram um coeficiente de transferência de monóxido de carbono em % do previsto significativamente menor (86,7 ±

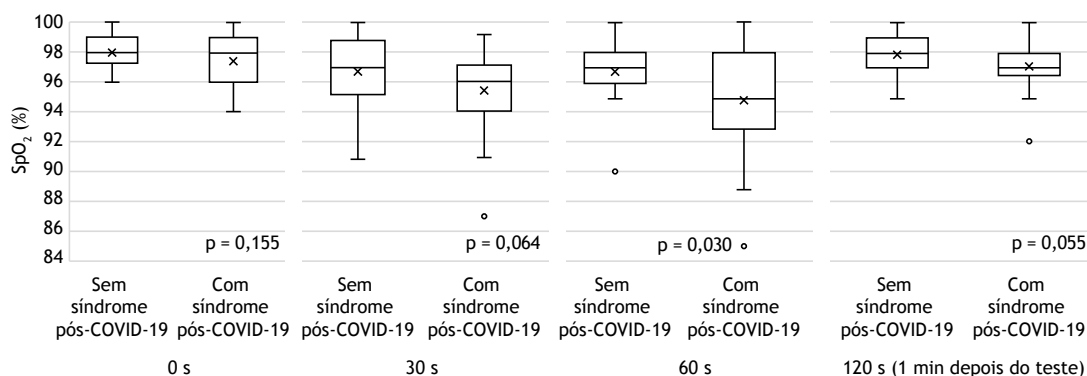


Figura 2. SpO₂ ao longo do teste de se sentar e levantar durante um minuto nos pacientes com e sem síndrome pós-COVID-19.

Tabela 3. FC, SpO₂, pressão arterial e número de repetições ao longo do teste de se sentar e levantar durante um minuto.^a

	Amostra total (N = 53)	Grupo Com síndrome pós-COVID-19 (n = 25; 47,2%)	Sem síndrome pós-COVID-19 (n = 28; 52,8%)	p (univariada)	p* (multivariada)
FC, bpm					
No início do TSL1	77,3 ± 12,4	76,0 ± 12,8	78,5 ± 12,1	0,476	
30 s após o início do TSL1	94,1 ± 16,2	86,2 ± 14,3	101,2 ± 14,7	< 0,001	0,005
No fim do TSL1	106,5 ± 20,2	94,4 ± 18,2	117,3 ± 15,3	< 0,001	< 0,001
1 min após o término do TSL1	86,1 ± 14,3	81,2 ± 14,4	90,5 ± 12,9	0,016	0,073
FC _{fin} /FC _{máx} , %	62,9 ± 12,4	56,8 ± 11,7	68,4 ± 10,4	< 0,001	< 0,001
SpO₂, %					
No início do TSL1	97,7 ± 1,5	97,4 ± 1,8	98,0 ± 1,0	0,155	0,368
30 s após o início do TSL1	96,1 ± 2,6	95,3 ± 2,8	96,7 ± 2,3	0,064	0,117
No fim do TSL1	95,9 ± 3,1	94,9 ± 3,6	96,8 ± 2,4	0,030	0,037
1 min após o término do TSL1	97,6 ± 1,5	97,2 ± 1,7	97,9 ± 1,2	0,055	0,183
N. de repetições no TSL1	35,5 ± 8,6	32,6 ± 7,0	38,0 ± 9,1	0,020	0,060
PA sistólica, mmHg					
No início do TSL1	128,2 ± 16,0	129,7 ± 15,5	126,7 ± 16,5	0,464	
No fim do TSL1	147,2 ± 22,6	146,3 ± 18,6	148,1 ± 26,2	0,784	
PA diastólica, mmHg					
No início do TSL1	74,8 ± 9,6	74,5 ± 8,5	75,2 ± 10,6	0,864	
No fim do TSL1	79,1 ± 10,3	80,2 ± 9,4	78,1 ± 11,1	0,475	

TSL1: teste de se sentar e levantar durante um minuto; FC_{fin}/FC_{máx}: relação entre a FC no fim do TSL1 e a FC máxima prevista para a idade; e PA: pressão arterial. ^aValores expressos em forma de média ± dp. *O modelo multivariado incluiu idade, sexo, tempo decorrido entre o diagnóstico de COVID-19 e a realização do TSL1, e variáveis com p < 0.2 na análise univariada dos dados demográficos dos pacientes (isto é, IMC).

14,2% vs. 101,6 ± 15,7%; p = 0,021). No entanto, os resultados da análise desse subgrupo devem ser interpretados com cautela em virtude do pequeno tamanho da amostra (n = 12). As alterações mais comumente descritas em pacientes com COVID-19 são alterações da DL_{CO}, padrão ventilatório restritivo e padrão ventilatório obstrutivo.⁽¹⁸⁾ No entanto, ainda não há estudos nos quais se comparem pacientes com e sem síndrome pós-COVID-19.

No tocante ao TSL1, os pacientes com síndrome pós-COVID-19 no presente estudo apresentaram menor FC 30 s após o início do teste, no fim do teste e 1 min após o término do teste, além de menor SpO₂ no fim do teste e menor FC_{fin}/FC_{máx}. Após realizarmos o ajuste para levar em conta a idade, o sexo, o tempo decorrido entre o diagnóstico de COVID-19 e a realização do TSL1, e variáveis com p < 0,2 na análise univariada, observamos que todas as variáveis permaneceram

estatisticamente significativas, à exceção da FC 1 min após o término do teste. Na tentativa de encontrar um ponto de corte de FC_{fim} ajustado pela $FC_{\text{máx}}$ esperada para apoiar o diagnóstico de síndrome pós-COVID-19, observamos que todos os pacientes sem síndrome pós-COVID-19 em nossa coorte apresentavam $FC_{\text{fim}}/FC_{\text{máx}}$ acima de 51,48%, e o melhor limiar (índice de Youden) para o diagnóstico de síndrome pós-COVID-19 foi o de 62,65% (sensibilidade: 78,6%; especificidade: 82,0%).

A taquicardia sinusal inapropriada em repouso aparentemente afeta 20% de todos os pacientes com síndrome pós-COVID-19; isso provavelmente ocorre em virtude de uma alteração do sistema nervoso autônomo (disautonomia pós-infecciosa).⁽¹⁹⁾ Não se sabe se os pacientes com síndrome pós-COVID-19 são mais afetados pela taquicardia sinusal inapropriada em repouso do que o são outros pacientes com COVID-19. Sabe-se que a bradicardia sinusal ocorre durante o sono em pacientes com COVID-19.⁽²⁰⁾ Há relatos de que hipotensão ortostática e síndrome de taquicardia ortostática postural também são comuns após a infecção por SARS-CoV-2,^(19,21) sendo ambas interpretadas como complicações da disautonomia.⁽²¹⁾ A maior prevalência de bradicardia aos esforços em pacientes com síndrome pós-COVID-19 ocorre em oposição à alta prevalência de taquicardia sinusal inapropriada em repouso nesses pacientes. O papel importante do sistema nervoso autônomo na fisiopatologia da desregulação da FC é consistente com respostas inadequadas da FC ao repouso e ao exercício em pacientes com síndrome pós-COVID-19.^(19,21,22)

Embora não tenhamos realizado o monitoramento contínuo da FC ao longo do TSL1, reconhecemos que seria valioso realizar um teste de estresse cardíaco para tentar compreender se a síndrome pós-COVID-19 está relacionada com bradicardia sinusal ou bradiarritmia durante testes de exercício. Além disso, o TSL1 requer

um grau razoável de integridade das articulações dos membros inferiores, o que explica o tamanho amostral limitado para o período de estudo e a média de idade relativamente baixa da população estudada (49,8 anos). Para validar os resultados referentes à capacidade de exercício obtidos por meio do TSL1, teria sido interessante realizar o teste de caminhada de seis minutos. No entanto, este estudo foi iniciado em um momento em que o teste de caminhada de seis minutos era realizado apenas em pacientes selecionados, após ter sido suspenso em todo o mundo por causa do surto de COVID-19.

No contexto clínico apropriado, a relação $FC_{\text{fim}}/FC_{\text{máx}}$ abaixo de 62,65% (em particular, a relação $FC_{\text{fim}}/FC_{\text{máx}}$ abaixo de 51,48%) parece sugerir o diagnóstico de síndrome pós-COVID-19.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

NF: conceituação, curadoria dos dados, análise formal, investigação, metodologia, administração do projeto, software, visualização, redação do manuscrito, revisão e edição do manuscrito. TO: conceituação, análise formal, metodologia, validação, revisão e edição do manuscrito. PP e VA: conceituação, curadoria dos dados, análise formal, metodologia, administração do projeto, software, validação, revisão e edição do manuscrito. RC e MJF: curadoria dos dados e investigação. MS: análise formal, administração do projeto, revisão e edição do manuscrito. JG: conceituação, análise formal, investigação, metodologia, administração do projeto, software, supervisão, validação, 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

- Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, Andrejak C, Crestani B, Delcroix M, et al. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *Eur Respir J*. 2022;60(2):2102174. <https://doi.org/10.1183/13993003.02174-2021>
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); December 18, 2020. PMID: 33555768
- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-e107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)
- Perlis RH, Santillana M, Ognyanova K, Safarpour A, Lunz Trujillo K, Simonson MD, et al. Prevalence and Correlates of Long COVID Symptoms Among US Adults. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2238804. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.38804>
- Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID [published correction appears in *Nat Med*. 2021 Jun;27(6):1116]. *Nat Med*. 2021;27(4):626-631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
- Kalin A, Javid B, Knight M, Inada-Kim M, Greenhalgh T. Direct and indirect evidence of efficacy and safety of rapid exercise tests for exertional desaturation in Covid-19: a rapid systematic review. *Syst Rev*. 2021;10(1):77. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01620-w>
- Mera-Cordero F, Bonet-Monne S, Almeida-Ortega J, Garcia-Sangenis A, Cunillera-Puertolas O, Contreras-Martos S, et al. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial to assess the efficacy of montelukast in mild to moderate respiratory symptoms of patients with long COVID: E-SPERANZA COVID Project study protocol [published correction appears in *Trials*. 2022 Feb 9;23(1):130]. *Trials*. 2022;23(1):19. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05951-w>
- Núñez-Cortés R, Rivera-Lillo G, Arias-Campoverde M, Soto-García D, García-Palomera R, Torres-Castro R. Use of sit-to-stand test to assess the physical capacity and exertional desaturation in patients post COVID-19. *Chron Respir Dis*. 2021;18:1479973121999205. <https://doi.org/10.1177/1479973121999205>
- Stavrou VT, Tourlakopoulos KN, Vavougiou GD, Papayianni E, Kiribesi K, Maggoutas S, et al. Eight Weeks Unsupervised Pulmonary Rehabilitation in Previously Hospitalized of SARS-CoV-2 Infection. *J Pers Med*. 2021;11(8):806. <https://doi.org/10.3390/jpm11080806>
- De Souza Y, Nascimento J, Alves, MAM, Medeiros S, Leal L, et al. Low-Intensity Pulmonary Rehabilitation Through Videoconference for Post-Acute COVID-19 Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:A4124. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A4124

11. Bouteleux B, Henrot P, Ernst R, Grassion L, Raherison-Semjen C, Beaufils F, et al. Respiratory rehabilitation for Covid-19 related persistent dyspnoea: A one-year experience. *Respir Med.* 2021;189:106648. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106648>
12. Del Corral T, Fabero-Garrido R, Plaza-Manzano G, Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana M, López-de-Uralde-Villanueva I. Home-based respiratory muscle training on quality of life and exercise tolerance in long-term post-COVID-19: Randomized controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med.* 2023;66(1):101709. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2022.101709>
13. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993;16:5-40. <https://doi.org/10.1183/09041950.005s1693>
14. Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, Thompson BR, Carter KW, Francis RW, et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians [published correction appears in *Eur Respir J.* 2020 Oct 15;56(4):]. *Eur Respir J.* 2017;50(3):1700010.
15. Fox SM 3rd, Naughton JP. Physical activity and the prevention of coronary heart disease. *Prev Med.* 1972;1(1):92-120. <https://doi.org/10.1183/13993003.00010-2017>
16. Shookster D, Lindsey B, Cortes N, Martin JR. Accuracy of Commonly Used Age-Predicted Maximal Heart Rate Equations. *Int J Exerc Sci.* 2020;13(7):1242-1250. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000670520.59103.e9>
17. Vijayakumar B, Tonkin J, Devaraj A, Philip KEJ, Orton CM, Desai SR, et al. CT Lung Abnormalities after COVID-19 at 3 Months and 1 Year after Hospital Discharge. *Radiology.* 2022;303(2):444-454. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021211746>
18. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021;27(4):328-337. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>
19. Aranyó J, Bazan V, Lladós G, Domínguez MJ, Bisbal F, Massanella M, et al. Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. *Sci Rep.* 2022;12(1):298. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03831-6>
20. Hu L, Gong L, Jiang Z, Wang Q, Zou Y, Zhu L. Clinical analysis of sinus bradycardia in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Crit Care.* 2020;24(1):257. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02933-3>
21. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2021;21(1):e63-e67. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>
22. Buoite Stella A, Furlanis G, Frezza NA, Valentinotti R, Ajcevic M, Manganotti P. Autonomic dysfunction in post-COVID patients with and without neurological symptoms: a prospective multidomain observational study. *J Neurol.* 2022;269(2):587-596. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10735-y>



Desfechos em 90 dias entre pacientes com diagnóstico de COVID-19 em São Paulo (SP): estudo de coorte

Renata Rego Lins Fumis¹, Eduardo Leite Vieira Costa^{1,2},
Bruno Martins Tomazini^{1,3}, Leandro Utino Taniguchi^{1,4}, Livia do Valle Costa¹,
Christian Valle Morinaga¹, Marcia Martiniano de Sousa e Sá¹,
Luciano Cesar Pontes de Azevedo^{1,4}, Teresa Cristina Nascimento¹,
Carla Bernardes Ledo¹, Maura Salaroli de Oliveira¹, Luiz Francisco Cardoso¹,
Laerte Pastore Junior¹, José Mauro Vieira Junior¹

1. Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.
2. Departamento Cardiopulmonar, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. HCor Research Institute, São Paulo (SP) Brasil.
4. Serviço de Emergência, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 6 março 2023.

Aprovado: 2 maio 2023.

Trabalho realizado no Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: A COVID-19 tem sido associada a um fardo significativo para aqueles que sobrevivem à fase aguda. Nosso objetivo foi descrever a qualidade de vida e sintomas de ansiedade, depressão e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) 90 dias após a alta hospitalar em pacientes com COVID-19. **Métodos:** Pacientes com COVID-19 internados em um hospital privado na cidade de São Paulo (SP) entre abril de 2020 e abril de 2021 foram entrevistados por telefone 30 e 90 dias após a alta para avaliar a qualidade de vida e sintomas de depressão, ansiedade e TEPT. **Resultados:** Foram incluídos 2.138 pacientes. A média de idade foi de $58,6 \pm 15,8$ anos, e a mediana do tempo de internação hospitalar foi de 9,0 (5,0-15,8) dias. Entre os dois momentos, a depressão aumentou de 3,1% para 7,2% ($p < 0,001$), a ansiedade, de 3,2% para 6,2% ($p < 0,001$), e o TEPT, de 2,3% para 5,0% ($p < 0,001$). Pelo menos um sintoma físico relacionado ao diagnóstico de COVID-19 persistia em 32% dos pacientes no 90º dia. **Conclusões:** A persistência dos sintomas físicos foi elevada mesmo 90 dias após a alta. Embora a prevalência de sintomas de ansiedade, depressão e TEPT tenha sido baixa, esses sintomas persistiram por três meses, com aumento significativo entre os momentos. Esse achado indica a necessidade de identificar os pacientes de risco para que possam receber o encaminhamento adequado no momento da alta.

Descritores: COVID-19; Ansiedade; Depressão; Transtornos de estresse pós-traumático; Qualidade de vida; Resultados de cuidados críticos.

INTRODUÇÃO

Durante as duas primeiras ondas da pandemia de COVID-19 no Brasil, aproximadamente metade dos pacientes hospitalizados com a doença foi internada em UTI. Durante essas duas primeiras ondas, 44% a 55% desses pacientes críticos apresentaram SDRA e necessitaram de ventilação mecânica invasiva e as taxas de mortalidade foram superiores a 75%.⁽¹⁾

No geral, os sobreviventes da COVID-19 já somam mais de 400 milhões em todo o mundo.⁽²⁾ Há uma grande probabilidade de que pelo menos alguns desses pacientes apresentem sintomas físicos, cognitivos e de saúde mental novos ou agravados que persistam após a alta hospitalar, especialmente aqueles que foram internados em UTI (síndrome pós-terapia intensiva).^(3,4) Pacientes com COVID-19 grave geralmente recebem alta para casa com algum grau de incapacidade funcional.⁽⁵⁾ Esses pacientes provavelmente se beneficiarão com um acompanhamento metódico com programas de reabilitação visando à recuperação física e neuropsicológica.⁽⁶⁾

Estudos epidemiológicos pré-COVID-19 mostraram que até 75% dos pacientes submetidos à ventilação mecânica

em UTI apresentam *delirium* durante a permanência na UTI.⁽⁷⁾ Já foi comprovado que pacientes com COVID-19 são especialmente vulneráveis ao *delirium*, com mais de 54% deles desenvolvendo *delirium* durante os primeiros 21 dias de UTI em uma coorte multicêntrica.⁽⁸⁾ Como resultado, esses pacientes podem apresentar maior risco de comprometimento cognitivo de longo prazo.⁽⁹⁾

Já existem evidências das implicações psiquiátricas da COVID-19 tanto durante a fase aguda quanto após a alta hospitalar.^(4,10) Um estudo unicêntrico mostrou que sequelas da COVID-19 eram comuns (em 49% dos pacientes) e sintomas, como ansiedade ou depressão, estavam presentes em 26% um ano após o diagnóstico de COVID-19. Além disso, até mesmo pacientes que se recuperaram fisicamente dos sintomas apresentam risco de problemas de saúde mental de longo prazo, como transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), ansiedade e depressão, que podem afetar negativamente sua qualidade de vida (QV).^(11,12) No entanto, a maioria dos estudos avaliou a persistência dos sintomas ou a QV após a COVID-19. Portanto, nosso objetivo foi descrever a QV e sintomas de ansiedade, depressão e TEPT 90 dias

Endereço para correspondência:

Renata Fumis. Hospital Sírio-Libanês, Rua Dona Adma Jafet, 91, CEP 01308-050, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 3394-4712. E-mail: regolins@uol.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

após a alta hospitalar em pacientes com COVID-19, utilizando instrumentos validados.

MÉTODOS

Desenho e participantes do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo unicêntrico de coorte realizado no Hospital Sírio-Libanês, um centro terciário privado em São Paulo (SP). Foram incluídos todos os pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com COVID-19 confirmada laboratorialmente por RT-PCR que foram hospitalizados e receberam alta com vida entre abril de 2020 e abril de 2021. Todos os pacientes elegíveis foram contatados por telefone 30 e 90 dias após a alta hospitalar e convidados a responder perguntas específicas sobre seu estado de saúde. Essa entrevista de acompanhamento por telefone fez parte de uma iniciativa institucional para avaliar os desfechos de pacientes com COVID-19 e gerar dados de referência e de pesquisa. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Hospital Sírio-Libanês, número de aprovação CAAE 51460021.6.0000.5461), que dispensou a necessidade de consentimento livre e esclarecido.

Coleta de dados durante a internação hospitalar

Foram coletados os seguintes dados demográficos e clínicos durante a internação hospitalar: idade; sexo; sintomas na admissão; escolaridade; comorbidades; necessidade de internação na UTI; tempo de internação hospitalar/na UTI; suporte respiratório (oxigenoterapia, cânula nasal de alto fluxo, ventilação mecânica não invasiva, ventilação mecânica invasiva e oxigenação por membrana extracorpórea); suporte hemodinâmico (vasopressores, balão intra-aórtico e oxigenação por membrana extracorpórea); infecções nosocomiais; tratamentos (antibióticos, corticosteroides e outros); necessidade de traqueostomia; uso de apoio psicológico; necessidade de reabilitação física; e estado vital na alta hospitalar.

Acompanhamento de 30 e 90 dias de sobreviventes da COVID-19

Um questionário estruturado de entrevista por telefone foi aplicado duas vezes (30 e 90 dias após a alta hospitalar). O questionário continha perguntas sobre dados demográficos, persistência de sintomas, necessidade de oxigenoterapia, necessidade de diálise, necessidade de cuidados médicos específicos ou de reabilitação, retorno ao trabalho, entre outros.

Também foram aplicados três questionários específicos validados. Para avaliar a qualidade de vida, inclusive durante atividades cotidianas, foi utilizado o *EuroQol Group 5-Dimension 3-Level questionnaire* (EQ-5D-3L),^(13,14) que possui cinco dimensões (mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão) que são pontuadas em uma escala categórica que varia de 1 a 3, onde 1 indica sem problema, 2 indica

alguns problemas e 3 indica problema grave. Para o rastreamento de depressão, foi aplicado o *Patient Health Questionnaire-2* (PHQ-2),^(15,16) um questionário de dois itens sobre a frequência de humor deprimido e anedonia nas últimas duas semanas, que varia de 0 a 6 (pontuações ≥ 3 indicam alta probabilidade de depressão grave). Para o rastreamento de ansiedade, foi aplicado o *Generalized Anxiety Disorder-2* (GAD-2),⁽¹⁷⁾ um questionário de dois itens sobre a frequência de sintomas de ansiedade e preocupação nas últimas duas semanas, que varia de 0 a 6 (pontuações ≥ 3 indicam alta probabilidade de transtorno de ansiedade generalizada). Por fim, o TEPT foi definido de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (4ª Edição).⁽¹⁸⁾

Análise estatística

Foram utilizadas frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas e média $\pm$ desvio padrão ou mediana (IIQ), conforme apropriado, para descrever as características quantitativas. A associação com os resultados das variáveis qualitativas foi avaliada por meio do teste do qui-quadrado ou testes exatos (teste exato de Fisher ou razão de verossimilhança), e a com os resultados das variáveis quantitativas, com o teste t de Student. As análises foram realizadas com os programas R, versão 4.0.2, e R Studio, versão 1.3.959 (*The R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria). O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Um total de 3.086 pacientes com COVID-19 confirmada por PCR foi internado no Hospital Sírio-Libanês durante o período estudado. Destes, 2.952 (95,7%) receberam alta com vida. A média de idade dos sobreviventes foi inferior à dos não sobreviventes ($58,6 \pm 15,8$ anos vs. $80,8 \pm 10,5$ anos; $p < 0,001$). Além disso, os sobreviventes apresentaram menor tempo de internação hospitalar em comparação com os não sobreviventes — mediana: 9,0 (5,0-15,8) dias vs. 25,0 (13,0-48,0) dias; $p < 0,001$. Um total de 735 (23,8%) dos pacientes foi internado na UTI, com mediana de tempo de internação de 10 (5-17) dias, dos quais 396 (53,9%) necessitaram de ventilação mecânica invasiva por uma mediana de 10 (6- 21) dias. A mortalidade hospitalar dos pacientes internados na UTI foi de 14,6%.

Dos 2.952 pacientes que receberam alta com vida, 1.122 (38,0%) realizaram a entrevista em ambas as ocasiões (30 e 90 dias após a alta), 670 (22,6%) realizaram apenas a primeira entrevista (30º dia) e 346 (11,7%) realizaram apenas a segunda entrevista (90º dia). Um total de 2.138 (72,3%) dos pacientes realizou a entrevista pelo menos uma vez após a alta hospitalar (Figura 1). As características dos pacientes incluídos em cada momento estão descritas na Tabela 1. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes que realizaram a entrevista 30

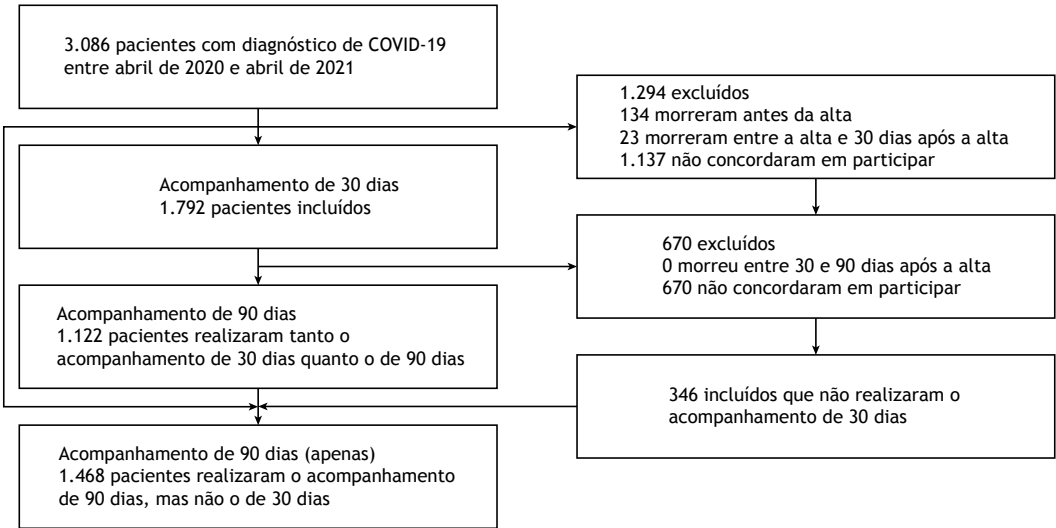


Figura 1. Fluxograma de inclusão de pacientes nas entrevistas de acompanhamento de 30 e 90 dias.

Tabela 1. Características dos pacientes.^a

Características	30 dias (n = 1.792)	Grupo 90 dias (n = 1.468)	30 + 90 dias (n = 1.122)	p
Idade, anos	59,3 ± 15,8	59,6 ± 15,5	59,9 ± 15,6	0,59
Sexo ao nascer, feminino	626 (34,9)	491 (33,4)	374 (33,3)	0,57
Etnia, branca	1.571 (95,6)	1.306 (96,0)	990 (96,2)	0,52
Estado civil, casado(a)	1.438 (81,1)	1.184 (81,5)	923 (83,2)	0,4
Ensino superior	1.509 (86,2)	1.257 (87,2)	963 (87,5)	0,38
Comorbidades	1.399 (78,1)	1.148 (78,2)	879 (78,3)	0,98
Hipertensão arterial	702 (39,2)	587 (40,0)	456 (40,6)	0,72
Diabetes	381 (21,3)	324(22,1)	251 (22,4)	0,74
Doença cardiovascular	325 (18,1)	285 (19,4)	222 (19,8)	0,47
Doença cerebrovascular	48 (2,7)	39 (2,7)	30 (2,7)	0,99
Corticosteroides	1.385 (77,3)	1.015 (69,1)*,†	839 (74,8)	< 0,001
Cânula nasal de alto fluxo	323 (18,0)	227 (15,5)	188 (26,8)	0,15
VNI	446 (24,9)	327 (22,3)	278 (24,8)	0,17
VM invasiva	195 (10,0)	137 (9,3)	111 (9,9)	0,28
Uso de vasopressor	162 (9)	130 (8,9)	107 (9,5)	0,83
Apoio psicológico durante a hospitalização	213 (11,9)	157 (10,7)	125 (11,2)	0,55
Apoio de reabilitação durante a hospitalização	1.414 (79,0)	1.127 (76,8)	875 (78,1)	0,34
Necessidade de internação na UTI	391 (21,8)	326 (22,2)	252 (22,4)	0,91
Tempo de internação na UTI, dias	15 [10-25]	15 [9-24]	16 [10-26]	0,15
Tempo de internação hospitalar, dias	8 [5-14]	8 [5-13]	8 [5-14]	0,62

VNI: ventilação não invasiva; e VM: ventilação mecânica. ^aValores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [IIQ]. ^bApenas para pacientes internados na UTI. Para corrigir comparações múltiplas entre dois grupos de participantes do estudo, foi utilizado o valor de p corrigido por Bonferroni de 0,0167 para a significância estatística. *p < 0,001 (grupo 90 dias vs. grupo 30 dias). †p = 0,002 (grupo 90 dias vs. grupo 30+90 dias).

dias após a alta (grupo 30 dias), 90 dias após a alta (grupo 90 dias) e em ambas as ocasiões (grupo 30+90 dias), exceto para o uso de corticosteroides durante a internação hospitalar, que foi menor no grupo 90 dias.

No 30º dia, 41,2% dos pacientes que não foram internados na UTI relataram persistência de pelo menos um sintoma físico relacionado ao diagnóstico de COVID-19. Embora uma redução significativa tenha sido demonstrada no 90º dia, 30,3% dos pacientes

relataram persistência dos sintomas (p < 0,001). Essa redução também foi evidente nos pacientes que foram internados na UTI — 56,9% e 37,8% relataram persistência dos sintomas no 30º e 90º dias, respectivamente (p < 0,001; Tabela 2).

As tendências temporais dos domínios do EQ-5D-3L, da pontuação no GAD-2, da pontuação no PHQ-2 e de outros sintomas nos pacientes não UTI e UTI são apresentadas na Tabela 2. Entre 30 e 90 dias após a alta

Tabela 2. Desfechos em 30 e 90 dias após a alta.

Desfechos			Amostra total			Grupo		
			(n = 2.138)			(n = 1.468)		
	30 dias	90 dias	p	Não UTI	UTI	p	Não UTI	UTI
EQ-5D-3L								
Mobidade			0,1			< 0,001		< 0,001
Não tenho problemas para andar	1.458/1.783 (81,8%)	1.237/1.462 (84,6%)		1.192/1.394 (85,5%)	266/389 (68,4%)		981/1.138 (86,2%)	256/324 (79%)
Tenho alguns problemas para andar	292/1.783 (16,4%)	202/1.462 (13,8%)		184/1.394 (13,2%)	108/389 (27,8%)		146/1.138 (12,8%)	56/324 (17,3%)
Estou limitado(a) a ficar na cama	33/1.783 (1,8%)	23/1.462 (1,6%)		18/1.394 (1,3%)	15/389 (3,9%)		11/1.138 (1%)	12/324 (3,7%)
Cuidados pessoais			0,87			< 0,001		< 0,001
Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais	1.640/1.783 (92%)	1.347/1.463 (92,1%)		1.306/1.394 (93,7%)	334/389 (85,9%)		1.062/1.138 (93,3%)	285/325 (87,7%)
Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir	104/1.783 (5,8%)	81/1.463 (5,5%)		66/1.394 (4,7%)	38/389 (9,8%)		58/1.138 (5,1%)	23/325 (7,1%)
Não consigo me lavar ou me vestir	39/1.783 (2,2%)	35/1.463 (2,4%)		22/1.394 (1,6%)	17/389 (4,4%)		18/1.138 (1,6%)	17/325 (5,2%)
Atividades habituais			0,95			< 0,001		0,04
Não tenho problemas para realizar as minhas atividades habituais	1.565/1.781 (87,9%)	1.289/1.461 (88,2%)		1.258/1.391 (90,4%)	307/389 (78,7%)		1.012/1.137 (89%)	277/324 (85,5%)
Tenho alguns problemas para realizar as minhas atividades habituais	178/1.781 (10%)	142/1.461 (9,7%)		111/1.391 (8%)	67/389 (17,2%)		107/1.137 (9,4%)	35/324 (10,8%)
Não consigo realizar as minhas atividades habituais	38/1.781 (2,1%)	30/1.461 (2,1%)		22/1.391 (1,6%)	16/389 (4,1%)		18/1.137 (1,6%)	12/324 (3,7%)
Dor/Desconforto			< 0,001			0,03		0,95
Não tenho dores ou desconforto	1.623/1.772 (91,69%)	1.223/1.455 (84,1%)		1.279/1.386 (92,3%)	344/386 (88,4%)		953/1.133 (84,1%)	270/322 (83,8%)
Tenho dores ou desconforto moderados	134/1.772 (7,6%)	198/1.455 (13,6%)		99/1.386 (7,1%)	35/386 (9%)		153/1.133 (13,5%)	45/322 (14%)
Tenho dores ou desconforto extremos	15/1.772 (0,8%)	34/1.455 (2,3%)		8/1.386 (0,6%)	7/386 (1,8%)		27/1.133 (2,4%)	7/322 (2,2%)
Ansiedade/Depressão			< 0,001			0,82		0,4
Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)	1.529/1.765 (85,7%)	1.151/1.451 (79,4%)		1.198/1.379 (86,9%)	331/386 (85,1%)		902/1.130 (79,8%)	249/321 (77,5%)
Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)	195/1.765 (11%)	256/1.451 (17,6%)		149/1.379 (10,8%)	46/386 (11,8%)		192/1.130 (17%)	64/321 (20%)
Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)	41/1.765 (2,3%)	44/1.451 (3%)		32/1.379 (2,3%)	9/386 (2,3%)		36/1.130 (3,2%)	8/321 (2,5%)

Continua...▶

Tabela 2. Desfechos em 30 e 90 dias após a alta. (Continuação...)

Desfechos	Amostra total (n = 2.138)		Grupo			
			30 dias (n = 1.792)		90 dias (n = 1.468)	
	30 dias	90 dias	Não UTI	UTI	Não UTI	UTI
GAD-2 ≥ 3	48/1.478 (3,2%)	77/1.245 (6,2%)	36/1.190 (3%)	10/287 (3,5%)	63/987 (6,4%)	14/258 (5,4%)
PHQ-2 ≥ 3	46/1.477 (3,1%)	90/1.247 (7,2%)	42/1.191 (3,5%)	6/287 (2,1%)	69/989 (7%)	21/258 (8,1%)
Persistência de qualquer sintoma físico relacionado ao diagnóstico de COVID-19	795/1.779 (44,6%)	466/1.457 (32%)	573/1.389 (41,2%)	222/390 (56,9%)	343/1132 (30,3%)	123/325 (37,8%)
Transorno de estresse pós-traumático						
Pensamentos, memórias ou imagens repetitivas e perturbadoras	34/1.476 (2,3%)	63/1.251 (5%)	22/1.188 (1,9%)	12/288 (4,2%)	38/990 (3,8%)	25/260 (9,6%)
Sintomas físicos relacionados à hospitalização	45/1.476 (3%)	37/1.243 (3%)	34/1.189 (2,9%)	11/287 (3,8%)	22/985 (2,2%)	15/258 (5,8%)

EQ-5D-3L: EuroQol Group 5-Dimension 3-Level questionnaire; GAD-2: Generalized Anxiety Disorder-2; e PHQ-2: Patient Health Questionnaire-2.

hospitalar, a proporção de pacientes UTI com problemas de mobilidade diminuiu (de 31,6% para 21,0%, $p = 0,003$), da mesma forma que a proporção de pacientes UTI com problemas para realizar atividades habituais (de 21,3% para 14,5%; $p = 0,047$), enquanto não houve diferença nos domínios cuidados pessoais e dor/desconforto do EQ-5D-3L. Os pacientes não UTI apresentaram resultados semelhantes nos domínios mobilidade, cuidados pessoais e atividades habituais, mas houve redução na proporção de pacientes não UTI sem dor ou desconforto (de 92,3% para 84,1%; $p < 0,001$) entre 30 e 90 dias após alta hospitalar. Tanto no grupo UTI quanto no grupo não UTI, houve redução no número de pacientes sem sentimentos de ansiedade ou depressão (domínio ansiedade/depressão do EQ-5D-3L), de 85,1% para 77,5% ($p = 0,012$) e de 86,9% para 79,8% ($p < 0,001$), respectivamente.

Na análise de sensibilidade, obtivemos resultados semelhantes quando restringimos todas as comparações aos 1.122 pacientes do grupo 30+90 dias (Tabela 3).

Houve aumento no número de pacientes com pontuação no PHQ-2 ≥ 3 do 30º para o 90º dia tanto no grupo não UTI (de 3,5% para 7,0%; $p < 0,001$) quanto no grupo UTI (de 2,1% para 8,1%; $p = 0,001$; Tabela 2). Apenas no grupo não UTI houve aumento significativo no número de pacientes com pontuação no GAD-2 ≥ 3 do 30º para o 90º dia (de 3,0% para 6,4%; $p < 0,001$). O número de pacientes com sintomas de TEPT, ou seja, com pensamentos perturbadores referentes à doença recente, aumentou do 30º para o 90º dia tanto no grupo não UTI (de 1,9% para 3,8%; $p = 0,004$) quanto no grupo UTI (de 4,2% para 9,6%; $p = 0,01$). Por outro lado, não houve diferença significativa nos sintomas físicos relacionados à hospitalização do 30º para o 90º dia em nenhum dos dois grupos.

A piora do TEPT ($p = 0,931$), da pontuação no GAD-2 e da pontuação no PHQ-2 não apresentou correlações significativas com a incapacidade dos pacientes de retornar ao trabalho. No entanto, a deterioração perceptível da mobilidade ($p < 0,001$) e o aumento da dor ou desconforto ($p = 0,013$) correlacionaram-se significativamente com a incapacidade de retornar ao trabalho.

DISCUSSÃO

Nesta grande coorte brasileira tratada em um hospital privado, mostramos que a persistência de sintomas físicos relacionados ao diagnóstico de COVID-19 diminuiu ao longo do tempo, mas ainda afetava 3 em cada 10 pacientes 90 dias após a alta hospitalar. Além disso, os pacientes que foram internados na UTI apresentaram melhora da mobilidade e das atividades habituais nesse período. O número de pacientes com sintomas subjetivos, como dor, desconforto, ansiedade e depressão, aumentou ao longo do tempo, principalmente entre os pacientes não UTI. Esse

Tabela 3. Pacientes que responderam aos questionários 30 e 90 dias após a alta (n = 1.122).^a

	Total (n = 1.122)			Grupo					
	30 dias	90 dias	p	30 dias (n = 1.122)		p	90 dias (n = 1.122)		p
	Não UTI	UTI		Não UTI	UTI		Não UTI	UTI	
EQ-5D-3L									
Mobilidade	0,112			< 0,001			< 0,001		
Não tenho problemas para andar	918 (82,2)	944 (84,5)		746 (85,9)	174 (69,3)		746 (85,9)	201 (79,8)	
Tenho alguns problemas para anda	175 (15,7)	152 (13,6)		111 (12,8)	64 (25,5)		113 (13,0)	39 (15,5)	
Estou limitado(a) a ficar na cama	24 (2,1)	21 (1,9)		11 (1,3)	13 (5,2)		9 (1,0)	12 (4,8)	
Cuidados pessoais	0,584			< 0,001			< 0,001		
Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais	1.030 (92,2)	1.025 (91,8)		817 (94,2)	215 (85,3)		807 (93,0)	221 (87,7)	
Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir	61 (5,5)	60 (5,4)		37 (4,3)	24 (9,5)		46 (5,3)	14 (5,6)	
Não consigo me lavar ou me vestir	26 (2,3)	32 (2,9)		13 (1,5)	13 (5,2)		15 (1,7)	17 (6,7)	
Atividades habituais	0,803			< 0,001			0,011		
Não tenho problemas para realizar as minhas atividades habituais	975 (87,4)	985 (88,3)		784 (90,4)	194 (77,0)		774 (89,3)	214 (84,9)	
Tenho alguns problemas para realizar as minhas atividades habituais	117 (10,5)	105 (9,4)		70 (8,1)	47 (18,7)		79 (9,1)	26 (10,3)	
Não consigo realizar as minhas atividades habituais	24 (2,2)	26 (2,3)		13 (1,5)	11 (4,4)		14 (1,6)	12 (4,8)	
Dor/Desconforto	< 0,001			0,057 [#]			0,800		
Não tenho dores ou desconforto	1.020 (92,3)	927 (83,9)		804 (93,2)	222 (89,2)		722 (83,4)	212 (85,1)	
Tenho dores ou desconforto moderados	75 (6,8)	150 (13,6)		54 (6,3)	22 (8,8)		121 (14,0)	31 (12,4)	
Tenho dores ou desconforto extremos	10 (0,9)	28 (2,5)		5 (0,6)	5 (2,0)		23 (2,7)	6 (2,4)	
Ansiedade/Depressão	< 0,001			0,700 [#]			0,452		
Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)	971 (88,2)	869 (78,9)		760 (88,4)	218 (87,2)		688 (79,8)	190 (76,3)	
Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)	114 (10,4)	201 (18,3)		89 (10,3)	27 (10,8)		150 (17,4)	52 (20,9)	
Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)	16 (1,5)	31 (2,8)		11 (1,3)	5 (2,0)		24 (2,8)	7 (2,8)	
GAD-2 ≥ 3	17 (1,9)	50 (5,6)	< 0,001	15 (2,0)	4 (2,2)	0,777 [*]	42 (5,6)	9 (4,7)	0,623
PHQ-2 ≥ 3	25 (2,8)	66 (7,4)	< 0,001	19 (2,5)	6 (3,2)	0,610 [*]	48 (6,4)	18 (9,4)	0,144
Persistência de qualquer sintoma físico relacionado ao diagnóstico de COVID-19	509 (45,9)	364 (32,9)	< 0,001	367 (42,5)	143 (56,7)	< 0,001	264 (30,6)	102 (40,5)	0,003
Transtorno de estresse pós-traumático									
Pensamentos, memórias ou imagens repetitivas ou perturbadoras	19 (2,1)	52 (5,8)	< 0,001	13 (1,7)	8 (4,3)	0,049 [*]	33 (4,4)	22 (11,4)	< 0,001
Sintomas físicos relacionados à hospitalização	26 (2,9)	22 (2,5)	0,608	20 (2,7)	6 (3,2)	0,663	13 (1,7)	12 (6,3)	0,001

EQ-5D-3L: EuroQol Group 5-Dimension 3-Level questionnaire; GAD-2: Generalized Anxiety Disorder-2; e PHQ-2: Patient Health Questionnaire-2. ^aValores expressos em n (%).

aumento não apresentou associação com o fato de os pacientes terem conseguido ou não retornar ao trabalho.

Descrevemos a prevalência de ansiedade e depressão 90 dias após a alta. Alguns estudos avaliaram

transtornos psiquiátricos após a COVID-19.^(4,10,19) Do ponto de vista clínico, a essência da COVID-19 deve ser vista como uma infecção viral induzida por sepse e apresenta as características essenciais da sepse induzida por outros patógenos.⁽²⁰⁾ Mostramos que a COVID-19, como a sepse e o choque séptico,⁽²¹⁾ leva a consequências neuropsiquiátricas duradouras, com quase 1 em cada 10 pacientes ainda apresentando ansiedade, depressão e TEPT três meses após a alta. Nós, no entanto, constatamos que a prevalência dessas condições foi menor do que a encontrada por outros. Huang et al.⁽⁴⁾ constataram que 23% dos pacientes internados no hospital por COVID-19 apresentavam ansiedade ou depressão seis meses após a alta, enquanto uma meta-análise mostrou uma prevalência combinada de depressão e ansiedade de 45-47% após a infecção da COVID-19.⁽²²⁾ Vários motivos podem estar por trás dessa diferença. Em primeiro lugar, muitos estudos utilizaram o EuroQol-5D para determinar a prevalência de ansiedade e depressão, enquanto nós utilizamos os questionários GAD-2 e PHQ-2. Quando medida pelo EuroQol-5D (20.5%), a prevalência de ansiedade e depressão foi semelhante à do estudo de Huang et al.,⁽⁴⁾ mas ainda consideravelmente menor do que a descrita por Deng et al.⁽²²⁾ Em segundo lugar, estudamos pacientes de um hospital que atende uma população de alto nível socioeconômico, com acesso completo aos serviços de saúde tanto antes quanto após a hospitalização. As diferenças na prevalência podem resultar de diferenças na acessibilidade aos serviços de saúde.

Nosso estudo apresenta várias limitações. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo retrospectivo unicêntrico em um hospital que não é representativo da maioria das instituições de saúde brasileiras. Assim, a generalização de nossos achados é limitada, pelo menos para a maioria das pessoas que vivem em países de baixa e média renda. Em segundo lugar, utilizamos um banco de dados administrativo que não foi originalmente concebido para fins de pesquisa para avaliar desfechos em 30 e 90 dias. No entanto, esse banco de dados é sistematicamente alimentado por pessoal dedicado e com treinamento prévio na

aplicação de diferentes questionários por telefone. Em terceiro lugar, só conseguimos obter entrevistas de acompanhamento de 90 dias de dois terços dos pacientes que participaram da entrevista por telefone aos 30 dias. No entanto, na análise de sensibilidade em que restringimos todas as comparações aos pacientes que realizaram as entrevistas nos dois momentos, os resultados não se alteraram substancialmente. Por fim, utilizamos versões simplificadas de questionários para ansiedade (GAD-2) e depressão (PHQ-2), os quais são utilizados principalmente como ferramentas de rastreamento, não de diagnóstico.

Em suma, constatamos que a internação hospitalar por COVID-19 parece estar associada a uma prevalência relativamente baixa de ansiedade e depressão 90 dias após a alta hospitalar. No entanto, preocupa o fato de que houve aumento ao longo do tempo na prevalência de ansiedade e depressão 90 dias após a alta, o que aponta para a necessidade de identificação de pacientes com risco de desenvolver ansiedade/depressão para que possam receber o encaminhamento adequado no momento da alta.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a toda a equipe do Departamento de Desfechos Hospitalares o esforço e engajamento, os quais tornaram este estudo possível.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

RRLF, ELVC e BMT: análise formal; metodologia; redação do esboço original; revisão e edição do manuscrito. LVC e MMSS: curadoria dos dados; administração do projeto; revisão e edição do manuscrito. CBL, TCN, LFC, LPJ e JMVJ: conceituação; análise formal; metodologia; administração do projeto; revisão e edição do manuscrito. CVM, LCPA, MSO e LUT: revisão e edição do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Zeiser FA, Donida B, da Costa CA, Ramos GO, Scherer JN, Barcellos NT, et al. First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. *Lancet Reg Health Am.* 2022;6:100107. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100107>
2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [cited 2022 Jul 31]. WHO Coronavirus (COVID 19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/>
3. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med.* 2012;40(2):502-509. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232da75>
4. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2022 May 7;399(10337):1778]. *Lancet.* 2021;398(10302):747-758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4)
5. Taniguchi LU, Avelino-Silva TJ, Dias MB, Jacob-Filho W, Aliberti MJR, et al. Patient-Centered Outcomes Following COVID-19: Frailty and Disability Transitions in Critical Care Survivors. *Crit Care Med.* 2022;50(6):955-963. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005488>
6. Hosey MM, Needham DM. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):60. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0201-1>
7. Kotfis K, Marra A, Ely EW. ICU delirium - a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2018;50(2):160-167. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2018.0011>
8. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2021 Jan 27;]. *Lancet*

- Respir. Med. 2021;9(3):239-250. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30552-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30552-X)
9. Duggan MC, Van J, Ely EW. Delirium Assessment in Critically Ill Older Adults: Considerations During the COVID-19 Pandemic. *Crit Care Clin.* 2021;37(1):175-190. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.08.009>
10. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
11. Davydow DS, Desai SV, Needham DM, Bienvenu OJ. Psychiatric morbidity in survivors of the acute respiratory distress syndrome: a systematic review. *Psychosom Med.* 2008;70(4):512-519. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31816aa0dd>
12. Bienvenu OJ, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Dennison-Himmelfarb CR, Pronovost PJ, et al. Cooccurrence of and remission from general anxiety, depression, and posttraumatic stress disorder symptoms after acute lung injury: a 2-year longitudinal study. *Crit Care Med.* 2015;43(3):642-653. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000752>
13. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-343. <https://doi.org/10.3109/07853890109002087>
14. Santos M, Cintra MA, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-Filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. *Med Decis Making.* 2016;36(2):253-263. <https://doi.org/10.1177/0272989X15613521>
15. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care.* 2003;41(11):1284-1292. <https://doi.org/10.1097/01.MLR.0000093487.78664.3C>
16. de Lima Osório F, Vilela Mendes A, Crippa JA, Loureiro SR. Study of the discriminative validity of the PHQ-9 and PHQ-2 in a sample of Brazilian women in the context of primary health care. *Perspect Psychiatr Care.* 2009;45(3):216-227. <https://doi.org/10.1111/j.1744-6163.2009.00224.x>
17. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Monahan PO, Löwe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med.* 2007;146(5):317-325. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00004>
18. APAPsycNet [homepage on the Internet]. Worcester (MA): American Psychological Association; c2022 [cited 2022 Jul 31]. DSM-IV sourcebook, Vol. 3. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/1997-97543-000>
19. Writing Committee for the COMEBAC Study Group; Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19 [published correction appears in JAMA. 2021 Nov 9;326(18):1874]. *JAMA.* 2021;325(15):1525-1534. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>
20. Lin HY. The severe COVID-19: A sepsis induced by viral infection? And its immunomodulatory therapy. *Chin J Traumatol.* 2020;23(4):190-195. <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2020.06.002>
21. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010;304(16):1787-1794. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1553>
22. Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2021;1486(1):90-111. <https://doi.org/10.1111/nyas.14506>



Padrões geográficos e focos de tuberculose pediátrica: o papel de determinantes socioeconômicos

Sara Dias¹, Sofia Castro², Ana Isabel Ribeiro^{3,4,5}, Elias T Krainski^{6,7}, Raquel Duarte^{3,8,9,10}

RESUMO

Objetivo: As crianças são um grupo demográfico importante para a compreensão da epidemiologia da tuberculose em geral, e o monitoramento da tuberculose infantil é essencial para a prevenção adequada. O presente estudo procurou caracterizar a distribuição espacial das taxas de notificação de tuberculose infantil em Portugal continental; identificar áreas de alto risco e avaliar a associação entre taxas de notificação de tuberculose infantil e privação socioeconômica. **Métodos:** Por meio de modelos espaciais hierárquicos bayesianos, analisamos a distribuição geográfica das taxas de notificação de tuberculose pediátrica em 278 municípios entre 2016 e 2020 e determinamos as áreas de alto e baixo risco. Usamos a versão portuguesa do *European Deprivation Index* para calcular a associação entre a tuberculose infantil e a privação socioeconômica em cada área. **Resultados:** As taxas de notificação variaram de 1,8 a 13,15 por 100.000 crianças com idade < 5 anos. Identificamos sete áreas de alto risco, cujo risco relativo era significativamente maior que a média da área de estudo. Todas as sete áreas de alto risco situavam-se na área metropolitana do Porto e de Lisboa. Houve uma relação significativa entre a privação socioeconômica e as taxas de notificação de tuberculose pediátrica (risco relativo = 1,16; intervalo de credibilidade de 95%: 1,05-1,29). **Conclusões:** Áreas identificadas como sendo de alto risco e desfavorecidas socioeconomicamente devem constituir áreas-alvo para o controle da tuberculose, e esses dados devem ser integrados a outros fatores de risco para definir critérios mais precisos para a vacinação com BCG.

Descritores: Criança; Pobreza; Vacinação; Mycobacterium bovis.

1. Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal.
2. Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Hospital Infante D. Pedro, Aveiro, Portugal.
3. EPIUnit, Instituto de Saúde Pública – ISPUP – Universidade do Porto, Porto, Portugal.
4. Laboratório para a Investigação Integrativa e Translacional em Saúde Populacional – ITR – Porto, Portugal.
5. Departamento de Ciências da Saúde Pública e Forenses e Educação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
6. Departamento de Estatística, Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.
7. King Abdullah University of Science and Technology – KAUST – Thuwal, Saudi Arabia.
8. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – ICBAS – Universidade do Porto, Porto, Portugal.
9. Unidade de Investigação Clínica da ARS Norte, Porto, Portugal.
10. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal.

Recebido: 8 fevereiro 2023.

Aprovado: 24 abril 2023.

INTRODUÇÃO

A carga da tuberculose ainda é significativa em todo o mundo: 10,6 milhões de pessoas foram acometidas pela doença em 2021, 11% das quais eram crianças.⁽¹⁾ Houve aproximadamente 1,5 milhões de óbitos causados pela tuberculose em 2020, 140.000 dos quais eram crianças.⁽²⁾ Apesar dos avanços no controle da tuberculose, a doença continua a desempenhar um papel significativo na mortalidade em todo o mundo e deve ocupar o segundo lugar entre as principais causas de morte por um único agente infeccioso em 2020, após a COVID-19.⁽³⁾

No tocante à infecção tuberculosa em crianças e adolescentes, o tratamento é fundamental para evitar que a infecção evolua para a doença e que as crianças e adolescentes se tornem o futuro reservatório de transmissão da tuberculose.⁽⁴⁾ É possível que seja mais

complexo determinar a extensão exata da tuberculose em crianças do que em adultos porque não há uma definição de caso padrão e porque há desafios diagnósticos como a dificuldade de confirmação bacteriológica, a baixa especificidade dos sinais e sintomas clínicos, a alta frequência de doença extrapulmonar e a subnotificação.⁽³⁾ A maioria das crianças é infectada por moradores do domicílio ou outros contatos próximos com a doença, principalmente pais e responsáveis, e representam uma oportunidade perdida pelo sistema de saúde de prevenir a doença.⁽⁵⁾ Crianças com idade < 5 anos representam um grupo demográfico importante para a compreensão da epidemiologia da tuberculose porque frequentemente a evolução da infecção tuberculosa primária ou latente para a doença é rápida, e as manifestações graves da doença são mais comuns nessa faixa etária.⁽⁴⁾ Portanto, casos de

Endereço para correspondência:

Sofia Castro. Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Hospital Infante D. Pedro, Avenida Artur Ravara, 3814-501, Aveiro, Portugal.

Tel.: 351 234 378-300. E-mail: sofiafcastro@hotmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER), por intermédio do Programa Operacional Competitividade e Internacionalização; do Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior de Portugal, Fundação para a Ciência e a Tecnologia – FCT – Unidade de Investigação em Epidemiologia, Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto – EPIUnit (Processo n. UIDB/04750/2020) e do Laboratório para a Investigação Integrativa e Translacional em Saúde Populacional – ITR (Processo n. LA/P/0064/2020). Ana Isabel Ribeiro é bolsista da FCT, Estímulo ao Emprego Científico, Apoio Individual (Processo n. CEECIND/02386/2018).

tuberculose nessas crianças servem de alerta para a transmissão recente e/ou em curso na comunidade.⁽⁵⁾

Em Portugal, houve uma redução da incidência da tuberculose nos últimos anos; em 2014, Portugal alcançou o limiar (isto é, < 20/100.000 habitantes) para ser considerado um país com baixa incidência de tuberculose.^(3,6) Simultaneamente, foram preenchidos outros critérios recomendados pela OMS para o controle adequado da tuberculose: a existência de um sistema eficaz de vigilância e uma incidência anual de meningite tuberculosa em crianças inferior a 1/10.000.000 habitantes nos últimos cinco anos.^(6,7) Assim, em 2016, à semelhança do que já vinha sendo feito em outros países com baixa incidência de tuberculose, foi adotada pela Direção-Geral da Saúde a estratégia de vacinação seletiva de crianças com idade < 6 anos pertencentes a grupos de risco.⁽⁸⁾

A associação entre taxas mais altas de tuberculose e privação socioeconômica foi estabelecida em vários países, particularmente nos de baixa renda, com grande aglomeração, menor escolaridade e alto desemprego.⁽⁹⁻¹²⁾ Um estudo avaliou a relação entre a notificação de tuberculose e a privação socioeconômica em municípios portugueses.⁽¹³⁾ Embora não tenha apresentado relação significativa com a versão portuguesa do *European Deprivation Index* (EDI-PT, Índice Europeu de Privação Socioeconômica), a taxa de notificação de tuberculose apresentou relação significativa com dois dos componentes do EDI-PT: a proporção de trabalhadores braçais e a taxa de desemprego.⁽¹³⁾ O EDI-PT relacionou-se positiva e significativamente com as taxas de notificação de tuberculose multirresistente e não multirresistente na área metropolitana de Lisboa.⁽¹⁴⁾ Embora se saiba menos sobre a influência da privação socioeconômica na tuberculose infantil, é possível que as crianças sejam particularmente vulneráveis às características socioeconômicas da comunidade. Os fatores que sabidamente têm impacto são a escolaridade da população adulta, pois pais/adultos instruídos têm maior probabilidade de reconhecer sintomas e procurar assistência médica,⁽¹⁵⁾ e condições de moradia como a superpopulação, pois as crianças têm maior probabilidade de compartilhar espaços com outras crianças e adultos.^(16,17) Portanto, é plausível que medidas compostas de privação socioeconômica em cada área, tais como o EDI-PT, apresentem relação significativa com a tuberculose infantil.

A caracterização epidemiológica da tuberculose infantil contribui para uma abordagem diagnóstica melhor da tuberculose na população geral, e o monitoramento e acompanhamento de casos de tuberculose infantil são essenciais para a prevenção e tratamento adequados. Assim, buscamos caracterizar a distribuição espacial das taxas de notificação de tuberculose infantil em Portugal; identificar áreas de alto risco e determinar se existe relação entre as taxas de notificação de tuberculose infantil e a privação socioeconômica em cada área. Pelo que sabemos, este é o primeiro estudo em Portugal a avaliar esses aspectos da tuberculose infantil.

MÉTODOS

Coleta de dados e área de estudo

Em Portugal, é obrigatória a notificação de casos de tuberculose. Os dados foram extraídos do Sistema Nacional de Vigilância da Tuberculose. Avaliamos as taxas de notificação de tuberculose infantil por município em Portugal continental (n = 278) entre janeiro de 2016 e dezembro de 2020. Foram incluídos todos os casos de tuberculose em crianças com idade < seis anos. Arquipélagos foram excluídos porque apenas dois casos foram notificados em um único município (Ribeira Grande, nos Açores), e isso teria gerado taxas de notificação altamente instáveis.

Os dados populacionais foram extraídos do site do Instituto Nacional de Estatística (<https://www.ine.pt/>), e foram usadas estimativas populacionais por município para o período de estudo (faixa etária de 0 a 5 anos).

Privação socioeconômica

O EDI-PT foi usado para avaliar a privação socioeconômica nos municípios de Portugal continental. O EDI-PT é composto por oito variáveis censitárias e foi calculado com base na equação apresentada no Quadro 1.⁽¹⁸⁾

Análise estatística

Usamos modelos espaciais hierárquicos bayesianos para calcular o risco relativo (RR) e as taxas de notificação em cada área e para determinar as áreas de alto e baixo risco. Partimos do princípio de que a variável de resposta (casos de tuberculose em cada área) seguia uma distribuição de Poisson na qual E_i é o número esperado de casos e θ_i é o RR (equação 1). Usamos as taxas de notificação de casos de tuberculose em todo o país como referência para calcular o número esperado de casos. O número esperado de casos foi obtido por meio da soma do produto das taxas de notificação na população de referência (isto é, a população de Portugal continental) pela população de cada município (n = 278).

$$O_i \sim \text{Poisson}(E_i, \theta_i) \quad (\text{Equação 1})$$

$$\text{Log}(\theta_i) = \alpha + S_i \quad (\text{Equação 2.1})$$

em que α é um intercepto que quantifica a média do número de casos de tuberculose nos 278 municípios. O efeito S_i específico de cada área foi modelado com base no modelo de Besag-York-Mollié⁽¹⁹⁾ com parametrização sugerida por Dean et al. (equação 2.2.).⁽²⁰⁾

$$S_i = \tau(\sqrt{\varphi} * v_i + \sqrt{1 - \varphi} * v_i) \quad (\text{Equação 2.2})$$

em que v_i é o efeito estruturado e v_i é o efeito não estruturado. O efeito foi padronizado para tornar o modelo mais intuitivo e interpretável,⁽²¹⁾ de modo que φ expressa a proporção do efeito espacial causado pela parte estruturada e $1/\tau$ é a variância marginal de S_i .

Além disso, usamos a função “excursões” para determinar as áreas de alto e baixo risco.^(13,14,22) As áreas de alto risco são aquelas cujo RR é significativamente

Quadro 1. Equação usada para calcular o *European Deprivation Index* de Portugal.^a

Variáveis
EDI-PT = % casas não próprias × 1,191
+ % domicílios sem descarga interna × 1,729
+ % domicílios com 5 cômodos ou menos × 0,964
+ % trabalhadores braçais × 0,370
+ % moradores com baixa escolaridade × 0,511
+ % não empregadores × 0,620
+ % desempregados procurando emprego × 0,268
+ % moradores estrangeiros × 1,038

EDI-PT: versão portuguesa do *European Deprivation Index* (Índice Europeu de Privação Socioeconômica).
^aAdaptado de Ribeiro et al.⁽¹⁸⁾

maior que 1 (isto é, está acima da média da área de estudo), ao passo que as áreas de baixo risco são aquelas cujo RR é significativamente menor que 1 (isto é, está abaixo da média da área de estudo). Esse método usa a distribuição conjunta posterior calculada a partir da *Integrated Nested Laplace Approximations* (INLA, aproximação de Laplace aninhada integrada). Considera a estrutura de dependência, permitindo que se identifiquem com precisão as áreas onde o RR é maior que 1. Para facilitar a interpretação, o RR foi convertido em taxas por 100.000 habitantes na faixa etária de 0 a 5 anos.

Também usamos os modelos supracitados para avaliar a associação entre tuberculose pediátrica e privação socioeconômica em cada área. A associação foi expressa em RR, que representa o incremento de risco por unidade de aumento no índice de privação socioeconômica. O RR era considerado significativamente maior ou menor se os intervalos de credibilidade de 95% não incluíssem o valor 1. Os RR e intervalos de credibilidade de 95% foram derivados de suas médias e quintis posteriores. As distribuições posteriores foram obtidas por meio da INLA, implantada na biblioteca de INLA do R.⁽²³⁾ RR, áreas de alto risco e áreas de baixo risco foram mapeadas por meio do sistema de informações geográficas de código aberto e gratuito QGIS, versão 3.16.

Considerações éticas

Não foram necessários nem a aprovação ética nem o consentimento livre e esclarecido, porque todos os dados referentes aos pacientes, coletados para um sistema de vigilância nacional oficial, foram anonimizados em conformidade com as diretrizes de ética em pesquisa de Portugal.

RESULTADOS

Entre 2016 e 2020, foram notificados em Portugal 152 casos de tuberculose infantil (número de casos por ano: 19 em 2016, 31 em 2017, 34 em 2018, 43 em 2019 e 25 em 2020). Isso corresponde a uma taxa bruta de notificação de tuberculose infantil de 5,48 notificações por 100.000 crianças na faixa etária de 0 a 5 anos. As taxas de notificação de tuberculose infantil variaram de 1,88 notificações (em Portimão, na Região do Algarve) a 13,15 notificações (em

Loures, na área metropolitana de Lisboa) por 100.000 crianças na faixa etária de 0 a 5 anos. No período de estudo, os nascidos vivos anuais variaram de 84.530 a 87.126; em 2016, foram 9.277 crianças vacinadas com BCG (10,6%).^(24,25) No tocante às formas graves de tuberculose (tuberculose disseminada, tuberculose meníngea ou ambas), foram notificados 4 casos em 2018 (todos os 4 eram crianças não vacinadas, e 3 preenchiam os critérios de elegibilidade para a vacinação com BCG) e 7 em 2019 (5 eram crianças não vacinadas, e 1 preenchia os critérios de elegibilidade para a vacinação com BCG).⁽⁶⁾ Em 2020, sete das 25 crianças notificadas com tuberculose (28,0%) haviam sido vacinadas com BCG.⁽²⁴⁾

A distribuição espacial das taxas de notificação de tuberculose pediátrica é mostrada na Figura 1A, e a delimitação das áreas de alto e baixo risco é mostrada na Figura 1B. Como se pode observar na Figura 1B, há sete áreas de alto risco de tuberculose pediátrica em Portugal (Lisboa, Loures, Sintra, Amadora, Odivelas, Matosinhos e Vila Nova de Gaia), todas elas localizadas na área metropolitana do Porto ou de Lisboa.

Foi observada uma associação positiva significativa entre o EDI-PT e as taxas de notificação de tuberculose pediátrica (RR = 1,16; intervalo de credibilidade de 95%: 1,05-1,29). Assim, para cada unidade de aumento no índice de privação, a taxa de notificação de tuberculose infantil aumentou 16%.

DISCUSSÃO

Neste estudo, caracterizamos a distribuição geográfica das taxas de notificação de tuberculose pediátrica em Portugal durante os cinco anos seguintes à transição de uma estratégia de vacinação universal com BCG para uma vacinação seletiva.

Como Portugal é um país com baixa incidência de tuberculose, a estratégia de prevenção mais adequada em crianças, sem aumentar o risco à saúde pública, é o rastreamento precoce de crianças expostas, o tratamento preventivo e a vacinação de crianças pertencentes a grupos de risco, porque são as que mais se beneficiam individualmente com a vacinação. Recomenda-se, portanto, que o risco em crianças não vacinadas com idade < 6 anos seja reavaliado sempre que houver contato com os serviços de saúde, porque a situação de risco individual pode mudar.⁽²⁶⁾ No entanto, nos últimos anos, têm ocorrido formas graves de tuberculose em crianças não vacinadas que preenchem os critérios de vacinação com BCG. Isso ressalta a importância de identificar e vacinar aqueles que preenchem os critérios de vacinação.

Considerando a distribuição espacial detalhada nos municípios, identificamos áreas de alto e baixo risco de tuberculose infantil em Portugal. Em conformidade com o que se relatou anteriormente em estudos de análise espacial da tuberculose em geral nacionalmente^(13,27) e internacionalmente,⁽²⁸⁾ observamos uma distribuição espacial altamente heterogênea da tuberculose infantil.

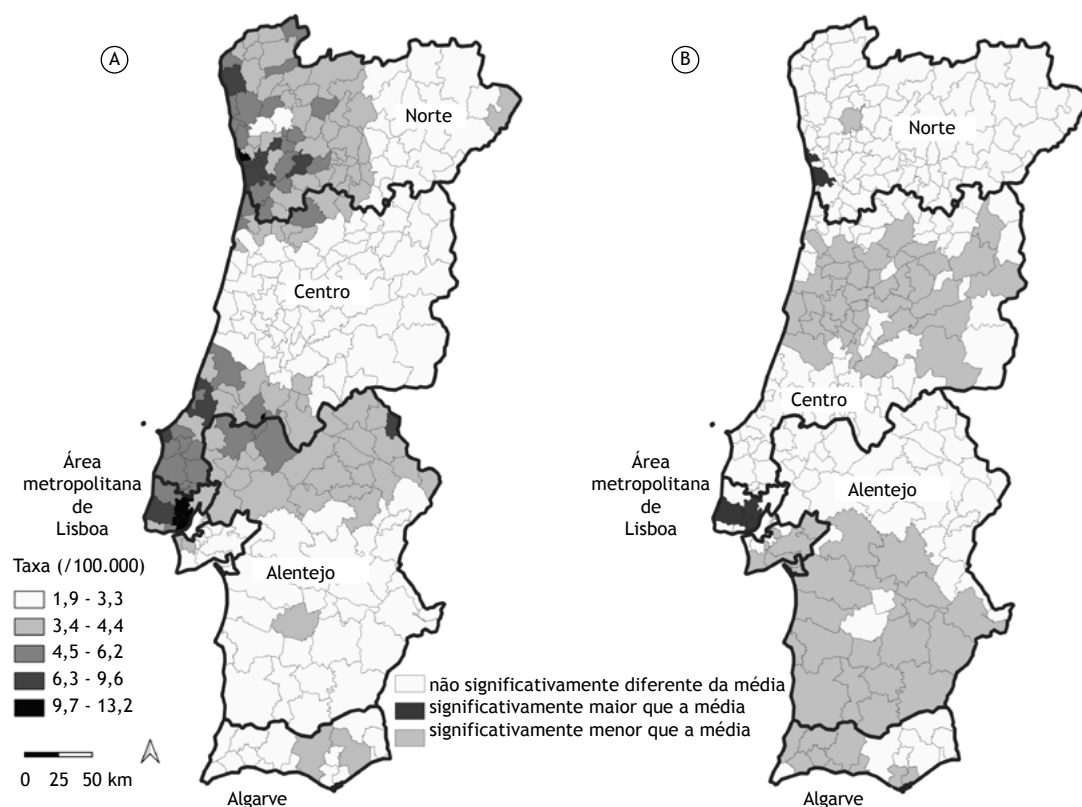


Figura 1. Distribuição espacial das taxas de notificação de tuberculose pediátrica (em A) e correspondente delimitação das áreas de alto e baixo risco (em B). As áreas de alto risco são aquelas cujo risco relativo (RR) é significativamente maior que 1 (isto é, está acima da média da área de estudo), ao passo que as áreas de baixo risco são aquelas cujo RR é significativamente menor que 1 (isto é, está abaixo da média da área de estudo).

Como não havia um ponto de corte pré-definido para determinar a taxa de incidência de tuberculose infantil, usamos como critério o RR significativamente maior que a média da área de estudo. Foram assim identificadas sete áreas de alto risco, todas elas localizadas na área metropolitana do Porto ou de Lisboa. Embora essa concentração de tuberculose nas regiões metropolitanas tenha sido relatada em outros estudos de análise espacial, áreas de alto risco de tuberculose em adultos em Portugal também podem ser encontradas em regiões periféricas e industriais da área metropolitana do Porto, no litoral da Região do Alentejo e na Região do Algarve.^(27,29,30) Pelo que sabemos, esse tipo de análise espacial da tuberculose infantil em Portugal ainda não havia sido realizado. Em virtude da abordagem única, dados referentes a adultos não devem ser extrapolados para a população pediátrica. Vários estudos avaliaram a distribuição espacial da tuberculose e sua associação com a privação socioeconômica; entretanto, sabe-se menos a respeito da tuberculose infantil. A relação entre diversos fatores socioeconômicos e a tuberculose pediátrica foi demonstrada em algumas regiões: menor acesso à assistência à saúde nas Filipinas,⁽²¹⁾ maior densidade populacional na Indonésia⁽³¹⁾ e maior pobreza na Espanha.⁽³²⁾ Demonstramos uma associação positiva significativa entre as taxas de notificação de tuberculose

infantil e a privação socioeconômica em Portugal. A cada unidade de aumento no EDI-PT, a taxa de notificação de tuberculose infantil aumentou 16%, sendo que esse efeito foi maior que o da tuberculose em adultos, cujo aumento percentual é de apenas 5% (resultados não publicados). Nossos resultados sugerem que a privação socioeconômica é um fator de risco de tuberculose infantil. Esses achados não são corroborados por um estudo anterior realizado em Portugal, no qual o EDI-PT composto não se relacionou com a taxa de notificação de casos de tuberculose.⁽¹³⁾ No entanto, no estudo em questão,⁽¹³⁾ foi usada uma versão diferente do EDI-PT. No presente estudo, usamos uma versão atualizada do EDI-PT. Além disso, o estudo supracitado⁽¹³⁾ avaliou a taxa de notificação de casos de tuberculose em geral, ao passo que em nosso estudo o foco foi a tuberculose infantil, refletindo as diferenças epidemiológicas entre a tuberculose em adultos e em crianças. Portanto, é possível que este seja um critério relevante de seleção de candidatos à vacinação com BCG e dos grupos de risco já definidos pela Direção-Geral da Saúde para a vacinação seletiva.⁽⁸⁾

Um dos pontos fortes deste estudo são os métodos estatísticos robustos usados para descrever a distribuição geográfica dos casos de tuberculose infantil, levando à identificação de áreas de risco de tuberculose

infantil. O uso de um índice atualizado de privação socioeconômica como o EDI-PT, validado para uso na população portuguesa, é outro ponto forte do presente estudo. Algumas das limitações de nosso estudo são seu caráter retrospectivo e o uso de dados provenientes do sistema nacional de notificação, que não permitem uma caracterização mais minuciosa da população estudada. Como já se demonstrou, existem muitos outros fatores de risco reconhecidos de tuberculose infantil, tais como desnutrição, analfabetismo, moradias superlotadas, imunossupressão (incluindo infecção pelo HIV) e tabagismo.⁽³³⁻³⁵⁾ Portanto, acreditamos que seria relevante analisar outros fatores de risco nessa população para compreender melhor os caminhos pelos quais se dá a associação entre privação socioeconômica e tuberculose em adultos.

Em conclusão, observamos uma distribuição geográfica heterogênea das taxas de notificação de tuberculose infantil e identificamos áreas de alto risco nos municípios de Portugal. Assim, deve-se dar prioridade a essas áreas para trazer à consciência a importância da prevenção da doença nos casos em que haja fatores de risco conhecidos e da identificação e tratamento precoce da tuberculose em adultos e crianças. Além disso, estabelecemos uma associação significativa entre a

privação socioeconômica e as taxas de notificação de tuberculose infantil, sendo que o papel da privação socioeconômica na tuberculose infantil é maior que na tuberculose em adultos. O EDI-PT mostrou-se uma medida sensível para capturar desigualdades relacionadas à tuberculose, o que também pode ser um fator importante a ser considerado na identificação de casos que preencham os critérios de vacinação. Esses achados devem ser integrados a outros possíveis fatores de risco para definir critérios mais precisos para a vacinação com BCG e ser usados para informar políticas de saúde pública relacionadas ao controle da tuberculose.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

RD: concepção e desenho do estudo. SD e SC: organização do banco de dados, redação do manuscrito (ambas contribuíram igualmente). AIR e ETK: análise estatística. AIR: redação de seções do manuscrito. Todos os autores contribuíram com a revisão do manuscrito e aprovaram a versão submetida.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
- Jaganath D, Beaudry J, Salazar-Austin N. Tuberculosis in Children. *Infect Dis Clin North Am*. 2022;36(1):49-71. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.11.008>
- World Health Organization. Roadmap for Childhood Tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2013.
- Portugal. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para a Tuberculose. Relatório da Vigilância e Monitorização da Tuberculose em Portugal - Dados definitivos 2020. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2020.
- World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 - Recommendations. *Vaccine*. 2018;36(24):3408-3410. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.009>
- Portugal. Direção-Geral da Saúde. Estratégia de vacinação contra a tuberculose com a vacina BCG. Norma no. 006/2016 (29/06/2016). Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2016.
- Olson NA, Davidow AL, Winston CA, Chen MP, Gazmararian JA, Katz DJ. A national study of socioeconomic status and tuberculosis rates by country of birth, United States, 1996-2005. *BMC Public Health*. 2012;12:365. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-365>
- Lima SVMA, Dos Santos AD, Duque AM, de Oliveira Goes MA, da Silva Peixoto MV, da Conceição Araújo D, et al. Spatial and temporal analysis of tuberculosis in an area of social inequality in Northeast Brazil. *BMC Public Health*. 2019;19(1):873. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7224-0>
- Nguipodop-Djomo P, Rodrigues LC, Abubakar I, Mangtani P. Small-area level socio-economic deprivation and tuberculosis rates in England: An ecological analysis of tuberculosis notifications between 2008 and 2012. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240879. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240879>
- Nordholm AC, Andersen AB, Wejse C, Norman A, Ekstrøm CT, Andersen PH, et al. Social determinants of tuberculosis: a nationwide case-control study, Denmark, 1990-2018. *Int J Epidemiol*. 2022;51(5):1446-1456. <https://doi.org/10.1093/ije/dyac109>
- Apolinário D, Ribeiro AI, Krainski E, Sousa P, Abranches M, Duarte R. Tuberculosis inequalities and socio-economic deprivation in Portugal. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(7):784-789. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0907>
- Oliveira O, Ribeiro AI, Duarte R, Correia-Neves M, Rito T. Intra-urban variation in tuberculosis and community socioeconomic deprivation in Lisbon metropolitan area: a Bayesian approach. *Infect Dis Poverty*. 2022;11(1):24. <https://doi.org/10.1186/s40249-022-00949-1>
- van Rie A, Beyers N, Gie RP, Kunneke M, Zietsman L, Donald PR. Childhood tuberculosis in an urban population in South Africa: burden and risk factor. *Arch Dis Child*. 1999;80(5):433-437. <https://doi.org/10.1136/adc.80.5.433>
- Lopoo LM, London AS. Household Crowding During Childhood and Long-Term Education Outcomes. *Demography*. 2016;53(3):699-721. <https://doi.org/10.1007/s13524-016-0467-9>
- Massey University. Environmental Health Intelligence New Zealand (ehinz) [homepage on the Internet]. Wellington, New Zealand: ehinz; c2018. [cited 2023 Apr 15]. Household crowding (children aged 0-14 years). Available from: <https://www.ehinz.ac.nz/indicators/indoor-environment/household-crowding/>
- Ribeiro AI, Launay L, Guillaume E, Launoy G, Barros H. The Portuguese version of the European Deprivation Index: Development and association with all-cause mortality. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208320. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208320>
- Besag J, York J, Molli A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Ann Inst Stat Math*. 1991;43(1):1-20. <https://doi.org/10.1007/BF00116466>
- Dean CB, Ugarte MD, Militino AF. Detecting interaction between random region and fixed age effects in disease mapping. *Biometrics*. 2001;57(1):197-202. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341X.2001.00197.x>
- Riebler A, Sørbye SH, Simpson D, Rue H. An intuitive Bayesian spatial model for disease mapping that accounts for scaling. *Stat Methods Med Res*. 2016;25(4):1145-1165. <https://doi.org/10.1177/0962280216660421>
- Ribeiro AI, Krainski ET, Carvalho MS, Pina Mde F. Where do people live longer and shorter lives? An ecological study of old-age survival across 4404 small areas from 18 European countries. *J Epidemiol*

- Community Health. 2016;70(6):561-568. <https://doi.org/10.1136/jech-2015-206827>
23. Rue H, Martino S, Lindgren F. INLA: Functions which allow to perform a full Bayesian analysis of structured additive models using Integrated Nested Laplace Approximation. R package version 0.0-1404466487; 2009.
24. Portugal. Direção Geral da Saúde. Programa Nacional para a Tuberculose. Relatório da Vigilância e Monitorização da Tuberculose em Portugal - Dados definitivos 2021. Lisboa: Direção Geral da Saúde; 2021.
25. Fundação Francisco Manuel dos Santos. PORDATA [homepage on the Internet]. Lisboa: Fundação Francisco Manuel dos Santos; [cited 2023 Apr 15]. Nados-vivos de mães residentes em Portugal: total e fora do casamento. Available from: <https://www.pordata.pt/portugal/nados+vivos+de+maes+residentes+em+portugal+total+e+fora+do+casamento-14>
26. Portugal. Direção-Geral da Saúde. Estratégia de vacinação contra a tuberculose com a vacina BCG. Norma 006/2016 (24/03/2023). Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2023.
27. Couceiro L, Santana P, Nunes C. Pulmonary tuberculosis and risk factors in Portugal: a spatial analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(11):1445-1. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0302>
28. Shaweno D, Karmakar M, Alene KA, Ragonnet R, Clements AC, Trauer JM, et al. Methods used in the spatial analysis of tuberculosis epidemiology: a systematic review. *BMC Med*. 2018;16(1):193. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1178-4>
29. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004 May;8(5):636-47. PMID: 15137548.
30. Oliveira O, Ribeiro AJ, Krainski ET, Rito T, Duarte R, Correia-Neves M. Using Bayesian spatial models to map and to identify geographical hotspots of multidrug-resistant tuberculosis in Portugal between 2000 and 2016. *Sci Rep*. 2020;10(1):16646. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73759-w>
31. Wulan D, Rengganis S, Wahono EP. Spatial Analysis of Childhood Tuberculosis and Social Determinants in Bandar Lampung. *E3S Web Conf*. 2020;202(12006):1-6. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202020212006>
32. Carrilero N, Dalmau-Bueno A, García-Altés A. Socioeconomic inequalities in 29 childhood diseases: evidence from a 1,500,000 children population retrospective study. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1150. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11230-9>
33. GOV.UK [homepage on the Internet]. London: UK Health Security Agency [updated 2018 Aug 3; cited 2023 Apr 15]. Immunisation Against Infectious Disease Greenbook. Chapter 32 - Tuberculosis. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/tuberculosis-the-green-book-chapter-32>
34. Singh M, Mynak ML, Kumar L, Mathew JL, Jindal SK. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child*. 2005;90(6):624-628. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.044255>
35. Attah CJ, Oguiche S, Egah D, Ishaya TN, Banwat M, Adgidzi AG. Risk factors associated with paediatric tuberculosis in an endemic setting. *Alexandria J Med*. 2018;54(4):403-409. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2018.05.002>



Perda de resposta a bloqueadores dos canais de cálcio após acompanhamento prolongado em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática

Bruna Piloto¹, Caio Julio Cesar dos Santos Fernandes¹, Carlos Jardim¹,
Marcela Castro¹, Jose Leonidas Alves-Jr¹, Rogerio Souza¹

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

Recebido: 13 setembro 2022.

Aprovado: 4 fevereiro 2023.

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

RESUMO

Pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática com resposta positiva ao teste de vasorreatividade aguda e resposta clínica a bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) durante no mínimo um ano são tradicionalmente denominados “respondedores verdadeiros”. No entanto, pouco se sabe sobre a manutenção da resposta a BCC durante períodos mais longos. Avaliamos a perda de resposta a BCC após tratamento prolongado em uma coorte de pacientes com HAP idiopática previamente considerados respondedores verdadeiros. Nossos dados sugerem que pacientes com HAP idiopática podem deixar de apresentar resposta clínica a BCC mesmo depois de um ano de estabilidade clínica, reforçando a necessidade de reavaliação multidimensional constante para avaliar a necessidade de terapias específicas para HAP e classificar esses pacientes corretamente.

Descritores: Hipertensão pulmonar; Vasodilatadores; Bloqueadores dos canais de cálcio.

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática é uma doença rara caracterizada pelo remodelamento progressivo de pequenas artérias pulmonares na ausência de doenças associadas; esse remodelamento resulta em aumento da resistência vascular pulmonar e da pressão média da artéria pulmonar (PMAP), que por sua vez resulta em insuficiência cardíaca direita e morte.⁽¹⁻³⁾ A vasoconstrição pode desempenhar um papel no surgimento de HAP idiopática em pacientes que apresentam resposta ao teste de vasorreatividade aguda, caracterizando um fenótipo diferente.⁽⁴⁾ Em um estudo prospectivo publicado em 1992, Rich et al. mostraram pela primeira vez que pacientes com HAP idiopática com resposta aguda a vasodilatadores poderiam se beneficiar do tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio (BCC).⁽⁵⁾ Em um estudo retrospectivo publicado em 2005, Sitbon et al. investigaram uma coorte de pacientes com HAP idiopática e observaram que 12,6% apresentaram resposta ao teste de vasorreatividade aguda; entretanto, o estado clínico de quase metade desses pacientes não melhorou com o tratamento com BCC após um ano de acompanhamento.⁽⁶⁾ Os autores também mostraram que a taxa de sobrevida foi melhor naqueles que continuaram a apresentar resposta a BCC após um ano.⁽⁶⁾ No entanto, ainda não se sabe qual é a proporção de pacientes que continuam a apresentar resposta a BCC depois de um ano. O objetivo do presente estudo foi avaliar a manutenção da resposta clínica a BCC em pacientes com HAP idiopática.

Avaliamos dados retrospectivos extraídos dos prontuários médicos de todos os pacientes consecutivos que receberam diagnóstico de HAP idiopática e apresentaram resposta ao

teste de vasorreatividade aguda entre janeiro de 2003 e dezembro de 2018 em um centro de referência em HAP. Os dados basais incluíram a classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA), os níveis de *brain natriuretic peptide* (BNP, peptídeo natriurético encefálico), a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) e parâmetros hemodinâmicos. Há novos critérios para o diagnóstico de HAP idiopática.⁽⁷⁾ No entanto, em virtude da natureza retrospectiva do presente estudo, adotamos a seguinte definição de HAP idiopática: PMAP $\geq$ 25 mmHg, pressão de oclusão da artéria pulmonar normal $\leq$ 15 mmHg e resistência vascular pulmonar $>$ 3 unidades Wood na ausência de outras causas de hipertensão pulmonar pré-capilar.⁽⁸⁾ Todos os pacientes foram submetidos a cateterismo cardíaco direito em conformidade com as técnicas padrão, e todos os testes de vasorreatividade aguda foram realizados com o mesmo protocolo durante o período de estudo, com óxido nítrico inalatório durante 10 min. O teste era considerado positivo se ocorresse uma diminuição da PMAP de pelo menos 10 mmHg, chegando a uma média absoluta $<$ 40 mmHg, sem diminuição do débito cardíaco.^(9,10)

Após a resposta positiva ao teste de vasorreatividade, os pacientes passavam a receber tratamento com BCC. Foram considerados “respondedores de curto prazo” aqueles que não conseguiram alcançar ou manter-se na classe funcional I ou II da NYHA ou aqueles cujos níveis de BNP permaneceram elevados e/ou cuja DTC6 permaneceu curta durante o primeiro ano de tratamento com BCC. Foram considerados “respondedores verdadeiros” aqueles que alcançaram ou permaneceram na classe funcional I

Endereço para correspondência:

Rogerio Souza. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel./Fax: 55 11 2661-5695. E-mail: rogerio.souza@fm.usp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

ou II da NYHA após tratamento com BCC durante pelo menos um ano,⁽⁶⁾ com melhoria dos níveis de BNP e da DTC6, permanecendo clinicamente estáveis durante o período de acompanhamento. A definição de perda de resposta a BCC após tratamento prolongado foi qualquer piora da classe funcional da NYHA, da DTC6 e/ou dos níveis de BNP seguida de prescrição de terapia específica para HAP após um ano de tratamento com BCC, a critério do médico assistente. O risco de óbito em um ano foi avaliado de acordo com critérios já descritos,⁽¹¹⁾ sendo classificado em baixo e não baixo no início do estudo, 3-6 meses após o início do tratamento com BCC e antes do início de terapia específica para HAP. Como esses não eram os critérios classicamente usados na época para definir a resposta a BCC, nós os empregamos exclusivamente para reforçar a necessidade de avaliação multidimensional.

Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *IBM SPSS Statistics*, versão 26 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA). As variáveis contínuas estão expressas em forma de média $\pm$ desvio padrão, ao passo que os dados categóricos estão expressos em forma de proporções. As diferenças entre os grupos foram analisadas por meio do teste t de Student ou do teste do qui-quadrado, conforme apropriado. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Coletamos dados referentes a 26 pacientes com resposta positiva ao teste de vasorreatividade aguda, os quais corresponderam a 16,1% de todos os pacientes que receberam diagnóstico de HAP idiopática durante o período de estudo. Todos os 26 pacientes preencheram os critérios de vasorreatividade aguda (Figura 1). As características clínicas, demográficas e hemodinâmicas basais são apresentadas na Tabela 1. Quatro pacientes (2,4%) apresentaram resposta positiva ao teste de vasorreatividade aguda, mas não apresentaram melhora clínica após o tratamento com BCC, sendo considerados, portanto, respondedores de curto prazo. Vinte e dois pacientes (13,6% do total de pacientes com diagnóstico de HAP idiopática durante o período de estudo) preencheram os critérios de resposta a BCC ao longo de pelo menos um ano de tratamento. No entanto, apenas 11 (6,8% do total de pacientes com diagnóstico de HAP idiopática durante o período de estudo) permaneceram estáveis por períodos superiores a um ano, sem necessidade de terapia específica para HAP, sendo considerados, portanto, respondedores verdadeiros ao tratamento com BCC. O grupo de 11 pacientes que responderam ao tratamento com BCC durante mais de um ano, mas posteriormente não apresentaram resposta clínica (6,8% do total de pacientes com diagnóstico de HAP idiopática durante o período de estudo), o fizeram após uma média de 47 meses de acompanhamento e então passaram a receber terapia específica para HAP. No momento do diagnóstico, não houve diferenças significativas entre os respondedores verdadeiros e aqueles que deixaram de apresentar resposta após acompanhamento prolongado quanto às características clínicas, hemodinâmicas e funcionais.

Após o tratamento inicial com BCC, apenas 27% dos pacientes que posteriormente deixaram de apresentar resposta a BCC não preencheram os critérios de baixo risco de mortalidade. Esses pacientes foram reavaliados antes do início da terapia específica para HAP, e 82% foram considerados pacientes cujo risco de óbito em um ano não era baixo.

Tivemos quatro óbitos em nossa coorte. Dois ocorreram no grupo de pacientes que deixaram de apresentar resposta a BCC, e dois ocorreram no grupo de pacientes que ainda estavam recebendo tratamento com BCC no momento da análise. Três óbitos ocorreram em virtude de infecções seguidas de insuficiência ventricular direita. Um óbito ocorreu no pós-operatório de transplante de pulmão, em um paciente cujo tratamento com BCC falhara.

Constatamos que um ano de resposta clínica a BCC pode ser insuficiente para prever um benefício clínico em longo prazo e um desfecho favorável em pacientes com HAP idiopática. Aproximadamente 50% dos pacientes com resposta clínica positiva durante um ano apresentaram piora clínica e funcional e necessitaram de terapia específica para HAP após aproximadamente quatro anos de acompanhamento.

Diferentemente de nossos achados, Sitbon et al.⁽⁶⁾ relataram que todos os paciente com HAP idiopática que apresentaram pelo menos um ano de benefício clínico com BCC após resposta positiva ao teste de vasorreatividade aguda, menos um, tiveram um excelente prognóstico após sete anos de acompanhamento e não necessitaram de terapia adjuvante para o tratamento da HAP. No entanto, nossos resultados mostram que esse fenótipo de HAP idiopática não é absoluto, e um período de acompanhamento de um ano pode não ser suficiente para identificar pacientes que apresentarão desfecho favorável durante o tratamento exclusivo com BCC. A avaliação genética de pacientes com HAP idiopática, comparando aqueles com resposta a vasodilatadores àqueles sem resposta, mostrou que múltiplas variantes genéticas estão presentes no mesmo indivíduo.⁽¹²⁾ Portanto, é bem possível que a vasorreatividade aguda e um ano de resposta ao tratamento com BCC englobem múltiplas características genotípicas, resultando em padrões fenotípicos semelhantes, porém não idênticos.

O conceito de estratificação de risco é recente^(11,13,14) e não tem sido usado para determinar a resposta a BCC. Segundo Sitbon et al., respondedores de longo prazo são aqueles que estão na classe funcional I ou II da NYHA e apresentam melhora hemodinâmica que se mantém em longo prazo sem necessidade de terapia específica.⁽⁶⁾ Embora esses tenham sido os critérios usados em nossa instituição na última década, vale ressaltar que a avaliação por estratificação de risco também refletiu a perda de resposta. Embora seja aparentemente óbvio, isso não havia sido demonstrado anteriormente e reforça a necessidade de reavaliação multidimensional em pacientes considerados respondedores.

Nosso estudo tem limitações inerentes a seu caráter retrospectivo, tais como a amostra pequena. Além

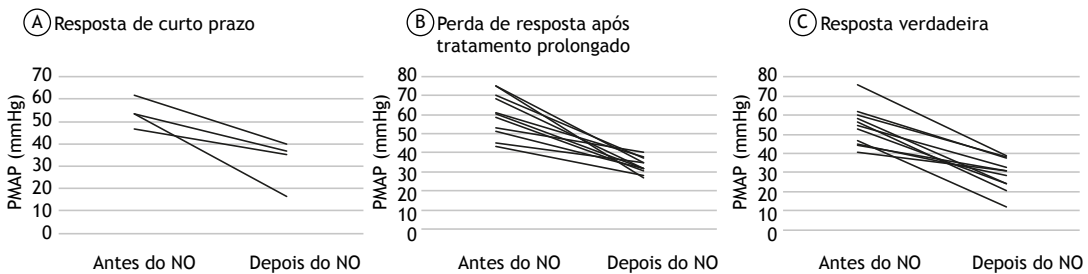


Figura 1. Pressão média da artéria pulmonar (PMAP) alcançada durante o teste de vasorreatividade aguda com óxido nítrico (NO) inalatório nos 4 pacientes que deixaram de apresentar resposta a bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) em menos de um ano (em A), nos 11 pacientes que deixaram de apresentar resposta a BCC após tratamento prolongado com BCC (em B) e nos 11 pacientes que continuaram a apresentar resposta a BCC após tratamento prolongado com BCC (em C).

Tabela 1. Características basais dos pacientes no momento do diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar idiopática, segundo o tipo de resposta ao tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio.^a

Característica	Resposta de curto prazo (n = 4)	Perda de resposta após resposta de longo prazo (n = 11)	Resposta verdadeira (n = 11)	p*	Total (N = 26)
Sexo feminino	4 (100)	10 (91)	9 (81)	0,53	23 (88)
Idade, anos	34,2 ± 12,9	33,6 ± 9,8	33,7 ± 13,9	0,98	33,8 ± 11,7
Classe funcional da NYHA	-	1 (11,1)	1 (9,1)	0,54	2 (9,1)
I	2 (100)	5 (55,6)	6 (54,5)		13 (59,1)
II	-	3 (33,3)	2 (18,2)		5 (22,7)
III	-	-	2 (18,2)		2 (9,1)
IV	-	-	-		-
BNP, pg/dL	128,5 ± 72,8	155,7 ± 153,8	47,0 ± 45,4	0,11	98,3 ± 111,7
DTC6, m	435 ± 77	475 ± 61	458 ± 94	0,69	463,7 ± 77,0
Parâmetros hemodinâmicos					
PAD, mmHg	5,8 ± 5,7	10,0 ± 3,6	9,0 ± 4,7	0,61	8,8 ± 4,5
PMAP, mmHg	53,7 ± 6,1	60,2 ± 11,1	54,2 ± 10,1	0,19	56,6 ± 10,2
POAP, mmHg	9,8 ± 2,9	10,2 ± 2,5	9,2 ± 3,2	0,44	9,7 ± 2,8
Débito cardíaco, L/min	4,0 ± 1,4	3,7 ± 0,9	4,4 ± 1,2	0,18	4,0 ± 1,1
RVP, unidades Wood	11,6 ± 2,2	14,0 ± 3,9	11,3 ± 5,4	0,20	12,5 ± 4,4
PMAP após NO, mmHg	32,0 ± 10,4	33,2 ± 4,1	28,9 ± 8,3	0,14	31,2 ± 7,1
Débito cardíaco após NO, L/min	4,6 ± 1,2	4,2 ± 1,0	4,6 ± 1,2	0,46	4,4 ± 1,1
Não com risco baixo	2 (50)	7 (64)	6 (55)	0,65	15 (58)
Média de acompanhamento, meses	77,5 ± 81,1	117,1 ± 38,8	75,0 ± 52,6		93,2 ± 54,2
Tempo até a perda de resposta, meses	4,9 ± 2,7	47,2 ± 37,6	-		-

NYHA: New York Heart Association; BNP: brain natriuretic peptide (peptídeo natriurético encefálico); DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; PAD: pressão arterial direita; PMAP: pressão média da artéria pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; e NO: óxido nítrico. ^aValores expressos em n (%) ou média ± dp. *Para a comparação entre resposta verdadeira e perda de resposta após resposta de longo prazo.

disso, variáveis hemodinâmicas como índice cardíaco e volume sistólico não estavam disponíveis para refinar a avaliação de risco, assim como também não estava disponível a reavaliação hemodinâmica durante o período de acompanhamento. Além disso, não foram usados limiares específicos para determinar a resposta a BCC, e a avaliação não foi multidimensional. Não obstante, nossos achados levantam questões que merecem investigação adicional em coortes prospectivas e controladas para validar as últimas mudanças ocorridas na classificação da HAP,⁽¹⁵⁾ que agora inclui os pacientes que apresentam resposta a BCC como sendo um subgrupo separado de pacientes com HAP.

Em suma, nossos dados sugerem que pacientes com HAP idiopática podem deixar de apresentar resposta clínica a BCC mesmo depois de um ano de estabilidade clínica, reforçando a necessidade de reavaliação multidimensional constante para avaliar a necessidade de terapias específicas para HAP e classificar esses pacientes corretamente.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

BP, JLAJ e RS: desenho do estudo, coleta de dados, análise dos dados, redação do manuscrito e aprovação da versão final do manuscrito. CJCSF e CJ: análise dos dados, redação do manuscrito e aprovação da versão

final do manuscrito. MC: coleta de dados, análise dos dados, redação do manuscrito e aprovação da versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351(14):1425-1436. <https://doi.org/10.1056/NEJMra040291>
- Alves JL Jr, Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJDS, Morinaga LTK, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest*. 2015;147(2):495-501. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1036>
- Montani D, Savale L, Natali D, Jaïs X, Herve P, Garcia G, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1898-1907. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq170>
- Langleben D, Orfanos SE, Giovino M, Schlesinger RD, Hirsch AM, Blenkhorn F, et al. Acute vasodilator responsiveness and microvascular recruitment in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med*. 2015;162(2):154-156. <https://doi.org/10.7326/M14-1402>
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327(2):76-81. <https://doi.org/10.1056/NEJM199207093270203>
- Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105-3111. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486>
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- Lau EM, Tamura Y, McGoon MD, Sitbon O. The 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: a practical chronicle of progress. *Eur Respir J*. 2015;46(4):879-882. <https://doi.org/10.1183/13993003.01177-2015>
- Alves JL Jr, Oleas FG, Souza R. Pulmonary Hypertension: Definition, Classification, and Diagnosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(5):561-570. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1606577>
- Costa EL, Jardim C, Bogossian HB, Amato MB, Carvalho CR, Souza R. Acute vasodilator test in pulmonary arterial hypertension: evaluation of two response criteria. *Vascul Pharmacol*. 2005;43(3):143-147. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2005.05.004>
- Hoeper MM, Pittrow D, Opitz C, Gibbs JSR, Rosenkranz S, Grünig E, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1702606. <https://doi.org/10.1183/13993003.02606-2017>
- Hemnes AR, Zhao M, West J, Newman JH, Rich S, Archer SL, et al. Critical Genomic Networks and Vasoreactive Variants in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(4):464-475. <https://doi.org/10.1164/rccm.201508-1678OC>
- Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2102311. <https://doi.org/10.1183/13993003.02311-2021>
- Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700740. <https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017>
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>



A influência das máscaras N95 e PFF2 sobre variáveis cardiorrespiratórias em indivíduos saudáveis durante o exercício aeróbico: revisão sistemática e meta-análise

Gustavo Lucas da Silva Lima^{1,2}, Thiago Casali Rocha^{1,2},
Gilmar Pereira de Lima da Silva Júnior³, Marcelo Tarcísio Martins^{1,2}

1. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA – Juiz de Fora (MG) Brasil.
2. Hospital Maternidade Terezinha de Jesus, Juiz de Fora (MG) Brasil.
3. Universidade Paulista – UNIP – Volta Redonda (RJ) Brasil.

Recebido: 26 abril 2022.

Aprovado: 12 janeiro 2023.

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA – Juiz de Fora (MG) e na Universidade Paulista – UNIP – Volta Redonda (RJ) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Diante da atual pandemia de COVID-19, o objetivo deste estudo foi determinar, por meio de uma revisão sistemática e meta-análise, se o uso de máscaras N95/PFF2 durante o exercício aeróbico tem impacto significativo na FC, FR, SpO₂ e pressão arterial (PA) em indivíduos saudáveis. **Métodos:** Buscamos no banco de dados MEDLINE estudos publicados em inglês entre 2005 e 2021. Para reduzir o viés e aumentar a confiabilidade, foram considerados para inclusão no estudo somente ensaios clínicos controlados randomizados e ensaios clínicos cruzados randomizados. Os desfechos selecionados foram FC, FR, SpO₂ e PA; a percepção de esforço foi avaliada por meio da escala de Borg. **Resultados:** Oito ensaios controlados foram incluídos na meta-análise. Sete avaliaram FC ($p > 0,05$), cinco avaliaram FR ($p > 0,05$), cinco avaliaram SpO₂ e PA ($p > 0,05$ para ambas) e seis avaliaram a percepção de esforço, com resultados controversos (razões de risco agrupadas para cada variável, por exemplo). **Conclusões:** Este estudo sugere que as máscaras N95 e PFF2 não têm efeitos significativos na FC, FR, SpO₂ e PA durante o exercício aeróbico em indivíduos saudáveis.

Descritores: Respiradores N95; Frequência cardíaca; Taxa respiratória; Saturação de oxigênio; Sangue.

INTRODUÇÃO

As máscaras de proteção são equipamentos de proteção individual essenciais para os profissionais de saúde, especialmente para aqueles que lidam diretamente com infecções das vias aéreas, como no caso da atual pandemia de COVID-19.⁽¹⁻³⁾ Em um estudo realizado em Cingapura em 2020, no qual 30 profissionais de saúde usaram máscaras N95 no atendimento a pacientes com resultado positivo para infecção por SARS-CoV-2, não houve transmissão da doença de paciente para profissional.⁽⁴⁾

Em um estudo realizado na Coreia do Sul em 2015, no qual foram investigados 97 pacientes com DPOC que usaram máscaras N95, houve alterações consideráveis na FR, SpO₂ e concentração de dióxido de carbono ao final da expiração antes e depois do uso da máscara.⁽⁵⁾ Em outro estudo realizado em 2020, jovens sem comorbidades e não fumantes realizaram exercícios físicos aeróbicos usando máscaras N95 durante 75-150 min por semana em média e não apresentaram alterações consideráveis nas concentrações de gases.⁽⁶⁾ Kim et al. avaliaram 20 jovens saudáveis que realizaram atividades físicas de intensidade baixa a moderada durante 1 h usando quatro modelos diferentes de máscaras N95 e não observaram alterações significativas nas trocas gasosas.⁽⁷⁾

Segundo Chandrasekaran et al.,⁽⁸⁾ o uso prolongado de máscaras N95 poderia resultar em alterações no

metabolismo muscular, estresse cardiorrespiratório, alterações nos sistemas excretor e imunológico, e alterações no cérebro e no sistema nervoso central. Isso ocorre porque as máscaras N95 criam um circuito fechado de reinalação, que resulta em hipóxia hiperclânica.⁽⁸⁻¹¹⁾

Em um estudo realizado por Fikenzer et al.,⁽¹²⁾ 12 homens saudáveis realizaram ergoespirometria e cardiografia de impedância antes e depois do uso de máscaras N95, que resultaram em redução significativa de parâmetros de função pulmonar e do pico de resposta do lactato sanguíneo. No entanto, faltam estudos nos quais se analise a correlação entre o uso de máscaras N95/PFF2 e possíveis alterações na SpO₂, FR, FC, resistência respiratória e pressão arterial (PA) no contexto da atual pandemia de COVID-19.⁽¹³⁻¹⁶⁾

O objetivo deste estudo foi determinar, por meio de uma revisão sistemática e meta-análise, os efeitos das máscaras N95/PFF2 na PA, FC, FR, SpO₂ e percepção de esforço durante a atividade física aeróbica em indivíduos saudáveis.

MÉTODOS

Estratégia de busca

Realizamos uma revisão sistemática em conformidade com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*. O protocolo do estudo foi

Endereço para correspondência:

Gustavo Lucas da Silva Lima. Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, CEP 36033-003, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Tel.: 55 32 2101-5000. E-mail: gustavo.lucasglsl@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (Registro n. CRD42021282318).

Pesquisamos o banco de dados MEDLINE em busca de artigos originalmente publicados em inglês nos últimos 15 anos. Foram selecionados para a revisão apenas ensaios clínicos controlados randomizados ou ensaios clínicos cruzados randomizados; portanto, a amostra de estudos tendeu a ser homogênea e evitou vieses comumente observados em estudos transversais e observacionais. Dois avaliadores independentes realizaram buscas no banco de dados MEDLINE e, em caso de divergência entre os dois, um terceiro avaliador foi consultado. As divergências foram resolvidas por consenso.

Os termos “N95”, “FFRs”, “FFP2”, “Effects”, “Physiological”, “Gas” e “Blood” foram usados para identificar estudos relevantes. A lista de descritores MeSH foi usada para identificar variações dos termos supracitados.

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão estão descritos no Quadro 1.

Extração dos dados

Nosso grupo de pesquisa selecionou previamente as informações para a coleta de dados, pesquisando separadamente nos estudos incluídos o título, nome do autor principal, ano em que o estudo foi realizado, ano em que o estudo foi publicado, país de origem, número de participantes, média/mediana e desvio padrão de cada variável com e sem máscaras, intervenções aeróbicas usadas e desfechos (isto é, FC, FR, SpO₂ e PA como desfechos primários e resistência respiratória e percepção de esforço, avaliada por meio da escala de Borg, como desfechos secundários). Todos os autores coletaram os dados de modo independente. Para avaliar os artigos, dois avaliadores que não faziam parte de nosso grupo de pesquisa estabeleceram estratégias de busca e realizaram análises críticas. Após a leitura dos artigos na íntegra, foram excluídos da revisão os estudos com vieses metodológicos, sem correlação direta com o tópico de interesse ou sem dados brutos.

Análise estatística

Para a meta-análise e o cálculo do risco de viés, usamos os seguintes programas: *Review Manager*, versão 5.4 (*RevMan 5; Cochrane Collaboration*, Oxford, Reino Unido); Microsoft Excel; *MedCalc* (*MedCalc Software Ltd*, Oostende, Bélgica). Foram realizadas análises estatísticas fixas e aleatórias; os estudos foram considerados homogêneos. O IC95% foi calculado para cada estudo individualmente e, em seguida, para todos os estudos selecionados. A média e o desvio padrão de cada estudo foram identificados, e o nível de significância adotado foi de $p \leq 0,05$. O coeficiente I² foi calculado para avaliar a heterogeneidade dos estudos incluídos. Quando I² foi maior que 50%, optamos por usar um modelo de efeitos aleatórios para parear os resultados; quando I² foi menor que 50%, criamos um modelo de efeitos fixos. O risco de viés de publicação foi avaliado por meio da observação de assimetria no gráfico de funil.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

Identificamos 879 estudos envolvendo o uso de máscaras faciais; entretanto, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão (Quadro 1), restaram apenas 20 estudos. Outros 10 estudos foram excluídos depois de lidos na íntegra, em virtude da presença de vieses metodológicos, da ausência de correlação direta com o tópico de interesse ou da ausência de dados brutos. Dos 10 estudos restantes, apenas 8 apresentavam os dados brutos antes e depois da intervenção para a análise estatística e, portanto, puderam ser incluídos na meta-análise. Os estudos analisados envolveram 306 voluntários na faixa etária de 7 a 64 anos, 68,95% dos quais eram do sexo masculino. A Figura 1 mostra o fluxograma do processo de seleção de estudos.

Intervenções e achados

Dos 10 estudos incluídos na revisão sistemática, 8 avaliaram a PA, 9 avaliaram a FC, 5 avaliaram a FR e 5 avaliaram a SpO₂. A maioria dos ensaios clínicos

Quadro 1. Critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão
Desenho: ensaios clínicos controlados randomizados ou ensaios clínicos cruzados randomizados
Idioma: inglês
Com humanos apenas
Intervenção: uso de máscaras N95/PFF2
Critérios de exclusão
Intervenção: pouco clara, mal descrita ou inadequada
Forma de publicação: resumo apenas
Principais variáveis analisadas
FC
FR
Pressão arterial
Saturação de oxigênio (SpO ₂)
Percepção de esforço (avaliada por meio da escala de Borg)

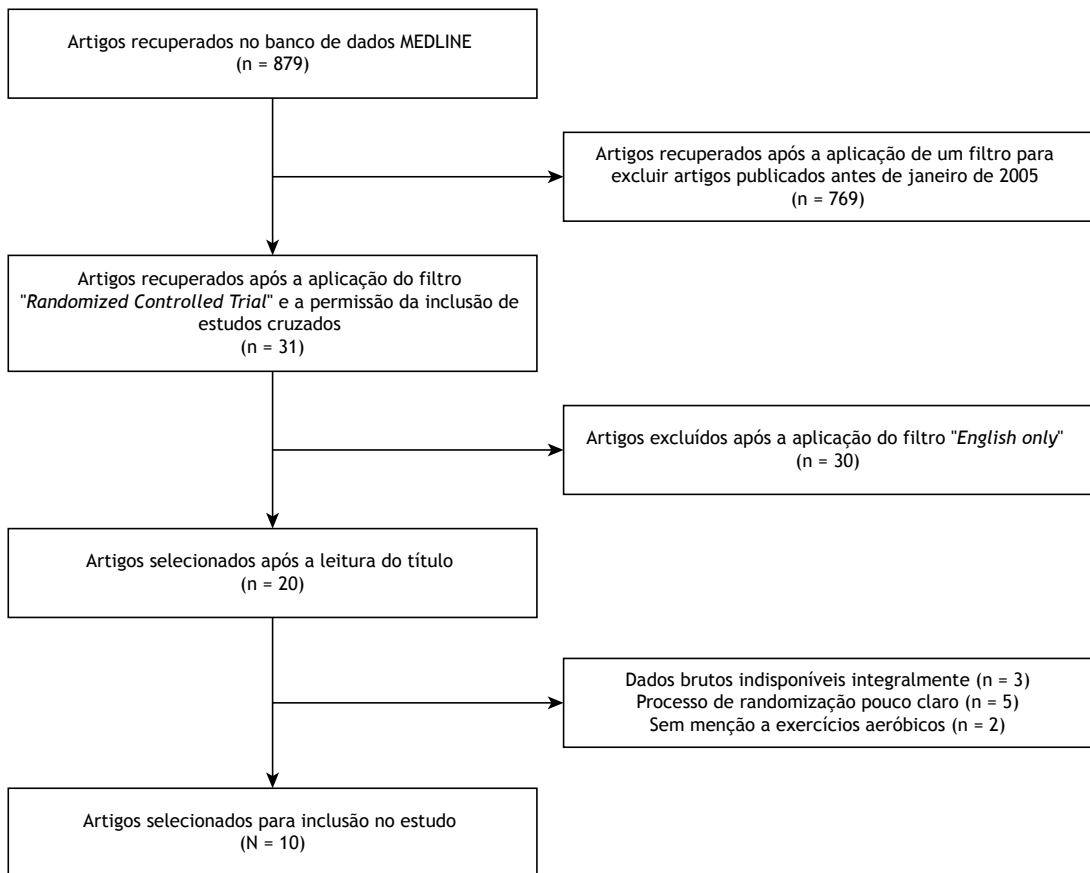


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos.

mostrou que não houve alterações significativas nas variáveis estudadas após o uso de máscaras N95/PFF2 durante exercícios aeróbicos de baixa ou alta intensidade em indivíduos saudáveis, e esses achados foram corroborados por 2 estudos cujo objetivo foi avaliar todas as variáveis clínicas analisadas nesta revisão ou a maioria delas.

Em geral, as intervenções foram de curta duração, variando de 3 min a 12 h no mesmo dia, e os participantes foram instruídos a abster-se do consumo de cafeína em todos os estudos; os grupos controle e experimental foram avaliados em dias diferentes.^(6,16-19) As intervenções variaram muito de estudo para estudo, e alguns usaram diferentes dispositivos e métodos para medir as variáveis estudadas. As intervenções incluíram caminhada,^(5,20) caminhada em esteira,^(18,19) exercício intervalado de média a alta intensidade em cicloergômetro^(6,12,16,21) e subir e descer escadas.⁽²²⁾

Meta-análise

Apenas 8 dos 10 estudos incluídos nesta revisão forneceram dados suficientes para analisar PA, FC, FR e SpO₂ em intervenções aeróbicas com e sem máscaras N95/PFF2.^(6,12,16,18,19,21-23) Portanto, apenas esses 8 estudos foram incluídos em nossa meta-análise, num total de 166 voluntários. A diferença média padronizada variou de -0,32 a 0,17 para PA, de -0,27 a 0,13 para SpO₂, de -0,10 a 0,27 para FC e de -0,16 a

0,28 para FR com um modelo de efeitos fixos e sem alterações estatisticamente significativas em nenhuma das variáveis. As Figuras 2-5 mostram a análise dos dados referentes a cada um dos estudos incluídos.

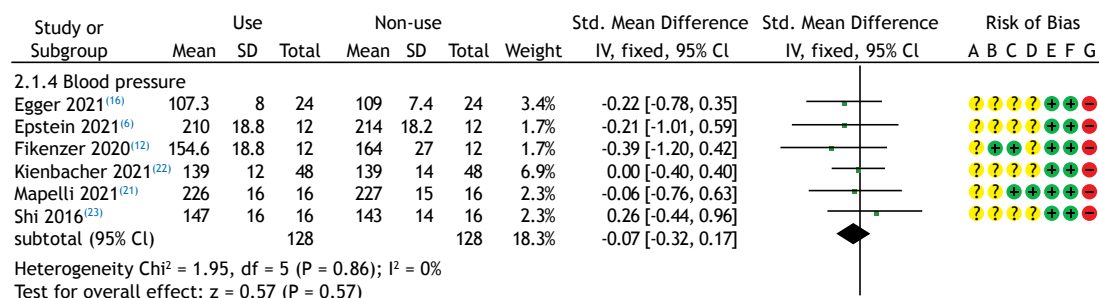
A Figura 6 apresenta uma síntese dos resultados, um teste geral de heterogeneidade e as diferenças entre os subgrupos. Os resultados à esquerda indicam valores favoráveis quanto à influência das máscaras N95/PFF2 nas variáveis estudadas em comparação com não usar máscara. O teste de heterogeneidade aplicado na análise mostrou que não houve heterogeneidade significativa entre os estudos; portanto, foram usados modelos de efeitos fixos. Todos os estudos investigaram os efeitos do uso de máscaras N95/PFF2 em algumas das variáveis analisadas por meio da comparação de valores obtidos com e sem o uso de máscara.

PA

Como se pode observar na Figura 2, o uso de máscaras N95/PFF2 durante o exercício aeróbico não teve efeito significativo na PA em nenhum dos estudos analisados, como evidencia o losango cruzando a linha vertical de efeito nulo, sendo que o losango representa a síntese de intervalos de confiança e riscos relativos.

SpO₂

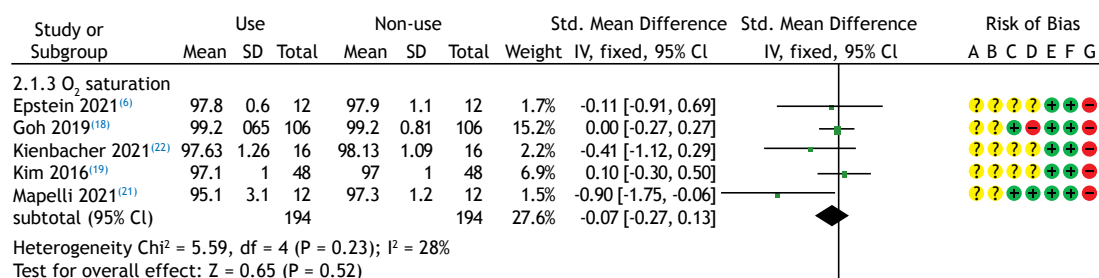
Como se pode observar na Figura 3, o uso de máscaras N95/PFF2 durante o exercício aeróbico não



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

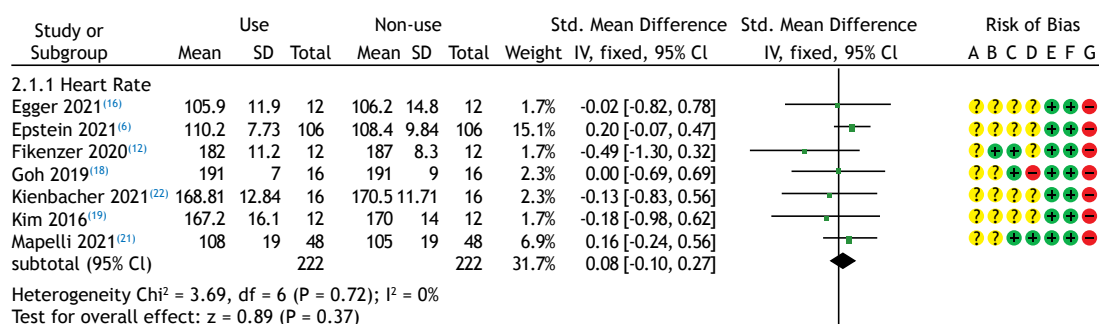
Figura 2. Gráfico de floresta dos estudos incluídos que avaliaram a pressão arterial em modelos de efeitos fixos e aleatórios, com diferença média padronizada e intervalo de confiança de 95%.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

Figura 3. Gráfico de floresta dos estudos incluídos que avaliaram a saturação de oxigênio em modelos de efeitos fixos e aleatórios, com diferença média padronizada e intervalo de confiança de 95%.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

Figura 4. Gráfico de floresta dos estudos incluídos que avaliaram a frequência cardíaca em modelos de efeitos fixos e aleatórios, com diferença média padronizada e intervalo de confiança de 95%.

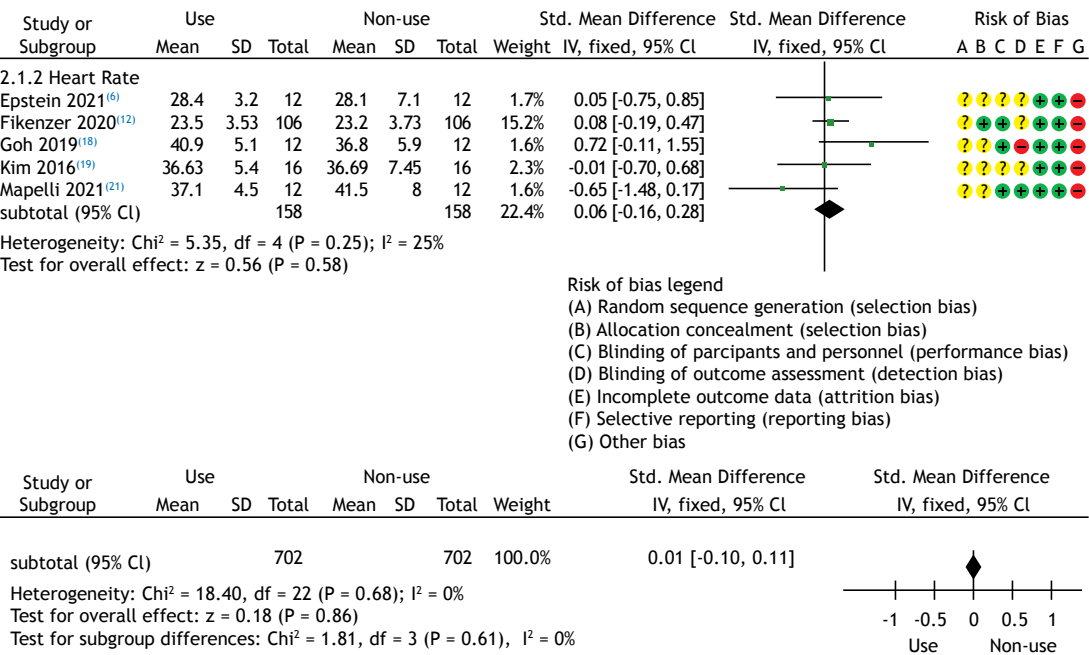


Figura 5. Gráfico de floresta dos estudos incluídos que avaliaram a frequência respiratória em modelos de efeitos fixos e aleatórios, com diferença média padronizada e intervalo de confiança de 95%.

teve efeito significativo na SpO_2 , como evidencia o losango cruzando a linha vertical de efeito nulo. Embora Mapelli et al.⁽²¹⁾ tenham mostrado que o uso de máscaras N95/PFF2 teve um efeito significativo na SpO_2 , seus achados não afetaram o resultado geral, pois a amostra do estudo era pequena.

FC

Como se pode observar na Figura 4, o uso de máscaras N95 durante o exercício aeróbico não teve efeito significativo na FC em nenhum dos estudos analisados, como evidencia o losango cruzando a linha vertical de efeito nulo.

FR

Como se pode observar na Figura 5, o uso de máscaras N95/PFF2 durante o exercício aeróbico não teve efeito significativo na FR em nenhum dos estudos analisados, como evidencia o losango cruzando a linha vertical de efeito nulo.

Como se pode observar na Figura 6, uma síntese dos valores coletados antes e depois das intervenções para todas as variáveis nos estudos selecionados para a presente meta-análise mostrou que o uso de máscaras N95/PFF2 durante o exercício aeróbico não teve efeito significativo nas variáveis estudadas, como evidencia a associação de intervalos de confiança e riscos relativos com o losango cruzando a linha vertical de efeito nulo nos gráficos de floresta.

O Quadro 2 apresenta um resumo dos estudos selecionados para esta revisão sistemática, incluindo o tamanho das amostras, a idade dos pacientes, o tipo de análise, as intervenções realizadas, PA sistólica, FC, FR, SpO_2 e percepção de esforço. Consideramos que

valores de $p < 0,05$ denotaram alteração significativa nas variáveis analisadas.

Viés de publicação

Um gráfico de funil foi usado para avaliar o risco de viés de publicação (Figura 6). É evidente a distribuição simétrica das variáveis FC, FR e PA, ao passo que nos estudos que analisaram a variável SpO_2 , fica evidente a assimetria.

DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que o uso de máscaras N95/PFF2 durante o exercício aeróbico em indivíduos saudáveis é seguro e não alterou significativamente nenhuma das variáveis estudadas. As intervenções variaram de estudo para estudo, incluindo exercícios aeróbicos de diferentes intensidades, ajudando-nos a avaliar o comportamento de variáveis cardiorrespiratórias durante a caminhada e o treinamento intervalado de alta intensidade. Os achados do presente estudo mostram que as pessoas podem treinar usando máscara e se proteger de infecções das vias aéreas, sem efeitos negativos nas respostas fisiológicas e perceptivas ao exercício.

Os efeitos do uso de máscaras N95/PFF2 durante o exercício aeróbico leve a moderado apresentaram resultados categóricos no que tange a alterações de PA, FC e SpO_2 em parâmetros máximos e submáximos; é possível afirmar que essas variáveis não foram significativamente afetadas pelas respectivas intervenções.^(6,12,17-22) Podemos afirmar que PA, FC e SpO_2 não sofrem alterações clinicamente significativas com o uso de máscaras N95/PFF2.

Quadro 2. Resumo dos estudos incluídos e principais resultados referentes às variáveis pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio (SpO_2) e percepção de esforço (avaliada por meio da escala de Borg).

Estudo, ano	Amostra	Intervenção	Variáveis analisadas			
			PA	FC	FR	SpO_2 PE
Epstein et al., 2021 ⁽⁶⁾	16 voluntários (homens apenas) Média de idade: 34 ± 4 anos Análise cruzada	Sem uso de máscara vs. uso de máscara cirúrgica vs. uso de máscara N95.	= PA	= FC	= FR	= SpO_2 = PE
		Os participantes foram submetidos a teste de exercício em cicloergômetro com protocolo de rampa.	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
		Carga inicial de 25 W a uma velocidade constante de 55-65 rpm.				
		A carga inicial foi aumentada em 25 W a cada 3 min até a exaustão.				
Fikenzler et al., 2020 ⁽¹²⁾	12 voluntários (homens apenas) Média de idade: $38,1 \pm 6,2$ anos Análise cruzada	Seis testes, com intervalo mínimo de 24 h entre os testes.				
		O ECG de 12 derivações foi usado para avaliar FC, SpO_2 e PA. A FR foi avaliada de modo não invasivo por meio de cânula nasal.				
		Sem uso de máscara vs. uso de máscara cirúrgica vs. uso de máscara N95 / PFF2.	= PA	= FC	↓ FR	N/A N/A
		Cicloergômetro com protocolo de rampa com velocidade de 60-70 rpm e carga de trabalho de 50 W, aumentada em 50 W a cada 3 min até a exaustão voluntária.	$p > 0,01$	$p > 0,01$	$p < 0,05$	
Morishita et al., 2019 ⁽¹⁷⁾	50 voluntários (32 homens e 18 mulheres) Média de idade: 36 ± 14 anos Análise cruzada	Um ECG e um espirômetro digital foram usados para avaliar parâmetros cardíacos e pulmonares, respectivamente.				
		Uso de máscaras N95 vs. sem uso de máscaras N95 em um ambiente clínico e próximo a uma rodovia.	= PA	= FC	N/A	N/A
		Um ECG e um monitor de FC foram usados para avaliar as variações da FC.	$p > 0,01$	$p > 0,01$		
		Um monitor de PA foi usado para analisar as variações da PA a cada 10 min.				
Shi et al., 2016 ⁽²³⁾	24 voluntários (13 homens e 11 mulheres). A amostra inicial foi composta por 30 voluntários. Seis voluntários retiraram-se do estudo. Média de idade: 23 anos Análise cruzada	2 horas de observação, 5 dias por semana, em duas semanas diferentes				
		Uso de máscaras N95 vs. sem uso de máscara	= PA	N/A	N/A	N/A
		Caminhadas de 1 h	$p > 0,05$			
		As variações da FC foram avaliadas pelo Holter durante o teste. As variações da PA foram analisadas por meio de um monitor automático de PA.				
		A PA foi medida a cada 15 min durante o dia e a cada 30 min à noite.				

Continua...▶

Quadro 2. Resumo dos estudos incluídos e principais resultados referentes às variáveis pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio (SpO₂) e percepção de esforço (avaliada por meio da escala de Borg). (Continuação...)

Estudo, ano	Amostra	Intervenção	Variáveis analisadas			
			PA	FC	FR	SpO ₂
Egger et al., 2021 ⁽¹⁶⁾	16 atletas voluntários bem treinados (homens apenas) Faixa etária: 20-34 anos Análise cruzada	Uso de máscaras PFF2 vs. sem uso de máscaras PFF2	= PA	= FC	N/A	N/A
		Escala de Borg, sistema de teste metabólico, ECG de 12 derivações e avaliação manual da PA	p > 0,01	p > 0,01		p > 0,05
		Carga de trabalho inicial de 100-150 W, aumentada em 50 W a cada 3 min em um cicloergômetro eletromagnético				
		O teste foi interrompido quando os voluntários não conseguiram pedalar a uma velocidade mínima de 50 rpm durante mais de 10 s.				
Kienbacher et al., 2021 ⁽²²⁾	48 voluntários (44 homens e 4 mulheres) Média de idade: 28 ± 8 anos Análise cruzada com teste triplo	Intervalo de pelo menos 48 h entre as avaliações com e sem máscaras PFF2				
		Uso de equipamento de proteção individual (macacão, óculos e luvas) e máscaras PFF2 sem válvula expiratória vs. não uso de máscaras PFF2	= PA	= FC	N/A	= SpO ₂
		Subir e descer escadas em ritmo acelerado com mochila e cilindro de oxigênio, seguido de 12 min de compressões torácicas e ventilação com bolsa-válvula-máscara	p > 0,05	p > 0,05		p > 0,05
		30 min de descanso entre os testes				
Rebmann et al., 2013 ⁽²⁰⁾	10 enfermeiros voluntários (9 mulheres e 1 homem); 9 concluíram o estudo. Faixa etária: 24-48 anos (média de idade: 35 anos)	PA, FC e SpO ₂ foram avaliadas por meio de um monitor/desfibrilador portátil.				
		Uso de máscaras N95 vs. uso de máscaras N95 com máscara cirúrgica sobreposta	= PA	= FC	N/A	N/A
		Uso de máscaras N95 durante 12 h por dia durante 2 dias	p > 0,05	p > 0,05		p < 0,05
		As variáveis foram analisadas a cada 30 min com um sensor de saturação.				
Goh et al., 2019 ⁽¹⁸⁾	106 crianças voluntárias (59 meninos e 47 meninas) Faixa etária: 7-14 anos Análise cruzada	1 ou mais dias de intervalo entre as análises				
		Sem uso de máscaras vs. uso de máscaras N95 sem válvula vs. uso de máscaras N95 com válvula	N/A	= FC	= FR	= SpO ₂
		Leitura em 3 intervalos de 5 min: 1º: sem máscara (controle); 2º: com máscara sem válvula; 3º: com máscara com válvula		p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
		Cânulas nasais com monitor de ECG multiparamétrico e sistema de monitoramento contínuo foram usados para avaliar SpO ₂ , FC e FR.				

Continua...▶

Quadro 2. Resumo dos estudos incluídos e principais resultados referentes às variáveis pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio (SpO₂) e percepção de esforço (avaliada por meio da escala de Borg). (Continuação...)

Estudo, ano	Amostra	Intervenção	Variáveis analisadas			
			PA	FC	FR	SpO ₂ PE
Kim et al., 2016 ⁽¹⁹⁾	12 voluntários (homens apenas) Média de idade: 23,5 ± 1,6 anos Análise cruzada	Uso de FFR N95 ou similar vs. sem uso de máscara	N/A	= FC p > 0,05	= FR p > 0,05	= SpO ₂ p > 0,05
		Os indivíduos caminharam durante 1 h a 5,6 km/h em esteira sem inclinação. Temperatura: 35° C; umidade relativa: 50%				
		Testes realizados em dois dias diferentes (primeiro sem FFR e, em seguida, com FFR)				
Mapelli M et al., 2021 ⁽²¹⁾	12 voluntários (6 homens e 6 mulheres) Média de idade: 41 ± 12,4 anos Análise cruzada	Um oxímetro de pulso com um sensor transcutâneo de dióxido de carbono conectado à orelha, uma cinta torácica de monitoramento e um monitor de FC foram usados para avaliar SaO ₂ , FR e FC, respectivamente.	= PA p > 0,05	= FC p > 0,05	= FR p > 0,05	↓ SpO ₂ p < 0,05
		Sem uso de máscaras PFF2 vs. uso de máscaras PFF2				
		Teste de exercício progressivo máximo em cicloergômetro				

A espirometria e um monitor de PA foram usados para analisar as variáveis.
PA: pressão arterial; PE: percepção de esforço (avaliada por meio da escala de Borg); ECG: eletrocardiograma; PFF2: peça facial filtrante do tipo 2; FFR: *filtering facepiece respirator* (máscara N95); ↑: aumento significativo da variável; ↓: diminuição significativa da variável; e =: sem alteração significativa da variável. p > 0,05 ou p > 0,01 indicam ausência de diferença significativa entre os grupos controle e intervenção.

Segundo Harber et al.,⁽¹⁴⁾ observa-se um aumento do trabalho cardiorrespiratório em indivíduos com DPOC ou asma. Isso pode ocorrer em virtude da diminuição dos níveis de oxigênio circulante e/ou da acidose sanguínea causada por inspiração insuficiente ou doença respiratória. O estudo em questão foi realizado em três dias diferentes, e os grupos de indivíduos com doenças respiratórias realizaram atividades físicas de intensidade leve a moderada com média de 8-10 min de duração cada. As variáveis estudadas foram volume corrente, ventilação minuto, taxa de fluxo inspiratório, taxa de fluxo expiratório, tempo inspiratório, tempo expiratório, FR, média do tempo total do ciclo respiratório e o ciclo de trabalho (*duty cycle*), que representou a proporção do ciclo respiratório total durante a qual foi feito o esforço inspiratório.

A diminuição da quantidade de oxigênio é detectada principalmente pelos quimiorreceptores centrais no corpo carotídeo. Esses quimiorreceptores induzem a suprarregulação respiratória pela ação dos nervos vago e glossofaríngeo no grupo respiratório ventral. Embora isso seja verdadeiro, ocorre em situações que afetam significativamente a quantidade de oxigênio disponível.

Alterações nas variáveis discutidas nesta revisão podem ser mais comumente observadas em indivíduos com doenças cardíacas e pulmonares preexistentes.^(5,13-15) Portanto, com base nos estudos cujo objetivo foi investigar a PA, não se pode afirmar que máscaras N95/PFF2 causam alterações significativas.^(6,12,16,17,20-23) Isso também vale para os estudos que avaliaram SpO₂ e FC.^(6,12,16-22)

Dos 5 estudos que avaliaram alterações na FR,^(6,12,18,19,21) apenas 1 mostrou redução significativa da FR.⁽¹²⁾ A resistência respiratória foi analisada como variável secundária, e os 2 estudos que a analisaram apresentaram resultados conflitantes; 1 mostrou alterações significativas, e o outro, não.^(6,16) Esses resultados podem ser explicados pela redução do VO₂máx, diminuição da ventilação inspiratória e formação de um núcleo reinalatório de pressão negativa em alguns casos.^(8,12,24,25) Embora não tenham sido incluídos nesta revisão (porque não preencheram os critérios de inclusão), vários estudos clínicos nos quais foi analisada a resistência respiratória mostraram alterações significativas.^(1,23,24) No entanto, ensaios clínicos bem estruturados com amostras maiores e uma variedade de intervenções são necessários para confirmar isso.

Embora alguns dos estudos que avaliaram a FR e a resistência respiratória tenham mostrado alterações significativas em ambas, esses achados não são suficientes para confirmar que o uso de máscaras N95/PFF2 causa alterações significativas nessas variáveis. A resistência respiratória, que foi medida de modo não invasivo por meio de cânula nasal e testes metabólicos, mostrou-se aumentada em um dos dois estudos em que foi avaliada.^(12,16) Com intervenções diferentes e amostras pequenas, a resistência respiratória é uma variável a respeito da qual não há consenso quanto às alterações causadas pelo uso de máscaras N95/PFF2.

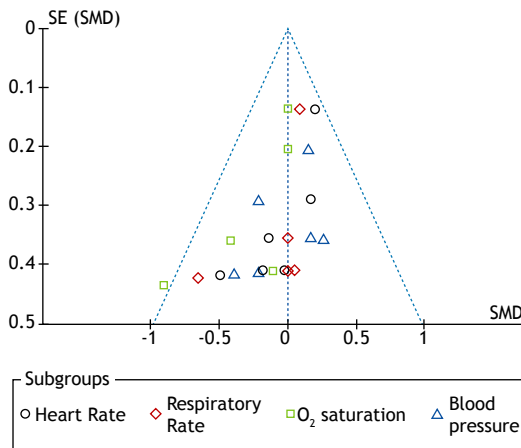


Figura 6. Gráfico de funil dos estudos incluídos com todas as variáveis estudadas, mostrando assimetria na distribuição dos estudos que examinaram a saturação de oxigênio. SE: *standard error* (erro padrão); e SMD: *standardized mean difference* (diferença média padronizada).

Alguns estudos mostraram que a resistência respiratória aumenta com o uso de máscaras N95 durante exercícios aeróbicos de intensidade leve a moderada.^(1,12,24) Embora o número de estudos tenha aumentado, faltam estudos experimentais e longitudinais bem delineados que avaliem as alterações fisiológicas causadas pelo uso de máscaras. Os estudos que avaliaram a resistência respiratória incluídos nesta revisão confirmam que o uso de máscaras N95/PFF2 durante exercícios aeróbicos leves a intensos influencia significativamente essa variável.^(6,16) A resistência respiratória tem sido alvo de estudos grandes, especialmente em virtude da pandemia de COVID-19; portanto, a redução do $\text{VO}_{2\text{máx}}$, a diminuição da ventilação inspiratória e a formação de um núcleo reinalatório de pressão negativa permanecem sob investigação.^(8,12,24-26)

Resultados conflitantes também foram observados nos seis estudos que avaliaram a percepção de esforço na escala de Borg.^(6,16,19-22) Três dos estudos mostraram alterações cada vez mais significativas,⁽²¹⁻²³⁾ ao passo que os outros três mostraram que não houve alterações significativas.^(6,16,19) São necessários mais estudos clínicos para preencher essa lacuna, porque as diferenças entre os estudos quanto às intervenções, características dos pacientes e intensidade do exercício não nos permitiram analisar a correlação entre alterações na percepção de esforço e as amostras dos estudos.

As evidências construídas na década de 1990 sugerem que o estímulo gasoso restritivo aos quimiorreceptores de oxigênio causado pelo núcleo respiratório das máscaras faciais resulta em diminuição do oxigênio disponível, desencadeando estímulo simpático e aumentando a FC e FR por meio da ativação do grupo respiratório ventral pela ação dos nervos vago e glossofaringeo na regulação positiva desses quimiorreceptores.^(27,28) No entanto, tem sido questionada a hipótese de que as máscaras faciais sejam capazes de causar alterações no sistema cardiorrespiratório, especialmente em

virtude de seu uso generalizado durante a atual pandemia de COVID-19, que demonstrou que essa hipótese é inconsistente com os resultados de estudos a esse respeito.

Dos 5 estudos que avaliaram a FR, apenas 1 mostrou uma alteração significativa que contribuiu para a diminuição da FR, um achado que pode ser atribuído ao pequeno tamanho da amostra ($N = 12$). Não se pode confirmar a variação entre a intensidade do estímulo cardiorrespiratório e a explosão (*burst*), nem as alterações relacionadas ao uso de máscaras. Ensaios clínicos com intervenções diferentes e amostras maiores são necessários para que se possa chegar a uma conclusão definitiva.^(1,2,6,12-14,16,17,26-28) Rebmann et al.⁽²⁰⁾ também avaliaram essas variáveis; entretanto, as avaliações foram realizadas com os participantes usando máscara N95 ou máscara N95 e máscara cirúrgica, sem alterações consideráveis. Por outro lado, Fikenzer et al.⁽¹²⁾ observaram uma diminuição da FR. No estudo em questão,⁽¹²⁾ que é um dos cinco que analisaram a variabilidade da FR, a intervenção consistiu em exercício incremental realizado em cicloergômetro a uma velocidade de 60-70 rpm, com aumento de 50 W na carga (com rampa) a cada 3 min até a exaustão voluntária. Isso reforça a suposição de que a variabilidade e intensidade do exercício aeróbico desempenham um papel altamente relevante nas alterações clínicas. Em estudos recentes,^(5,13,14) foram investigados indivíduos que apresentavam DPOC de gravidade variável e que usaram máscaras faciais; observou-se que o uso de máscaras causa alterações significativas em alguns dos parâmetros fisiológicos supracitados, especialmente em parâmetros respiratórios, e quanto mais grave a doença, mais significativas as alterações. Portanto, as condições clínicas e a intensidade do exercício aeróbico têm forte relevância clínica.

Não houve alterações significativas na FC, PA e SpO_2 em indivíduos na faixa etária de 7 a 64 anos com máscaras N95/PFF2 em comparação com aqueles sem máscara.^(6,7,12,16-18,21,22) Dos 10 estudos incluídos nesta revisão, 8 incluíram a PA nas variáveis estudadas, e nenhuma das intervenções resultou em alterações significativas na PA.^(6,12,17,18-23) Assim, não se pode inferir que a PA mude significativamente durante e após o uso da máscara porque as intervenções aeróbicas foram de intensidade leve a moderada em amostras compostas por 12-50 participantes nos estudos que mostraram ausência de alterações significativas na PA; embora esses estudos juntos tenham analisado um total de 188 indivíduos (um tamanho amostral considerável), são necessários estudos que examinem amostras maiores.

Nos 5 estudos que analisaram a SpO_2 , não foram observadas alterações significativas durante o exercício submáximo (exercício aeróbico de intensidade leve a moderada); um estudo mostrou alteração significativa na SpO_2 durante o exercício máximo.^(6,18,19,21,22) O tamanho da amostra (um total de 198 voluntários) e as diferenças entre os estudos quanto às intervenções

sugerem que máscaras N95 e PFF2 não são capazes de causar alterações na SpO_2 durante exercícios aeróbicos de intensidade leve a moderada. Esses resultados podem ser conflitantes em virtude das diferenças entre os estudos quanto à intensidade do exercício.

Nove estudos avaliaram a FC com e sem uso de máscaras durante as intervenções, que variaram de exercícios aeróbicos de intensidade leve a moderada,^(6,12,15-19,21,24) sem alterações significativas na FC. A FC foi analisada num total de 282 indivíduos. Como os achados a respeito da FC foram os mesmos em todos os 9 estudos, as alterações observadas nos indivíduos que usaram máscaras N95/PFF2 durante o exercício aeróbico parecem não ser significativas. No entanto, é importante ressaltar que alguns dos estudos que não preencheram os critérios necessários para a inclusão nesta revisão mostraram alterações significativas na FC. Essas alterações podem ser atribuídas ao tamanho da amostra, à ausência de randomização e controle (resultando em heterogeneidade e maior viés), ao tipo de máscara usada e ao período de descanso entre os picos das atividades, que foi considerado alto.

Uma das limitações do presente estudo é o uso de apenas um banco de dados para a recuperação de artigos. Outra limitação é o fato de que não avaliamos a qualidade das evidências pelo método *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, que se baseia na análise do risco de viés dos estudos selecionados. Também é importante apontar as limitações dos estudos incluídos nesta revisão: (1) limitações relacionadas ao desenho do estudo (isto é, a dificuldade em avaliar parâmetros fisiológicos em indivíduos que estejam usando máscaras N95/PFF2); (2) diferenças quanto aos métodos dos estudos, incluindo diferenças de tempo de exposição, tipo de exercício aeróbico e intensidade do exercício; (3) amostras

pequenas; (4) diferenças entre os estudos quanto às marcas e selos das máscaras; (5) uso ou não de válvula expiratória; (6) análises sem cegamento ou randomização inadequada; (7) período de repouso inadequado e uso da mesma amostra submetida a intervenções diferentes, introduzindo viés sistemático.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo sugere que o uso de máscaras N95/PFF2 durante o exercício aeróbico não tem efeitos significativos nas variáveis analisadas, sendo seu uso seguro para a saúde humana. A resistência respiratória e a percepção de esforço (avaliada por meio da escala de Borg) durante o exercício aeróbico apresentaram resultados conflitantes e inconclusivos. Portanto, são necessários mais ensaios clínicos, com amostras maiores e intervenções diferentes. Finalmente, podemos afirmar que, em casos de doenças preexistentes do sistema cardiorrespiratório, as alterações na FC, FR e SpO_2 tendem a ser mais significativas.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer aos dois avaliadores independentes a análise crítica e metodológica do estudo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

GLSL, TCR, GPLSJ e MTM: concepção e desenho do estudo; análise estatística; redação do manuscrito. GLSL, TCR e GPLSJ: análise e interpretação dos dados. MTM: revisão crítica do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Li Y, Tokura H, Guo YP, Wong AS, Wong T, Chung J, et al. Effects of wearing N95 and surgical facemasks on heart rate, thermal stress and subjective sensations. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005;78(6):501-509. <https://doi.org/10.1007/s00420-004-0584-4>
2. Roberge RJ, Coca A, Williams WJ, Powell JB, Palmiero AJ. Physiological impact of the N95 filtering facepiece respirator on healthcare workers. *Respir Care*. 2010;55(5):569-577.
3. Lange JH. Respiratory protection and emerging infectious diseases: lessons from severe acute respiratory syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2005;118(1):62-68.
4. Ong SWX, Tan YK, Sutjipto S, Chia PY, Young BE, Gum M, et al. Absence of contamination of personal protective equipment (PPE) by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(5):614-616. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.91>
5. Kyung SY, Kim Y, Hwang H, Park JW, Jeong SH. Risks of N95 Face Mask Use in Subjects With COPD. *Respir Care*. 2020;65(5):658-664. <https://doi.org/10.4187/respcare.06713>
6. Epstein D, Korytny A, Isenberg Y, Marcusohn E, Zukermann R, Bishop B, et al. Return to training in the COVID-19 era: The physiological effects of face masks during exercise. *Scand J Med Sci Sports*. 2021;31(1):70-75. <https://doi.org/10.1111/sms.13832>
7. Kim JH, Benson SM, Roberge RJ. Pulmonary and heart rate responses to wearing N95 filtering facepiece respirators. *Am J Infect Control*. 2013;41(1):24-27. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2012.02.037>
8. Chandrasekaran B, Fernandes S. "Exercise with facemask; Are we handling a devil's sword?" - A physiological hypothesis. *Med Hypotheses*. 2020;144:110002. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110002>
9. Jacobson TA, Kler JS, Hernke MT, Braun R., Meyer KC, Funk WE. Direct human health risks of increased atmospheric carbon dioxide. *Nat Sustain*. 2019;2(8):691-701. <https://doi.org/10.1038/s41893-019-0323-1>
10. Smith CL, Whitelaw JL, Davies B. Carbon dioxide rebreathing in respiratory protective devices: influence of speech and work rate in full-face masks. *Ergonomics*. 2013;56(5):781-790. <https://doi.org/10.1080/00140139.2013.777128>
11. Spurling KJ, Moonsie IK, Perks JL. Hypercapnic Respiratory Acidosis During An In-Flight Oxygen Assessment. *Aerosp Med Hum Perform*. 2016;87(2):144-147. <https://doi.org/10.3357/AMHP.4345.2016>
12. Fikenzler S, Uhe T, Lavall D, Rudolph U, Falz R, Busse M, et al. Effects of surgical and FFP2/N95 face masks on cardiopulmonary exercise capacity. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(12):1522-1530. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01704-y>
13. Harber P, Santiago S, Wu S, Bansal S, Liu Y, Yun D. Subjective response to respirator type: effect of disease status and gender. *J Occup Environ Med*. 2010;52(2):150-154. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e3181cfcf09>
14. Harber P, Santiago S, Bansal S, Liu Y, Yun D, Wu S. Respirator physiologic impact in persons with mild respiratory disease. *J*

- Occup Environ Med. 2010;52(2):155-162. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e3181ca0ec9>
15. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. 12th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
 16. Egger F, Blumenauer D, Fischer P, Venhorst A, Kulenthiran S, Bewarder Y, et al. Effects of face masks on performance and cardiorespiratory response in well-trained athletes. *Clin Res Cardiol.* 2022;111(3):264-271. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01877-0>
 17. Morishita M, Wang L, Speth K, Zhou N, Bard RL, Li F, et al. Acute Blood Pressure and Cardiovascular Effects of Near-Roadway Exposures With and Without N95 Respirators. *Am J Hypertens.* 2019;32(11):1054-1065. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpz113>
 18. Goh DYT, Mun MW, Lee WLJ, Teoh OH, Rajgor DD. A randomised clinical trial to evaluate the safety, fit, comfort of a novel N95 mask in children. *Sci Rep.* 2019;9(1):18952. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55451-w>
 19. Kim JH, Wu T, Powell JB, Roberge RJ. Physiologic and fit factor profiles of N95 and P100 filtering facepiece respirators for use in hot, humid environments. *Am J Infect Control.* 2016;44(2):194-198. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.08.027>
 20. Rebmann T, Carrico R, Wang J. Physiologic and other effects and compliance with long-term respirator use among medical intensive care unit nurses. *Am J Infect Control.* 2013;41(12):1218-1223. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2013.02.017>
 21. Mapelli M, Salvioni E, De Martino F, Mattavelli I, Gugliandolo P, Vignati C, et al. "You can leave your mask on": effects on cardiopulmonary parameters of different airway protective masks at rest and during maximal exercise. *Eur Respir J.* 2021;58(3):2004473. <https://doi.org/10.1183/13993003.04473-2020>
 22. Kienbacher CK, Grafeneder J, Tscherny K, Krammel M, Fuhrmann V, Niederer M, et al. The use of personal protection equipment does not negatively affect paramedics' attention and dexterity: a prospective triple-cross over randomized controlled non-inferiority trial. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2022;30(1):2. <https://doi.org/10.1186/s13049-021-00990-3>
 23. Shi J, Lin Z, Chen R, Wang C, Yang C, Cai J, et al. Cardiovascular Benefits of Wearing Particulate-Filtering Respirators: A Randomized Crossover Trial. *Environ Health Perspect.* 2017;125(2):175-180. <https://doi.org/10.1289/EHP73>
 24. Lee HP, Wang de Y. Objective assessment of increase in breathing resistance of N95 respirators on human subjects. *Ann Occup Hyg.* 2011;55(8):917-921.
 25. Sinkule EJ, Powell JB, Goss FL. Evaluation of N95 respirator use with a surgical mask cover: effects on breathing resistance and inhaled carbon dioxide. *Ann Occup Hyg.* 2013;57(3):384-398.
 26. Roberge RJ, Coca A, Williams WJ, Palmiero AJ, Powell JB. Surgical mask placement over N95 filtering facepiece respirators: physiological effects on healthcare workers. *Respirology.* 2010;15(3):516-521. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01713.x>
 27. Ganong WF. Review of Medical Physiology. 18th ed. Stamford: Appleton & Lange; 1997. p. 565-566.
 28. White MK, Hodous TK, Vercruyssen M. Effects of thermal environment and chemical protective clothing on work tolerance, physiological responses, and subjective ratings. *Ergonomics.* 1991;34(4):445-457. <https://doi.org/10.1080/00140139108967328>



Telessaúde e telemedicina no manejo de pacientes adultos após hospitalização por exacerbação da DPOC: revisão de escopo

Lilian Cristina Rezende¹, Edmar Geraldo Ribeiro¹, Laura Carvalho Parreiras¹,
Rayssa Assunção Guimarães¹, Gabriela Maciel dos Reis¹,
Adriana Fernandes Carajá¹, Túlio Batista Franco²,
Liliane Patrícia de Souza Mendes¹, Valéria Maria Augusto¹, Kênia Lara Silva¹

1. Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
2. Universidade Federal Fluminense – UFF – Niterói (RJ) Brasil.

Recebido: 24 fevereiro 2022.

Aprovado: 3 janeiro 2023.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Um número substancial de pessoas com DPOC sofre de exacerbações, definidas como uma piora aguda dos sintomas respiratórios. Para minimizar as exacerbações, a telessaúde surgiu como alternativa para melhorar o manejo clínico, o acesso aos cuidados de saúde e o apoio à autogestão. Nosso objetivo foi mapear as evidências de telessaúde/telemedicina para o monitoramento de pacientes adultos com DPOC após hospitalização por exacerbação. **Métodos:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nos bancos de dados PubMed, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), *Web of Science*, Scopus, Biblioteca Virtual de Saúde/LILACS e *Cochrane Library* para identificar artigos que descrevessem estratégias de telessaúde e telemonitoramento em português, inglês, ou espanhol, publicados até dezembro de 2021. **Resultados:** Trinta e nove artigos, utilizando os seguintes conceitos (número de artigos), foram incluídos nesta revisão: telessaúde (21); telemonitoramento (20); telemedicina (17); teleconsulta (5); teleassistência (4); telecuidado domiciliar e telerreabilitação (3 cada); telecomunicação e saúde móvel (2 cada); e gestão de e-saúde, e-coach, teledomicílio, cuidados de telessaúde e tele/videoconsulta (1 cada). Todos esses conceitos descrevem estratégias que utilizam chamadas telefônicas e/ou de vídeo para *coaching*, monitoramento de dados e educação em saúde levando à autogestão ou autocuidado, com foco na prestação de cuidados domiciliares remotos integrados, com ou sem dispositivos de telemetria. **Conclusões:** Esta revisão demonstrou que a telessaúde/telemedicina associada ao telemonitoramento pode ser uma estratégia interessante para beneficiar pacientes com DPOC após a alta hospitalar por exacerbação, por meio da melhora da qualidade de vida e da redução das re-hospitalizações, admissões em serviços de emergência, tempo de internação hospitalar e custos de cuidados de saúde.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Exacerbação dos sintomas; Telemedicina; Alta do paciente.

INTRODUÇÃO

A DPOC é uma das principais causas de morbimortalidade no mundo, causando um fardo econômico e social substancial. Pessoas com DPOC sofrem dessa doença por anos e morrem prematuramente da doença ou de suas complicações.⁽¹⁾ A OMS previu que a DPOC será a terceira principal causa de morte no mundo, sendo responsável por aproximadamente 6% do total de mortes.⁽²⁾

Um número substancial de pessoas com DPOC sofre de exacerbações, definidas como uma piora aguda dos sintomas respiratórios que requer uma mudança no tratamento. As exacerbações são um importante problema de saúde e estão relacionadas à pior sobrevida.⁽³⁾

Como resultado da alta prevalência de DPOC em adultos e dos avanços no tratamento da DPOC, a demanda por serviços de saúde aumentou.⁽⁴⁾ Para aliviar a sobrecarga, a telessaúde surgiu como alternativa para melhorar o manejo clínico em doenças respiratórias crônicas.⁽⁵⁾

De acordo com a OMS, telemedicina e telessaúde podem ser utilizadas como sinônimos para abranger uma ampla definição de cuidados remotos. A telemedicina é definida como a prestação de serviços de saúde por profissionais de saúde, onde a distância é um fator crítico, utilizando tecnologias de comunicação para a troca de informações válidas para o diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças e lesões, bem como para pesquisas, avaliação, e educação continuada dos prestadores de cuidados de saúde, visando aos interesses dos indivíduos e das comunidades. Alguns autores distinguem telemedicina de telessaúde por considerarem que a primeira se restringe aos médicos e a segunda abrange os profissionais de saúde em geral.⁽⁶⁾

A telessaúde/telemedicina pode ser prestada por meio de diferentes tecnologias, como comunicação terrestre e sem fio, dispositivos vestíveis, videoconferência, plataformas de internet, aplicativos móveis, entre outros.⁽⁷⁾

Endereço para correspondência:

Valéria Maria Augusto. Rua Guianas, 56/201, Sion, CEP 30320-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel.: 55 31 3409-9746. E-mail: vmapneumo@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Ministério da Saúde/Fundo Nacional da Saúde (MS/FNS; Termo de Execução Descentralizada de Recursos n. 84/2019).

Essas tecnologias podem operar de forma síncrona (ex.: videoconferência em tempo real ou chamada telefônica) ou de forma assíncrona (ex.: consulta remota utilizando e-mail, mensagens de *smartphone*, notificações e registro e comunicação dos sintomas aos prestadores de cuidados de saúde).⁽⁴⁾

Em pessoas com DPOC, a telessaúde/telemedicina tem uma ampla gama de aplicabilidade, como aumento da acessibilidade aos cuidados de saúde para pacientes que vivem em áreas remotas, diminuição da demanda nos hospitais e serviços de saúde, promoção da educação em saúde, fornecimento e manejo do tratamento, mensuração da adesão ao tratamento e rápida identificação do agravamento da doença.⁽⁸⁾

A pandemia de COVID-19 chamou atenção para a necessidade de incorporar a telessaúde/telemedicina ao manejo clínico habitual das doenças respiratórias crônicas. Atenção especial deve ser dada às exacerbações das doenças respiratórias crônicas, que são responsáveis pelo aumento da demanda por serviços de saúde e estão relacionadas a piores desfechos. Portanto, é importante saber quais estratégias têm sido utilizadas na telessaúde/telemedicina, como elas têm sido utilizadas e quais têm sido os seus efeitos no manejo das exacerbações da DPOC.

O objetivo desta revisão de escopo foi mapear as evidências de telessaúde/telemedicina para o monitoramento de pacientes adultos com DPOC após hospitalização por exacerbação.

MÉTODOS

Estratégia de busca e seleção de aplicativos de telessaúde/telemedicina

Esta revisão de escopo está registrada na *Open Science Framework* (<https://osf.io/d8gp7>). Foi

baseada na Declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses—Scoping Review* (PRISMA-ScR10)⁽⁹⁾ e realizada de acordo com o Manual do Instituto Joanna Briggs.⁽¹⁰⁾ Esse método permite mapear o conceito e esclarecer as definições utilizadas na literatura.⁽¹¹⁾

A pergunta de pesquisa foi definida com base na *Population, Concept and Context framework*⁽¹⁰⁾ da seguinte forma: população — pacientes adultos hospitalizados por exacerbação da DPOC; conceito — estratégias de telessaúde/telemedicina; e contexto — alta após hospitalização. A pergunta norteadora foi: “Quais são as evidências científicas sobre as estratégias de telessaúde/telemedicina para o manejo de pacientes adultos após internação hospitalar por exacerbação da DPOC?”.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nos bancos de dados PubMed, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), *Web of Science*, Scopus, Biblioteca Virtual de Saúde/LILACS e *Cochrane Library* entre agosto e setembro de 2020 e, posteriormente, em dezembro de 2021. A estratégia de busca foi personalizada para cada banco de dados, e as respectivas palavras-chave, descritores e combinações são apresentadas no Quadro 1.

Crítérios de avaliação

Os critérios de elegibilidade foram estudos que utilizaram telessaúde/telemedicina, descrevendo detalhadamente as estratégias aplicadas. Os artigos deveriam descrever estratégias de telessaúde/telemedicina prestadas a pacientes adultos após hospitalização por exacerbação da DPOC, estar disponíveis eletronicamente e ter sido publicados em português, inglês ou espanhol até dezembro de 2021. Os critérios de exclusão foram artigos não disponíveis na íntegra, e dissertações, teses, trabalhos de conclusão

Quadro 1. Estratégias de busca (palavras-chave, descritores e combinações).

Banco de dados	Estratégia de busca
Scopus Cochrane Library Web of Science PubMed-Medline CINAHL	(“Pulmonary Disease, Chronic Obstructive” OR “Airflow Obstruction, Chronic” OR “Airflow Obstructions, Chronic” OR “COAD” OR “COPD” OR “Chronic Airflow Obstruction” OR “Chronic Airflow Obstructions” OR “Chronic Obstructive Airway Disease” OR “Chronic Obstructive Lung Disease” OR “Chronic Obstructive Pulmonary Disease” OR “Lung Diseases”) AND (“Telemonitoring” OR “Telemedicine” OR “Remote Consultation” OR “Cell Phone” OR “Mobile Applications”) AND (“Patient Discharge” OR “Hospitalization”)
BVS/LILACS	(“Pulmonary Disease, Chronic Obstructive” OR “Enfermedad Pulmonar Obstrutiva Crónica” OR “Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica” OR “COAD” OR “COPD” OR “DPOC” OR “Doença Obstrutiva Crônica Pulmonar” OR “Doença Obstrutiva Crônica das Vias Aéreas” OR “Doença Obstrutiva Crônica do Pulmão” OR “Obstrução Crônica do Fluxo Respiratório” OR “Obstrução do Fluxo Respiratório Crônica” OR “Airflow Obstruction, Chronic” OR “Airflow Obstructions, Chronic” OR “Chronic Airflow Obstruction” OR “Chronic Airflow Obstructions” OR “Chronic Obstructive Airway Disease” OR “Chronic Obstructive Lung Disease” OR “Chronic Obstructive Pulmonary Disease” OR “Lung Diseases” OR “Enfermedades Pulmonares” OR “Pneumopatias”) AND (“Telemonitoring” OR “Telemonitorización” OR “Telemonitoramento” OR “Telemedicine” OR “Telemedicina” OR “Remote Consultation” OR “Consulta Remota” OR “Cell Phone” OR “Teléfono Celular” OR “Telefone Celular” OR “Mobile Applications” OR “Aplicaciones Móviles” OR “Aplicativos Móveis”) AND (“Patient Discharge” OR “Alta del Paciente” OR “Alta do Paciente” OR “Alta Hospitalar” OR “Alta do Hospital” OR “Planejamento da Alta” OR “Hospitalization” OR “Hospitalización” OR “Hospitalização”)

CINAHL: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*; e BVS: Biblioteca Virtual de Saúde.

de curso, textos da internet, editoriais, ensaios teóricos e textos reflexivos.

Seleção e extração de dados

Inicialmente, os estudos foram compilados no programa EndNote, e dois revisores independentes leram os títulos e resumos. Os artigos com texto completo foram revisados utilizando os critérios de seleção. Os revisores compararam suas seleções, e as discordâncias foram discutidas e resolvidas por consenso.

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos de forma independente pelos revisores utilizando um formulário estruturado de extração de dados. Os dados registrados foram país de origem, desenho do estudo, profissionais responsáveis pela prestação de telessaúde/telemedicina, objetivos do estudo e resultados.

RESULTADOS

Um total de 1.250 artigos foi selecionado, e 39 artigos foram incluídos nesta revisão. Os motivos de exclusão foram a natureza da publicação, populações diferentes da investigada neste estudo e falta de descrição da intervenção de telessaúde/telemedicina prestada (Figura 1).

Características dos estudos incluídos

Os estudos incluídos consistiram em 21 ensaios clínicos, 14 estudos observacionais, 2 estudos qualitativos e 2 estudos de viabilidade. Os conceitos utilizados foram telessaúde, em 21 estudos; telemonitoramento, em 20; telemedicina, em 17; telecuidado, em 4; teleconsulta, em 5; teleassistência, em 4; telecuidado domiciliar, em 3; telerreabilitação, em

3; telecomunicação, em 2; saúde móvel, em 2; gestão de e-saúde, em 1; e-coach, em 1; teledomicílio, em 1; cuidados de telessaúde, em 1; e tele/videoconsulta, em 1. Os objetivos e resultados de cada estudo estão resumidos no Quadro 2.^(8,12-49)

Variação entre os termos utilizados na prestação de cuidados remotos

Os termos mais utilizados para descrever a prestação de cuidados de saúde remotos foram "telessaúde"^(13,17,19,21,22,23,29,31,32,33,34,36,37,38,39,40,42,43,44,46,48) e "telemonitoramento"^(15,16,18,21,22,24,25,29,30,32,33,34,35,37,38,40,41,42,43,48). Os termos "telemedicina"^(8,12,13,14,16,17,18,20,23,24,26,28,30,37,38,47,48), "telecuidado", "teleassistência", "telecuidado domiciliar", "teleconsulta" ou "telecomunicação" foram utilizados como termos intercambiáveis. Todos esses conceitos foram utilizados para descrever estratégias que utilizam chamadas telefônicas e/ou de vídeo para *coaching*, monitoramento de dados e educação em saúde levando à autogestão ou autocuidado. "Telemonitoramento" foi utilizado com os termos "monitoramento domiciliar", "intervenção de monitoramento" e "sistema de monitoramento" para se referir ao monitoramento de sinais e sintomas para prevenção de exacerbações. O termo "telerreabilitação" foi utilizado especificamente para reabilitação pulmonar.^(19,28) O termo "saúde móvel" (*mHealth*, do inglês *mobile health*) referia-se a intervenções médicas ou de saúde prestadas por meio de tecnologia móvel (ex.: *smartphones*) nos estudos.^(45,49)

Intervenções de cuidado remoto

As intervenções mais comuns foram a educação em saúde para apoiar a melhora da autogestão, a reabilitação e o monitoramento de sinais/sintomas

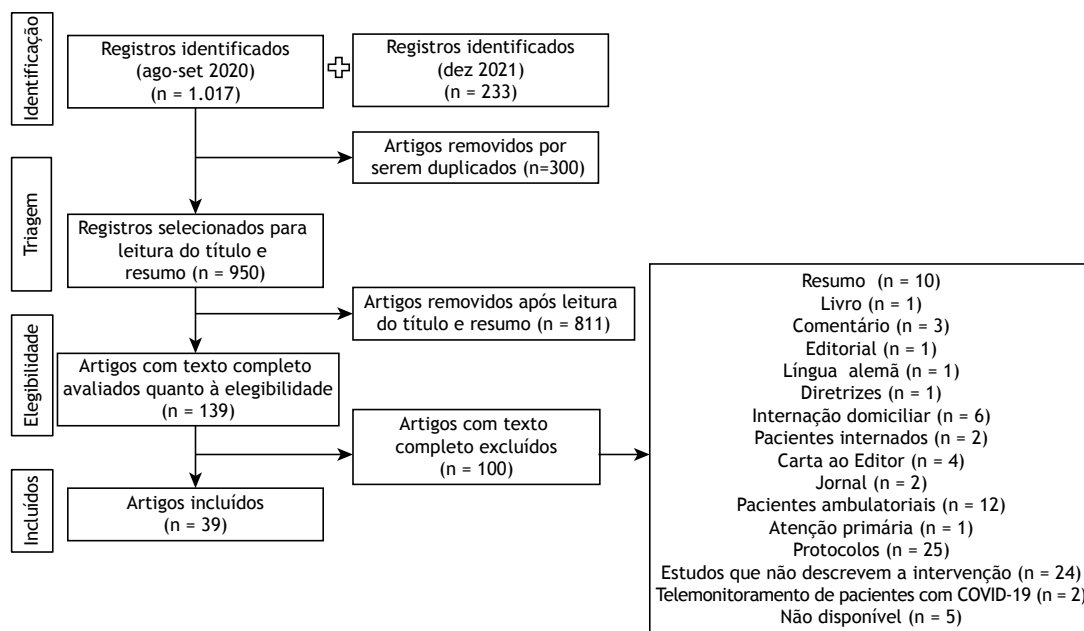


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos para inclusão na revisão sistemática e meta-análise em conformidade com o diagrama *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.

Quadro 2. Visão geral dos estudos selecionados. Revisão de escopo, 2022.

Autor, país, ano	Desenho do estudo	Profissionais responsáveis pela prestação de tele-saúde	Objetivo do estudo	Tamanho da amostra	Conceito	Estratégia	Resultados
Vitacca et al., Itália, 2018 ⁽⁸⁾	Estudo observacional	Enfermeiro, médico	Testar a viabilidade de um plano de cuidados avançados para pacientes com DPOC grave seguido de teleassistência domiciliar por seis meses, com foco no monitoramento de tópicos paliativos do paciente por meio de uma lista de verificação especial, e verificar a satisfação do paciente	N = 10	Telemedicina Teleassistência	Chamada telefônica	Alto nível de satisfação do serviço
Ratner et al., EUA, 2001 ⁽¹²⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro, médico	Descobrir o programa <i>Wealth from Health</i> , que utiliza tecnologias atuais e futuras para ajudar o sistema de saúde a se tornar um líder na prestação de cuidados de saúde e para auxiliar muitas comunidades a um custo acessível	N = 78 Grupos intervenção vs. controle ^a	Telemedicina Telecomunicação	Chamada telefônica	Redução das re-hospitalizações e dos custos médicos Melhora da qualidade de vida
Vontetsianos et al., Grécia, 2005 ⁽¹³⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro, médico, fisioterapeuta, assistente social, psicólogo clínico, nutricionista e farmacêutico	Avaliar a utilidade clínica de um sistema avançado de serviços de e-saúde no atendimento domiciliar integrado para pacientes que sofrem principalmente de DPOC	N = 18 Grupos intervenção vs. controle ^a	Telessaúde Telemedicina	Chamada de vídeo	Redução das hospitalizações, dos atendimentos de emergência e da utilização de serviços de saúde Melhora do conhecimento sobre a doença, da autogestão e da percepção da qualidade de vida Os custos totais foram menores após o período do estudo
Finkelstein et al., EUA, 2006 ⁽¹⁴⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro	Identificar e documentar os benefícios de um aplicativo de telemedicina em comparação com o atendimento padrão para pacientes restritos ao domicílio que recebem serviços de saúde domiciliar após hospitalização aguda por uma condição de longo prazo	N = 53 Grupos intervenção (n = 35) vs. controle (n = 18)	Telemedicina Teleatendimento domiciliar Telecomunicação	Telemetria/ Envio de dados Chamada de vídeo	Redução dos custos para prestação de cuidados de saúde no domicílio

Continua...▶

Quadro 2. Visão geral dos estudos selecionados. Revisão de escopo, 2022. (Continuação...)

Autor, país, ano	Desenho do estudo	Profissionais responsáveis pela prestação de telessaúde	Objetivo do estudo	Tamanho da amostra	Conceito	Estratégia	Resultados
Vitacca et al., Itália, 2006 ⁽¹⁵⁾	Estudo observacional	Enfermeiro, médico	Testar a viabilidade da telemedicina fora do uso hospitalar	N = 45	Telemonitoramento Teleassistência Teleconsulta	Telemetria/ Envio de dados	Viabilidade do monitoramento domiciliar
Trappenburg et al., Países Baixos, 2008 ⁽¹⁶⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro respiratório, clínico geral, pneumologista	Determinar os efeitos de um dispositivo de telemonitoramento domiciliar, o <i>Health Buddy</i> , no consumo de saúde e na QVRS em pacientes com DPOC moderada a grave	N = 115 Grupos intervenção (n = 59) vs. controle (n = 56)	Telemedicina Telemonitoramento	Chamada telefônica Mensagem	Redução do número de exacerbações e hospitalizações
Cardozo & Steinberg, EUA, 2010 ⁽¹⁷⁾	Estudo observacional	Enfermeiro, fisioterapeuta, ocupacional, assistente social e nutricionista	Avaliar se a telemedicina gerenciada caso a caso como sistema de prestação de cuidados é prática e aceita por pacientes idosos e pode levar à redução de custos para o sistema de saúde, menores taxas de atendimento de emergência e de readmissão e melhora dos desfechos clínicos	N = 851	Telessaúde Telemedicina	Telemetria/ Envio de dados	Redução das rehospitalizações e dos atendimentos de emergência Melhora do conhecimento sobre a doença e da qualidade de vida
Sorknaes et al., Dinamarca, 2011 ⁽¹⁸⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro respiratório	Investigar o efeito das consultas de telemedicina/videoconsultas entre enfermeiros respiratórios no hospital e pacientes com DPOC exacerbada após a alta hospitalar nas readmissões precoces	N = 100 Grupos intervenção (n = 50) vs. controle (n = 50)	Teleatendimento Teledomicílio Telemedicina Telemonitoramento Teleconsultas	Chamada de vídeo Chamada telefônica Telemetria/ Envio de dados	Redução das hospitalizações e da mediana de tempo de internação
Dinesen et al., Dinamarca, 2012 ⁽¹⁹⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro e clínico geral	Testar se o monitoramento domiciliar preventivo de pacientes com DPOC reduziria as taxas de admissão hospitalar e os custos de hospitalização	N = 105 Grupos intervenção (n = 57) vs. controle (n = 48)	Telessaúde Teleterapia	Telemetria/ Envio de dados Chamada de vídeo	Redução das admissões durante o período de acompanhamento de 10 meses
Sorknaes et al., Dinamarca, 2013 ⁽²⁰⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro	Investigar o efeito das teleconsultas diárias em tempo real	N = 100 Grupos intervenção (n = 50) vs. controle (n = 50)	Telemedicina Teleconsulta	Telemetria/ Envio de dados Chamada de vídeo	Nenhuma diferença significativa nas rehospitalizações e na taxa de mortalidade

Continua...▶

Quadro 2. Visão geral dos estudos selecionados. Revisão de escopo, 2022. (Continuação...)

Autor, país, ano	Desenho do estudo	Profissionais responsáveis pela prestação de teleconsulta	Objetivo do estudo	Tamanho da amostra	Conceito	Estratégia	Resultados
Bentley et al., Inglaterra, 2014 ⁽²¹⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro especialista, fisioterapeuta especialista e agente comunitária	Relatar os resultados de um ensaio piloto controlado randomizado de cuidados de teleconsulta em um serviço comunitário de alta assistida de pacientes com DPOC	N = 63 Grupos intervenção (n = 32) vs. controle (n = 31)	Telessaúde Telemonitoramento	Telemetria/ Envio de dados	Redução da proporção de hospitalizações e melhora da qualidade de vida
Segrelles Calvo et al., Espanha, 2014 ⁽²²⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro, pneumologista	Avaliar a eficácia e efetividade de um programa de teleconsulta domiciliar para pacientes com DPOC com obstrução grave do fluxo aéreo, medindo o número de atendimentos de emergência, o número de hospitalizações, o tempo de internação e a mortalidade	N = 60 Grupos intervenção (n = 30) vs. controle (n = 30)	Telessaúde Telemonitoramento	Chamada telefônica Telemetria/ Envio de dados	Redução do número de atendimentos de emergência, número de hospitalizações, tempo de internação, necessidade de ventilação não invasiva e número de dias até a primeira exacerbação com necessidade de hospitalização
Gottlieb et al., Dinamarca, 2014 ⁽²³⁾	Estudo observacional	Enfermeiro, pneumologista	Avaliar a viabilidade de uma solução de atendimento de teleconsulta oferecida em conexão com a alta de uma enfermagem de pneumologia de um hospital universitário	N = 72	Teleatendimento Telessaúde Telemedicina Atendimento de telessaúde	Chamada de vídeo	Nenhuma diferença significativa nas rehospitalizações
Saleh et al., Noruega, 2014 ⁽²⁴⁾	Estudo observacional	Enfermeiro respiratório especialista	Avaliar o impacto das videoconsultas de telemedicina na duração das readmissões em 6 e 12 meses de acompanhamento após as videoconsultas de telemedicina	N = 99	Telemedicina Telemonitoramento Tele/videoconsulta	Chamada de vídeo	Redução do número de pacientes readmitidos por exacerbações da DPOC
Davis et al., EUA, 2015 ⁽²⁵⁾	Estudo observacional	Enfermeiro	Determinar a viabilidade de um programa de cuidados de transição integrando tecnologia de saúde móvel e visitas domiciliares para pacientes carentes com DPOC e insuficiência cardíaca crônica e avaliar os resultados preliminares do programa relacionados à utilização de cuidados agudos	N = 149	Telemonitoramento	Chamada telefônica Resposta de voz interativa Telemetria/ Envio de dados	Redução das rehospitalizações
Dyrvig et al., Dinamarca, 2015 ⁽²⁶⁾	Estudo observacional	Enfermeiro	Investigar a efetividade de uma intervenção de telemedicina em pacientes com DPOC durante, antes e depois de um ECR, ajustando para idade e sexo	N = 11.303	Telemedicina	Chamada de vídeo	Aumento do risco de re-hospitalizações Redução do risco de morte

Continua...▶

Quadro 2. Visão geral dos estudos selecionados. Revisão de escopo, 2022. (Continuação...)

Autor, país, ano	Desenho do estudo	Profissionais responsáveis pela prestação de telessaúde	Objetivo do estudo	Tamanho da amostra	Conceito	Estratégia	Resultados
Mierdel & Owen, Canadá, 2015 ⁽²⁷⁾	Estudo observacional	N/R	Avaliar os dados pré- e pós-inclusão e pós-alta capturados pelo <i>host</i> de teleatendimento domiciliar do <i>William Osler Health System</i>	N = 466	Teleatendimento domiciliar	Chamada telefônica Telemetria/ Envio de dados	Redução do uso da emergência, das hospitalizações e do tempo médio de internação
Rosenbek Minet et al., Dinamarca, 2015 ⁽²⁸⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro, fisioterapeuta	Avaliar a viabilidade de um programa domiciliar individualizado de treinamento e aconselhamento por videoconferência para pacientes com DPOC grave após hospitalização, incluindo avaliação de segurança, desfechos clínicos, percepções dos pacientes, aspectos organizacionais e aspectos econômicos	N = 50 Grupos intervenção vs. controle ^a	Telemedicina Telereabilitação	Chamada de vídeo	Melhora na continuidade do programa de reabilitação
Chatwin et al., Inglaterra, 2016 ⁽²⁹⁾	Ensaio clínico	Equipe do estudo	Avaliar o impacto do telemonitoramento domiciliar na utilização de serviços de saúde e na qualidade de vida em pacientes com doença pulmonar crônica grave	N = 175 Grupos intervenção (n = 114) vs. controle (n = 61)	Teleatendimento Telessaúde Telemonitoramento Teleassistência	Chamada telefônica Telemetria/ Envio de dados	Nenhuma diferença na mediana do número de dias até a primeira internação Aumento da taxa de admissão hospitalar e das visitas domiciliares Melhora na taxa de depressão Nenhuma melhora na qualidade de vida
Cordova et al., EUA, 2016 ⁽³⁰⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro, pneumologistas	Investigar se o relato diário de sintomas baseado em telemedicina mais terapia médica ideal diminui as hospitalizações e a mortalidade relacionada à DPOC, bem como a frequência e a gravidade dos sintomas de exacerbação aguda da DPOC, em pacientes de alto risco	N = 67 Grupos intervenção (n = 34) vs. controle (n = 33)	Telemedicina Teleatendimento domiciliar Teleassistência Telemonitoramento	Chamada telefônica	Melhora no pico de fluxo diário e nas pontuações de dispneia Nenhuma diferença nas taxas de hospitalização e de mortalidade
Fitzsimmons et al., Canadá/Reino Unido, 2016 ⁽³¹⁾	Estudo qualitativo	Enfermeiro, médico	Explorar qualitativamente as experiências de pacientes com DPOC que receberam uma intervenção de telessaúde ou de enfermagem especializada após a alta hospitalar de internação por exacerbação da DPOC	N = 29	Telessaúde	Chamada telefônica Telemetria/ Envio de dados	Redução de visitas domiciliares por médicos

Continua...▶

Quadro 2. Visão geral dos estudos selecionados. Revisão de escopo, 2022. (Continuação...)

Autor, país, ano	Desenho do estudo	Profissionais responsáveis pela prestação de tele-saúde	Objetivo do estudo	Tamanho da amostra	Conceito	Estratégia	Resultados
Ho et al., Taiwan, 2016 ⁽³²⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro, pneumologistas	Investigar a efetividade do telemonitoramento na melhora dos desfechos de pacientes com DPOC	N = 106 Grupos intervenção (n = 53) vs. controle (n = 53)	Telessaúde Telemonitoramento	Chamada telefônica Telemetria/ Envio de dados	Aumento do tempo até a primeira rehospitalização por exacerbação da DPOC Redução do número de readmissões e atendimentos de emergência por todas as causas
Ritchie et al., EUA, 2016 ⁽³³⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro	Avaliar o impacto de um programa de apoio à transição de cuidados, suportado por tecnologia, nas hospitalizações, dias fora da comunidade e mortalidade	N = 478 Grupos intervenção vs. controle ^a	e-coach Telessaúde Telemonitoramento	Chamada telefônica Resposta de voz interativa Telemetria/ Envio de dados	Nenhuma diferença nas rehospitalizações Redução do tempo de internação hospitalar
Vianello et al., Itália, 2016 ⁽³⁴⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro, pneumologista e clínico geral	Investigar os benefícios de um sistema de telemonitoramento no manejo de exacerbações agudas em pacientes com DPOC em estágio avançado para melhorar sua QVRS e reduzir a utilização de serviços de saúde	N = 334 Grupos intervenção (n = 230) vs. controle (n = 104)	Telessaúde Telemonitoramento	Chamada telefônica Telemetria/ Envio de dados	Nenhuma diferença significativa nas hospitalizações Redução da taxa de readmissão por exacerbações agudas da DPOC ou por qualquer causa Nenhuma diferença significativa na ansiedade e na depressão Nenhuma diferença significativa na QVRS
Crooks et al., Reino Unido, 2017 ⁽³⁵⁾	Estudo observacional	Equipe do estudo	Descrever um novo sistema de monitoramento utilizado para registrar a tosse de forma contínua por até 45 dias durante a convalescença de DPOC agudamente exacerbada	N = 16	Telemonitoramento	Telemetria/ Envio de dados	Melhora na identificação precoce de exacerbações

[Continua...](#)

Quadro 2. Visão geral dos estudos selecionados. Revisão de escopo, 2022. (Continuação...)

Autor, país, ano	Desenho do estudo	Profissionais responsáveis pela prestação de telessaúde	Objetivo do estudo	Tamanho da amostra	Conceito	Estratégia	Resultados
Kargiannakis et al., Reino Unido, 2017 ⁽³⁶⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro, médico	Realizar a primeira análise de dados do sistema para determinar se o monitoramento de telessaúde pode identificar uma exacerbação da DPOC, dando aos médicos a oportunidade de intervir com tratamento oportuno e evitar a readmissão	N = 23	Telessaúde	Chamada telefônica Telemetria/ Envio de dados	Nenhuma redução significativa das rehospitalizações
Scalvini et al., Itália, 2018 ⁽³⁷⁾	Estudo observacional	Orientado por enfermeiro e médico	Descrever uma experiência pessoal no Centro de Telessaúde e Telecuidado na prestação de continuidade de cuidados a pacientes com doença crônica	N = 1.635	Teleatendimento Telessaúde Telemedicina Telemonitoramento Gestão de e-saúde	Chamada de vídeo Chamada telefônica Telemetria/ Envio de dados	Redução da taxa de rehospitalização e dos custos Melhora da qualidade de vida e da satisfação do paciente com o serviço
Barken et al., Noruega, 2018 ⁽³⁸⁾	Estudo qualitativo	Enfermeiro	Descrever as experiências vivenciadas de qualidade de vida em um grupo de pacientes com DPOC incluídos em uma intervenção telemédica após hospitalização por exacerbação da doença	N = 10	Telessaúde Telemedicina Telemonitoramento	Chamada de vídeo Chamada telefônica Telemetria/ Envio de dados	Maior acessibilidade aos serviços de saúde e melhora da qualidade de vida
Fors et al., Suécia, 2018 ⁽³⁹⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro	Avaliar os efeitos do apoio centrado na pessoa via telefone em dois grupos de pacientes com doenças crônicas: DPOC e/ou insuficiência cardíaca	N = 221 Grupos intervenção (n = 103) vs. controle (n = 118)	Telessaúde	Chamada telefônica	Nenhuma diferença significativa na pontuação composta que incluía autoeficácia geral, rehospitalização e morte
Soriano et al., Espanha, 2018 ⁽⁴⁰⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro	Esclarecer o impacto da telessaúde nos desfechos e custos em um período de 12 meses e em uma grande amostra de pacientes com DPOC	N = 169 Grupos intervenção (n = 87) vs. controle (n = 82)	Telessaúde Telemonitoramento	Chamada telefônica Telemetria/ Envio de dados	Nenhuma diferença significativa nos atendimentos de emergência ou hospitalizações relacionados à DPOC
Walker et al., Espanha, Reino Unido, Eslovênia, Estônia e Suécia, 2018 ⁽⁴¹⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro	Avaliar a eficácia do monitoramento domiciliar da mecânica pulmonar pela técnica de oscilação forçada e parâmetros cardíacos em pacientes mais velhos com DPOC e comorbidades	N = 312 Grupos intervenção vs. controle ^a	Telemonitoramento	Chamada telefônica Telemetria/ Envio de dados	Nenhuma diferença significativa na qualidade de vida e na taxa de hospitalização Menos rehospitalizações

Continua...▶

Quadro 2. Visão geral dos estudos selecionados. Revisão de escopo, 2022. (Continuação...)

Autor, país, ano	Desenho do estudo	Profissionais responsáveis pela prestação de tele-saúde	Objetivo do estudo	Tamanho da amostra	Conceito	Estratégia	Resultados
Bohingamu Mudiyansele et al., Austrália, 2018 ⁽⁴²⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro, médico	Avaliar o impacto do monitoramento de tele-saúde domiciliar nos desfechos de saúde, qualidade de vida e custos ao longo de 12 meses em pacientes com diabetes e/ou DPOC identificados como de alto risco para rehospitalização	N = 171	Telessaúde	Mensagem	Nenhuma diferença significativa no número de rehospitalizações
				Grupos intervenção (n = 86) vs. controle (n = 85)	Telemonitoramento	Chamada de vídeo	Redução do tempo de internação
						Chamada telefônica	Melhora da ansiedade, da depressão e da instrução em saúde
Lyth et al., Suécia, 2019 ⁽⁴³⁾	Estudo observacional	Enfermeiro, médico	Investigar os efeitos da intervenção nos custos de saúde, número de hospitalizações e outros cuidados necessários em pacientes com DPOC e insuficiência cardíaca	N = 94 Pacientes com DPOC (n = 36) e pacientes com insuficiência cardíaca (n = 58)	Telessaúde	Mensagem	Melhora da qualidade de vida sem custos adicionais
					Telemonitoramento	Telemetria/Envio de dados	Redução dos custos de hospitalização, mas os custos totais de cuidados de saúde não foram significativamente diferentes dos custos esperados
Arcilla et al., EUA, 2019 ⁽⁴⁴⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro	Provar que a implementação de intervenções de cuidados de transição em pacientes de alto risco com DPOC, insuficiência cardíaca ou diabetes mellitus após a alta hospitalar pode reduzir o número de readmissões	N = 102 Grupos intervenção vs. controle ^a	Telessaúde	Chamada telefônica	Redução do número de hospitalizações e das taxas de rehospitalização em 30 dias
						Resposta de voz interativa	
						Telemetria/Envio de dados	
Bentley et al., Reino Unido, 2020 ⁽⁴⁵⁾	Estudo de viabilidade randomizado	Fisioterapeuta	Determinar a viabilidade e aceitabilidade da intervenção SMART-DPOC para a autogestão da atividade física e explorar a viabilidade da realização de um ECR futuro para investigar sua efetividade	N = 63 Grupos intervenção (n = 31) vs. controle (n = 31)	mHealth	Telemetria/Envio de dados	Viabilidade do monitoramento domiciliar
							(a mHealth mostra-se promissora para auxiliar pessoas com DPOC na autogestão dos seus níveis de atividade física)

Continua...▶

Quadro 2. Visão geral dos estudos selecionados. Revisão de escopo, 2022. (Continuação...)

Autor, país, ano	Desenho do estudo	Profissionais responsáveis pela prestação de telessaúde	Objetivo do estudo	Tamanho da amostra	Conceito	Estratégia	Resultados
Wang et al., China, 2020 ⁽⁴⁶⁾	Ensaio clínico	Enfermeiro	Investigar os efeitos de um aplicativo de saúde móvel para <i>smartphone</i> para apoio de programas de autogestão na qualidade de vida, no comportamento de autogestão, na prática de exercícios e no comportamento para parar de fumar de pacientes com DPOC	N = 78 Grupos intervenção (n = 39) vs. controle (n = 39)	Telessaúde	Telemetria (Aplicativo para <i>smartphone</i>)	Melhora da qualidade de vida e do comportamento de autogestão
Leonard et al., EUA, 2020 ⁽⁴⁷⁾	Estudo observacional	Fisioterapeuta respiratório, pneumologista	Investigar o efeito da ventilação não invasiva domiciliar mais implementação de um <i>call center</i> após hospitalização por exacerbações agudas	N = 20	Telemedicina	Chamada telefônica	Nenhuma redução significativa das rehospitalizações Diferença estatisticamente significativa para adesão à ventilação não invasiva
Marcos et al., Espanha, 2020 ⁽⁴⁸⁾	Estudo observacional	Pneumologista, enfermeiro	Demonstrar se um sistema de telemonitoramento após a admissão hospitalar por exacerbação da DPOC pode ter um efeito favorável nas readmissões e mortalidade em 1 ano em um cenário do mundo real	N = 843 Grupos intervenção (n = 351) vs. controle (n = 495)	Telessaúde Telemedicina Telemonitoramento Teleconsulta	Chamada de vídeo Telemetria/ Envio de dados	Redução da mortalidade e readmissões após 12 meses
Kooij et al., Países Baixos, 2021 ⁽⁴⁹⁾	Estudo de viabilidade	Enfermeiro respiratório, pneumologista	Avaliar os efeitos de um aplicativo de saúde móvel e autogestão na prática clínica para pacientes com DPOC que receberam alta recentemente	N = 39	<i>mHealth</i>	Chamada de vídeo Telemetria/ Envio de dados	O conhecimento e o enfrentamento aumentaram significativamente ao longo do tempo Nenhuma mudança significativa no reconhecimento e manejo dos sintomas ou na adesão ao tratamento A taxa de readmissão mostrou que 13% (5/39) dos pacientes foram readmitidos dentro de 30 dias

N/R: não relatado(a); ECR: ensaio clínico controlado randomizado; SMART-DPOC: *Self-Management supported by Assistive, Rehabilitative, and Telehealth technologies-DPOC*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; e *mHealth*: *mobile health* (saúde móvel). ^aNúmeros não mencionados pelos autores.

por meio do manejo do tratamento, aconselhamento, motivação e prevenção de exacerbações. Os principais conceitos-chave relacionados às consultas remotas de pacientes com DPOC após a alta concentraram-se na prestação de cuidados domiciliares remotos integrados, com ou sem a utilização de dispositivos de telemetria (Figura 2).

Profissionais responsáveis pela prestação de cuidados remotos

Os profissionais mais envolvidos na prestação de telessaúde foram os enfermeiros (em 35 estudos), isoladamente ou em conjunto com equipes multidisciplinares (Quadro 2).

Aplicativos remotos e frequência da prestação de cuidados remotos

A maioria dos estudos que descreveram o monitoramento remoto de pacientes com DPOC após a alta hospitalar por exacerbação da DPOC utilizou múltiplas estratégias, diferentes frequências e diferentes aplicativos. Essas estratégias foram organizadas em quatro grupos: chamadas telefônicas, chamadas de vídeo, telemetria (isoladamente ou associada à resposta de voz interativa) e mensagens de texto (Figura 2). No estudo de Wang et al.,⁽⁴⁶⁾ o paciente, sempre que necessário, utilizou um aplicativo instalado no *smartphone* (Quadro 2).

Efetividade dos cuidados remotos

O desfecho investigado em 27 artigos foi readmissões hospitalares. Destes, 18 mostraram redução do número de rehospitalizações,^(12,13,16,17,18,19,21,22,24,25,27,32,34,37,43,44,48,49) embora nenhuma diferença significativa no número de rehospitalizações tenha sido encontrada nos 13 estudos que utilizaram estratégias de telessaúde/telemedicina.^(20,23,24,29,30,33,34,36,39,40,41,42,47) A qualidade de vida foi um desfecho investigado em 13 estudos, 9 dos quais mostraram resultados favoráveis com a utilização de telessaúde/telemedicina.^(12,13,17,21,37,38,39,42,46) Além disso, foi apontado que fatores associados à instrução em saúde afetam positivamente a saúde de pacientes com DPOC.^(13,17,42) A viabilidade do monitoramento domiciliar para autogestão foi relatada em 2 estudos (Quadro 2).^(15,45)

DISCUSSÃO

Os principais achados desta revisão de escopo foram os seguintes: i) a grande maioria das estratégias demonstrou um efeito positivo na melhora dos cuidados de saúde e qualidade de vida dos pacientes após hospitalização por DPOC; ii) o cuidado remoto envolveu uma extensa variedade de práticas de serviços de saúde para diferentes fins, como troca de informações, tratamento e prevenção de exacerbações; iii) a maioria dos estudos utilizou duas ou mais estratégias, sendo as mais comuns as ligações telefônicas e dispositivos com ou sem telemetria; e iv) um número substancial de termos descreveu a utilização do cuidado remoto, sendo que os termos mais comuns foram telessaúde, telemonitoramento e telemedicina.

Observou-se que a telessaúde/telemedicina foi efetiva para detecção precoce e intervenção proativa em pacientes em domicílio após uma exacerbação aguda da DPOC. Parece provável que a adoção da telessaúde/telemedicina na prática clínica diária possa melhorar substancialmente o cuidado de pacientes crônicos.⁽¹³⁾ A telessaúde/telemedicina é um tipo de intervenção remota que envolve a prestação de cuidados por meio de diversas modalidades de comunicação, visando conectar pacientes a um profissional de saúde e trocar informações para apoiar programas de autogestão, o que tem se mostrado efetivo na melhora da qualidade de vida relacionada à saúde e do comportamento de autogestão de pacientes com DPOC.⁽⁴⁶⁾ Para pacientes com DPOC, a utilização de telessaúde/telemedicina pode oferecer uma oportunidade de melhorar o manejo da doença e o acesso a programas de reabilitação pulmonar.^(2,8,12,17,26,45)

Para melhorar a efetividade do telemonitoramento na DPOC, os parâmetros precisam ser bem definidos, facilmente disponíveis e associados à sintomatologia da DPOC.⁽⁴⁰⁾ Portanto, é essencial identificar os públicos-alvo em que a telessaúde é aceita e identificar intervenções viáveis.⁽⁵⁰⁾ A definição dos parâmetros, bem como a identificação do público-alvo e o conhecimento sobre esse público, levam à satisfação do paciente e do médico e, consequentemente, à efetividade das estratégias de telemonitoramento propostas.^(8,40)

É importante destacar que o telemonitoramento pode ser realizado e analisado com ou sem telemetria. Um sistema de telemetria permite o monitoramento de parâmetros fisiológicos com o uso de sistemas de dispositivos vestíveis inteligentes para monitorar a saúde. Um sistema de dispositivo vestível inteligente pode incluir uma ampla variedade de dispositivos vestíveis ou implantáveis, como sensores, atuadores, tecidos inteligentes, fontes de alimentação e redes de comunicação sem fio.⁽⁵¹⁾

Os dados transmitidos pelos aparelhos eram, em geral, medidas fisiológicas (sinais vitais, SpO₂, parâmetros de função pulmonar, temperatura e peso) e sintomas relatados, como falta de ar; aspecto, quantidade e cor do escarro; sibilância; e tosse. Nesse sentido, a telemedicina tem o potencial de melhorar a detecção da real deterioração do estado clínico.⁽⁴⁴⁾

Entre os termos identificados para se referir ao cuidado remoto, telessaúde foi utilizado para tecnologias eletrônicas que transmitem ou recebem dados.⁽⁵²⁾ A telemedicina pode ser efetiva para detectar o agravamento do quadro clínico e reduzir a morbimortalidade e os custos de saúde associados às exacerbações.⁽⁵³⁻⁵⁵⁾

Telessaúde é um termo utilizado de forma intercambiável com telemedicina. A telemedicina utiliza redes de e-saúde para prestar serviços de saúde e educação em saúde à distância.⁽⁵⁶⁾ O termo e-saúde refere-se a uma plataforma eletrônica de autogestão projetada para apoiar os pacientes a melhorar a autogestão de exacerbações em estágio inicial.⁽⁴⁷⁾

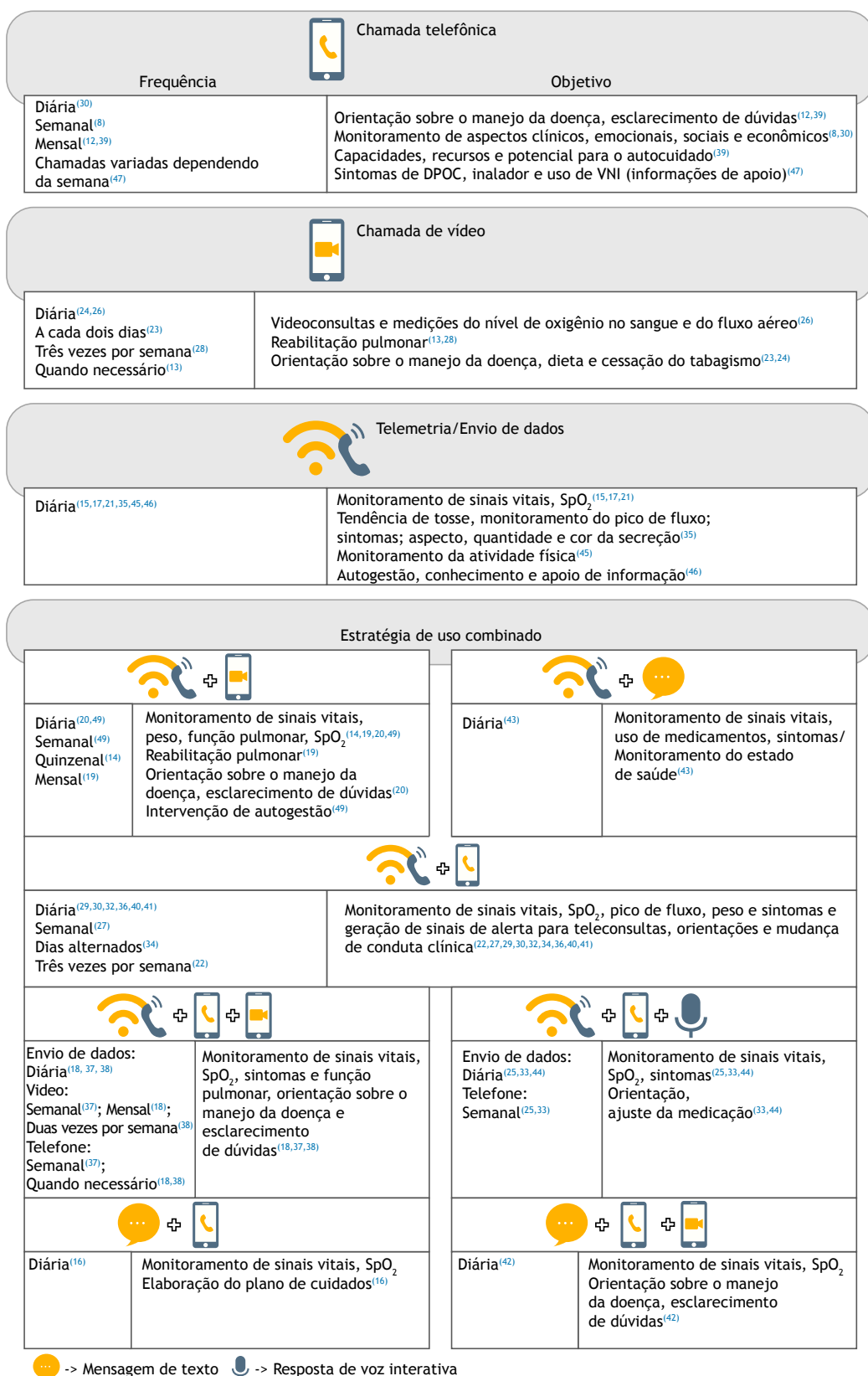


Figura 2. Estratégias de telemonitoramento identificadas nos estudos incluídos, de acordo com as tecnologias utilizadas, frequência e objetivos das intervenções. VNI: ventilação não invasiva.

A tele-educação utiliza plataformas eletrônicas para fornecer informações e serviços relacionados ao manejo das condições do paciente.⁽⁵²⁾ A intervenção educacional por meio da telessaúde/telemedicina é caracterizada por intervenções para alcançar um estilo de vida saudável por meio da prática de atividades físicas, uso correto de medicamentos, cessação do tabagismo e controle emocional, bem como para melhorar a autogestão do paciente.^(6,14,25,26,28,34) A telessaúde/telemedicina mostrou efeitos positivos em pacientes com DPOC após hospitalização por exacerbação, desempenhando um papel central na autogestão. Os benefícios intangíveis do programa incluem a melhora da qualidade de vida e das taxas de hospitalização.⁽⁴⁴⁾ Esses resultados positivos reforçam a importância da orientação e da utilização de materiais e métodos educativos para subsidiar a intervenção por telefone. A teleconsulta pode ser utilizada para alterar ou ajustar a terapia farmacológica, encaminhar o paciente a um serviço de emergência ou até mesmo identificar a necessidade de uma consulta domiciliar presencial.⁽⁵⁰⁾

A teleconsulta, em que o atendimento é feito por videoconferência e *webcams* que conectam o profissional de saúde ao paciente, permite avaliar, diagnosticar ou tratar os pacientes remotamente, além de monitorar os exercícios e a capacidade funcional na reabilitação pulmonar.⁽⁵²⁾ As consultas de telemedicina são combinadas dia a dia entre o paciente e o enfermeiro de telemedicina. O enfermeiro pode aconselhar o paciente a consultar um clínico geral ou a entrar em contato com um enfermeiro de cuidados domiciliares.⁽¹⁸⁾ A consulta de telemedicina com enfermeiro parece prevenir a readmissão precoce e está associada à alta satisfação do paciente e do enfermeiro.⁽¹⁸⁾

A telerreabilitação por teleconsulta tem grande potencial para reduzir a utilização de serviços de saúde, combinando treinamento físico domiciliar, monitoramento remoto, educação em saúde e promoção

da autogestão.⁽⁵¹⁾ Os programas de telerreabilitação parecem ser tão efetivos quanto às sessões presenciais, o que estimula sua utilização, pois podem resolver a necessidade de aumentar o acesso aos cuidados de saúde.⁽⁵³⁾ O estudo de Rosenbek Minet et al.⁽²⁸⁾ mostrou que o treinamento supervisionado domiciliar e o aconselhamento por videoconferência são seguros e viáveis e que a telemedicina pode ajudar a garantir um acesso mais equitativo ao treinamento supervisionado em pacientes com DPOC grave.

Esta revisão também destaca os programas de transição de cuidados com utilização de tecnologias móveis de saúde para garantia da coordenação segura e continuidade dos cuidados para pacientes com diferentes necessidades de saúde.^(22,34) A transição de cuidados é um dos pilares para a integração dos sistemas de saúde, reduzindo as hospitalizações, readmissões e custos dos serviços de saúde, e melhora a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares.⁽⁵⁷⁾ Ainda, intervenções capazes de detectar e intervir precocemente nos sinais de exacerbação podem minimizar a necessidade de hospitalizações de emergência.⁽⁵²⁾ A combinação de várias estratégias apresenta melhores resultados. Além disso, a integração de chamadas telefônicas interativas pode resultar em maiores taxas de adesão aos planos de cuidados entre pacientes com exacerbação.⁽⁵⁴⁾ Intervenções de telessaúde/telemedicina devem considerar fatores individuais que afetam a usabilidade, a aceitabilidade e a eficácia da intervenção.⁽⁴⁵⁾

As limitações da presente revisão estão relacionadas aos idiomas em que os estudos foram publicados, pois limitamos a pesquisa àqueles publicados em inglês, português ou espanhol. Além disso, o fato de todos os estudos incluídos terem sido realizados em países desenvolvidos pode não refletir a realidade de países menos desenvolvidos.

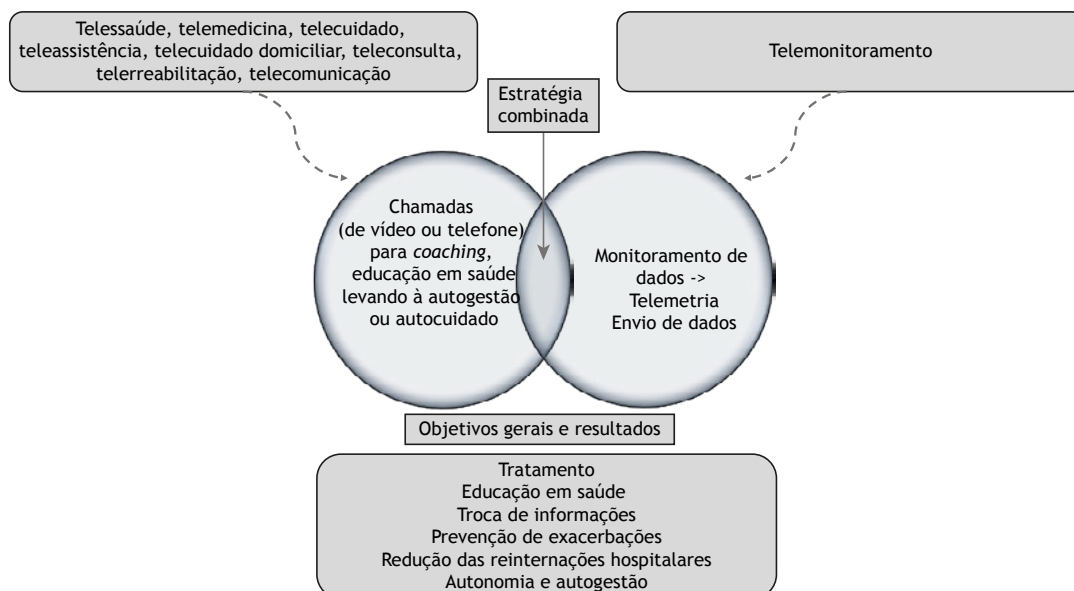


Figura 3. Mapeamento da telessaúde.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As estratégias de telessaúde/telemedicina buscam acompanhar e incentivar os pacientes com DPOC a autogerenciar a doença por meio da identificação de sinais e sintomas que podem levar a uma exacerbação.

Esta revisão demonstrou que há um crescente corpo de evidências mostrando que a telessaúde/telemedicina e o telemonitoramento podem ser uma estratégia interessante para beneficiar pacientes com DPOC após a alta hospitalar por exacerbação, por meio da melhora da qualidade de vida e da redução das rehospitalizações, admissões em serviços de emergência, tempo de internação hospitalar e custos de cuidados de saúde.

Os termos para descrever a telessaúde/telemedicina foram variados e, por vezes, específicos para diferentes situações. Os objetivos, a frequência de utilização e as estratégias adotadas também foram variados. Apesar

das diferenças, a grande maioria dos estudos mostrou que a telessaúde/telemedicina foi benéfica com relação a readmissões, qualidade de vida, instrução em saúde e custos. O escopo deste estudo está resumido na Figura 3.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

LCR, EGR, LCP, RAG, GMR, AFC, TBC, LPSM, VMA e KLS: concepção do estudo, desenho do protocolo e gestão das referências. LCR, EGR, LCP, LPSM, VMA e KLS: redação do manuscrito. TBF, LPSM, VMA e KLS: revisão crítica do conteúdo intelectual do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2020 Apr 4]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2020 report. [Adobe Acrobat document, 141p.] Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_VMVV.pdf
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; [cited 2020 Apr 4]. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd>
- Viniol C, Vogelmeier CF. Exacerbations of COPD. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147):170103. <https://doi.org/10.1183/16000617.0103-2017>
- Ding H, Fatehi F, Maiorana A, Bashir N, Hu W, Edwards I. Digital health for COPD care: the current state of play. *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 17):S2210-S2220. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.10.17>
- Blakey JD, Bender BG, Dima AL, Weinman J, Safioti G, Costello RW. Digital technologies and adherence in respiratory diseases: the road ahead. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1801147. <https://doi.org/10.1183/13993003.01147-2018>
- World Health Organization. Telemedicine: opportunities and developments in Member States: report on the second global survey on eHealth. Global Observatory for eHealth series. Geneva: WHO; 2010. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44497/9789241564144_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Barbosa MT, Sousa CS, Morais-Almeida M, Simões MJ, Mendes P. Telemedicine in COPD: An Overview by Topics. *COPD*. 2020;17(5):601-617. <https://doi.org/10.1080/15412555.2020.1815182>
- Vitacca M, Montini A, Comini L. How will telemedicine change clinical practice in chronic obstructive pulmonary disease?. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753465818754778. [10.1177/1753465818754778](https://doi.org/10.1177/1753465818754778)
- Peters MD, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):141-146. [10.1097/XEB.0000000000000050](https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000050)
- Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil H. Chapter 11: Scoping reviews. In: Aromataris E, Munn Z, editors. *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. JBI: JBI; 2020. Available from: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/4687342/Chapter+11%3A+Scoping+reviews>
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
- Ratner D, Louria D, Sheffet A, Fain R, Curran J, Saed N, et al. Wealth from Health: an incentive program for disease and population management: a 12-year project. *Lippincott Case Manag*. 2001;6(5):184-204. [10.1097/00129234-200109000-00002](https://doi.org/10.1097/00129234-200109000-00002)
- Vontetsianos T, Giovanna P, Katsaras T, Rigopoulou A, Mpimpa G, Giaboudakis P, et al. Telemedicine-assisted home support for patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: preliminary results after nine-month follow-up. *J Telemed Telecuidado*. 2005;11 Suppl 1:86-88. [10.1258/1357633054461697](https://doi.org/10.1258/1357633054461697)
- Finkelstein SM, Speedie SM, Potthoff S. Home telehealth improves clinical outcomes at lower cost for home healthcare. *Telemed J E Health*. 2006;12(2):128-136. [10.1089/tmj.2006.12.128](https://doi.org/10.1089/tmj.2006.12.128)
- Vitacca M, Assoni G, Pizzocaro P, Guerra A, Marchina L, Scalvini S, et al. A pilot study of nurse-led, home monitoring for patients with chronic respiratory failure and with mechanical ventilation assistance. *J Telemed Telecuidado*. 2006;12(7):337-342. [10.1258/135763306778682404](https://doi.org/10.1258/135763306778682404)
- Trappenburg JC, Niesink A, de Weert-van Oene GH, van der Zeijden H, van Snippenburg R, Peters A, et al. Effects of telemonitoring in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Telemed J E Health*. 2008;14(2):138-146. [10.1089/tmj.2007.0037](https://doi.org/10.1089/tmj.2007.0037)
- Cardozo L, Steinberg J. Telemedicine for recently discharged older patients. *Telemed J E Health*. 2010;16(1):49-55. [10.1089/tmj.2009.0058](https://doi.org/10.1089/tmj.2009.0058)
- Sorknaes AD, Madsen H, Hallas J, Jest P, Hansen-Nord M. Nurse tele-consultations with discharged COPD patients reduce early readmissions—an interventional study. *Clin Respir J*. 2011;5(1):26-34. [10.1111/j.1752-699X.2010.00187.x](https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2010.00187.x)
- Dinesen B, Haesum LK, Soerensen N, Nielsen C, Grann O, Hejlesen O, et al. Using preventive home monitoring to reduce hospital admission rates and reduce costs: a case study of telehealth among chronic obstructive pulmonary disease patients [published correction appears in *J Telemed Telecuidado*. 2018 Jan;24(1):3]. *J Telemed Telecuidado*. 2012;18(4):221-225. [10.1258/jtt.2012.110704](https://doi.org/10.1258/jtt.2012.110704)
- Sorknaes AD, Bech M, Madsen H, Titlestad IL, Hounsgaard L, Hansen-Nord M, et al. The effect of real-time teleconsultations between hospital-based nurses and patients with severe COPD discharged after an exacerbation. *J Telemed Telecuidado*. 2013;19(8):466-474. [10.1177/1357633X13512067](https://doi.org/10.1177/1357633X13512067)
- Bentley CL, Mountain GA, Thompson J, Fitzsimmons DA, Lowrie K, Parker SG, et al. A pilot randomised controlled trial of a Telehealth intervention in patients with chronic obstructive pulmonary disease: challenges of clinician-led data collection. *Trials*. 2014;15:313. [10.1186/1745-6215-15-313](https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-313)
- Segrelles Calvo G, Gómez-Suárez C, Soriano JB, Zamora E, González-Gamarrá A, González-Béjar M, et al. A home telehealth program for patients with severe COPD: the PROMETE study. *Respir Med*. 2014;108(3):453-462. [10.1016/j.rmed.2013.12.003](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.12.003)
- Gottlieb M, Marsaa K, Andreassen H, Strømstad G, Godtfredsen N. Feasibility of a Telecuidado solution for patients admitted with COPD exacerbation: screening data from a pulmonary ward in a university hospital. *Eur Clin Respir J*. 2014;1:10.3402/ecrj.v1.24193. <https://doi.org/10.3402/ecrj.v1.24193>

24. Saleh S, Larsen JP, Bergsaker-Aspøy J, Grundt H. Re-admissions to hospital and patient satisfaction among patients with chronic obstructive pulmonary disease after telemedicine video consultation - a retrospective pilot study. *Multidiscip Respir Med.* 2014;9(1):6. 10.1186/2049-6958-9-6
25. Davis C, Bender M, Smith T, Broad J. Feasibility and Acute Care Utilization Outcomes of a Post-Acute Transitional Telemonitoring Program for Underserved Chronic Disease Patients. *Telemed J E Health.* 2015;21(9):705-713. 10.1089/tmj.2014.0181
26. Dyrvig AK, Gerke O, Kidholm K, Vondeling H. A cohort study following up on a randomised controlled trial of a telemedicine application in COPD patients. *J Telemed Telecuidado.* 2015;21(7):377-384. 10.1177/1357633X15572202
27. Mierdel S, Owen K. Telehomecare Reduces ER Use and Hospitalizations at William Osler Health System. *Stud Health Technol Inform.* 2015;209:102-108. <https://doi.org/10.3233/978-1-61499-505-0-102>
28. Rosenbek Minet L, Hansen LW, Pedersen CD, Titlestad IL, Christensen JK, Kidholm K, et al. Early telemedicine training and counselling after hospitalization in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2015;15:3. 10.1186/s12911-014-0124-4
29. Chatwin M, Hawkins G, Panicchia L, Woods A, Hanak A, Lucas R, et al. Randomised crossover trial of telemonitoring in chronic respiratory patients (TeleCRAFT trial). *Thorax.* 2016;71(4):305-311. 10.1136/thoraxjnl-2015-207045
30. Cordova FC, Ciccolella D, Grabianowski C, Gaughan J, Brennan K, Goldstein F, et al. A Telemedicine-Based Intervention Reduces the Frequency and Severity of COPD Exacerbation Symptoms: A Randomized, Controlled Trial. *Telemed J E Health.* 2016;22(2):114-122. 10.1089/tmj.2015.0035
31. Fitzsimmons DA, Thompson J, Bentley CL, Mountain GA. Comparison of patient perceptions of Telehealth-supported and specialist nursing interventions for early stage COPD: a qualitative study. *BMC Health Serv Res.* 2016;16(1):420. <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1623-z>
32. Ho TW, Huang CT, Chiu HC, Ruan SY, Tsai YJ, Yu CJ, et al. Effectiveness of Telemonitoring in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Taiwan-A Randomized Controlled Trial. *Sci Rep.* 2016;6:23797. 10.1038/srep23797
33. Ritchie CS, Houston TK, Richman JS, Sobko HJ, Berner ES, Taylor BB, et al. The E-Coach technology-assisted care transition system: a pragmatic randomized trial. *Transl Behav Med.* 2016;6(3):428-437. 10.1007/s13142-016-0422-8
34. Vianello A, Fusello M, Gubian L, Rinaldo C, Dario C, Concas A, et al. Home telemonitoring for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):157. 10.1186/s12890-016-0321-2
35. Crooks MG, den Brinker A, Hayman Y, Williamson JD, Innes A, Wright CE, et al. Continuous Cough Monitoring Using Ambient Sound Recording During Convalescence from a COPD Exacerbation. *Lung.* 2017;195(3):289-294. 10.1007/s00408-017-9996-2
36. Kargiannakis M, Fitzsimmons DA, Bentley CL, Mountain GA. Does Telehealth Monitoring Identify Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Reduce Hospitalisations? An Analysis of System Data. *JMIR Med Inform.* 2017;5(1):e8. 10.2196/medinform.6359
37. Scalvini S, Bernocchi P, Zanelli E, Comini L, Vitacca M; Maugeri Centre for Telehealth and Telecuidado (MCTT). Maugeri Centre for Telehealth and Telecuidado: A real-life integrated experience in chronic patients. *J Telemed Telecuidado.* 2018;24(7):500-507. 10.1177/1357633X17710827
38. Barken TL, Thygesen E, Söderhamn U. Unlocking the limitations: Living with chronic obstructive pulmonary disease and receiving care through telemedicine-A phenomenological study. *J Clin Nurs.* 2018;27(1-2):132-142. 10.1111/jocn.13857
39. Fors A, Blanck E, Ali L, Ekberg-Jansson A, Fu M, Lindström Kjellberg I, et al. Effects of a person-centred telephone-support in patients with chronic obstructive pulmonary disease and/or chronic heart failure - A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2018;13(8):e0203031. 10.1371/journal.pone.0203031
40. Soriano JB, García-Río F, Vázquez-Espinosa E, Conforto JI, Hernandez-Sanz A, López-Yepes L, et al. A multicentre, randomized controlled trial of telehealth for the management of COPD. *Respir Med.* 2018;144:74-81. 10.1016/j.rmed.2018.10.008
41. Walker PP, Pompilio PP, Zanaboni P, Bergmo TS, Prikk K, Malinovsky A, et al. elemonitoring in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (CHROMED). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):620-628. 10.1164/rccm.201712-2404OC
42. Bohingamu Mudiyansele S, Stevens J, Watts JJ, Toscano J, Kotowicz MA, Steinfeld CL, et al. Personalised telehealth intervention for chronic disease management: A pilot randomised controlled trial. *J Telemed Telecuidado.* 2019;25(6):343-352. 10.1177/1357633X18775850
43. Lyth J, Lind L, Persson HL, Wörén AB. Can a telemonitoring system lead to decreased hospitalization in elderly patients?. *J Telemed Telecuidado.* 2021;27(1):46-53. 10.1177/1357633X19858178
44. Arcilla D, Levin D, Sperber M. Transitioning Patients to Independence. *Home Healthc Now.* 2019;37(3):158-164. 10.1097/HHH.0000000000000741
45. Bentley CL, Powell L, Potter S, Parker J, Mountain GA, Bartlett YK, et al. The Use of a Smartphone App and an Activity Tracker to Promote Physical Activity in the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized Controlled Feasibility Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8(6):e16203. 10.2196/16203
46. Wang L, Guo Y, Wang M, Zhao Y. A mobile health application to support self-management in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Clin Rehabil.* 2021;35(1):90-101. 10.1177/0269215520946931
47. Leonard R, Forte M, Mehta D, Mujahid H, Stansbury R. The impact of a telemedicine intervention on home non-invasive ventilation in a rural population with advanced COPD. *Clin Respir J.* 2021;15(7):728-734. 10.1111/crj.13354
48. Marcos PJ, Represas Represas C, Ramos C, Cimadevila Álvarez B, Fernández Villar A, Fraga Liste A, et al. Impact of a Home Telehealth Program After a Hospitalized COPD Exacerbation: A Propensity Score Analysis. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(6):474-481. 10.1016/j.arbres.2020.05.030
49. Kooij L, Vos PJE, Dijkstra A, van Harten WH. Effectiveness of a Mobile Health and Self-Management App for High-Risk Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Daily Clinical Practice: Mixed Methods Evaluation Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2021;9(2):e21977. 10.2196/21977
50. Sood S, Mbarika V, Jugoo S, Dookhy R, Doorn CR, Prakash N, et al. What is telemedicine? A collection of 104 peer-reviewed perspectives and theoretical underpinnings. *Telemed J E Health.* 2007;13(5):573-590. 10.1089/tmj.2006.0073
51. Chan M, Estève D, Fourniols JY, Escriva C, Campo E. Smart wearable systems: current status and future challenges. *Artif Intell Med.* 2012;56(3):137-156. 10.1016/j.artmed.2012.09.003
52. Selzler AM, Wald J, Sedeno M, Jourdain T, Janaudis-Ferreira T, Goldstein R, et al. Telehealth pulmonary rehabilitation: A review of the literature and an example of a nationwide initiative to improve the accessibility of pulmonary rehabilitation. *Chron Respir Dis.* 2018;15(1):41-47. 10.1177/1479972317724570
53. Ambrosino N, Vagheggini G, Mazzoleni S, Vitacca M. Telemedicine in chronic obstructive pulmonary disease. *Breathe (Sheff).* 2016;12(4):350-356. 10.1183/20734735.014616
54. Al Rajeh A, Steiner MC, Aldabayan Y, Aldahair A, Pickett E, Quaderi S, et al. Use, utility and methods of telehealth for patients with COPD in England and Wales: a healthcare provider survey. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6(1):e000345. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2018-000345>
55. Farias R, Sedeno M, Beaudeau D, Drouin I, Ouellet I, Joubert A, et al. Innovating the treatment of COPD exacerbations: a phone interactive telesystem to increase COPD Action Plan adherence. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6(1):e000379. 10.1136/bmjresp-2018-000379
56. Talboom-Kamp EPWA, Holstege MS, Chavannes NH, Kasteleyn MJ. Effects of use of an eHealth platform e-Vita for COPD patients on disease specific quality of life domains. *Respir Res.* 2019;20(1):146. 10.1186/s12931-019-1110-2
57. Zanaboni P, Dinesen B, Hjalmarson A, Hoas H, Holland AE, Oliveira CC, et al. Long-term integrated telerehabilitation of COPD Patients: a multicentre randomised controlled trial (iTrain). *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):126. 10.1186/s12890-016-0288-z



Tendências da mortalidade por tuberculose em crianças e adolescentes no Brasil, 1996-2020: análise de pontos de inflexão

Tyele Goulart Peres¹, Yasmin Marques Castro², Mariana Lima Corrêa³,
Leonardo Ramos Emmendorfer⁴, Linjie Zhang⁵

AO EDITOR,

A tuberculose ainda é uma das doenças infecciosas mais mortais em todo o mundo. Estima-se que, em 2020, 1,5 milhões de pessoas em todo o mundo tenham morrido em decorrência da tuberculose; 16% eram crianças ou adolescentes (< 15 anos de idade).⁽¹⁾ Embora o risco de infecção e morte por tuberculose seja alto em crianças, a tuberculose infantil tem sido negligenciada por pesquisadores e formuladores de políticas há décadas. Essa negligência pode ser explicada pela dificuldade em diagnosticar a tuberculose em crianças; pelo baixo risco de transmissão da tuberculose infantil; pela fé equivocada na vacina BCG e pelo velho ditado de que a melhor forma de prevenir a tuberculose infantil é tratar a tuberculose em adultos.⁽²⁾ Para atingir a meta da *End TB Strategy* (Estratégia para Acabar com a TB) da OMS de reduzir em 95% a mortalidade por tuberculose até 2035, é preciso dar maior prioridade a crianças e adolescentes, especialmente àqueles nos 30 países com a maior carga de tuberculose (entre os quais está o Brasil). Embora haja muitos relatos de mortalidade nacional e global por tuberculose na população geral,⁽³⁻⁵⁾ há dados limitados a respeito da mortalidade por tuberculose na população pediátrica.⁽⁶⁾ Portanto, realizamos uma análise de pontos de inflexão para identificar as tendências temporais da mortalidade por tuberculose em crianças e adolescentes no Brasil no período de 1996-2020.

Usamos um banco de dados de acesso aberto (o banco de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde) para coletar dados a respeito do número de óbitos decorrentes da tuberculose, além de dados sobre estimativas populacionais de crianças e adolescentes na faixa etária de 0 a 19 anos entre janeiro de 1996 e dezembro de 2020. A tuberculose foi classificada pelos seguintes códigos da CID-10: A15: tuberculose respiratória, confirmada bacteriológica ou histologicamente; A16: tuberculose respiratória, não confirmada nem bacteriológica nem histologicamente; A17: tuberculose do sistema nervoso; A18: tuberculose de outros órgãos; A19: tuberculose miliar. Calculamos a taxa de mortalidade por tuberculose por 100.000 habitantes. Usamos a análise de regressão por pontos de inflexão (*Joinpoint Software*, versão 4.9.0.0; *National Cancer Institute, Information Management Services, Inc.*, Calverton, MD, EUA) para estimar a variação percentual

anual (VPA) das taxas de mortalidade entre pontos de alteração da tendência, a VPA média (VPAM) durante o período de estudo e os IC95%. Quando não há pontos de inflexão (isto é, sem alteração da tendência), a VPA é constante e igual à VPAM; caso contrário, todo o período é segmentado pelos pontos com alterações da tendência (tendência crescente, tendência decrescente ou sem alteração da tendência). Nesse caso, a VPAM é calculada como média ponderada da VPA estimada em cada segmento usando os comprimentos dos segmentos como pesos.⁽⁷⁾

Durante o período de estudo, 3.072 crianças e adolescentes morreram em decorrência da tuberculose. Destes, 2.047 (66,6%) tinham tuberculose respiratória (A15, n = 228; A16, n = 1.819), 517 (16,8%) tinham tuberculose do sistema nervoso, 129 (4,2%) tinham tuberculose de outros órgãos, e 379 (12,4%) tinham tuberculose miliar. Aproximadamente 47% das 3.072 crianças e adolescentes que morreram durante o período de estudo eram do sexo feminino, e 76% não eram brancos. Além disso, 892 (29%) estavam na faixa etária de 0 a 4 anos, 276 (9%) estavam na faixa etária de 5 a 9 anos, e 1.904 (62%) estavam na faixa etária de 10 a 19 anos. A taxa global de mortalidade por tuberculose (por 100.000 habitantes) diminuiu de 0,32 em 1996 para 0,17 em 2020, e o número absoluto de óbitos diminuiu de 212 para 101 no mesmo período. As taxas de mortalidade por tuberculose (por 100.000 habitantes) em 1996/2020 foram de 0,48/0,16, 0,15/0,05 e 0,33/0,22 em crianças/adolescentes na faixa etária de 0 a 4 anos, na faixa etária de 5 a 9 anos e na faixa etária de 10 a 19 anos, respectivamente.

A VPAM (IC95%) da taxa de mortalidade por tuberculose durante o período de estudo foi de -2,8% (-4,6 a -1,0), -4,2% (-7,3 a -0,9), -3,3% (-5,3 a -1,3) e -1,4% (-3,3 a 0,5) na amostra total, na faixa etária de 0 a 4 anos, na faixa etária de 5 a 9 anos e na faixa etária de 10 a 19 anos, respectivamente (Tabela 1). A análise dos pontos de inflexão identificou três tendências da mortalidade por tuberculose na amostra total: o período de 1996-2005, com uma tendência decrescente maior (VPA: -7,9%; IC95%: -10,0 a -5,7), o período de 2005-2017, com uma tendência decrescente menor (VPA: -2,3%; IC95%: -4,0 a -0,6) e o período de 2017-2020, com uma tendência crescente não significativa (VPA: 11,8%; IC95%: -1,5 a 26,9). Na faixa etária de 0 a 4 anos, a análise dos pontos

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande (RS) Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande (RS) Brasil.

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

4. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Computação, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria (RS) Brasil.

5. Unidade de Pneumologia Pediátrica, Programas de Pós-Graduação em Saúde Pública e em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande (RS) Brasil.

Tabela 1. Tendências da mortalidade por tuberculose (por 100.000 habitantes) em crianças e adolescentes no Brasil, 1996-2020.

Faixa etária	VPAM (IC95%)	p	Seção de pontos de inflexão	VPA (IC95%)	p
Amostra total	-2,8% (-4,6 a -1,0)	0,003	1996-2005	-7,9% (-10,0 a -5,7)	< 0,001
			2005-2017	-2,3% (-4,0 a -0,6)	0,01
			2017-2020	11,8% (-1,5 a 26,9)	0,08
0 a 4 anos	-4,2% (-7,3 a -0,9)	0,01	1996-2015	-8,5% (-10,3 a -6,7)	< 0,001
			2015-2020	14,4% (-1,7 a 33,1)	0,07
5 a 9 anos	-3,3% (-5,3 a -1,3)	0,002	N/A	-	-
10 a 19 anos	-1,4% (-3,3 a 0,5)	0,14	1996-2016	-3,4% (-4,4 a -2,5)	< 0,001
			2016-2020	9,3% (-2,2 a 22,0)	0,11

VPAM: variação percentual anual média; e VPA: variação percentual anual.

de inflexão identificou uma tendência decrescente no período de 1996-2015 (VPA: -8,5%; IC95%: -10,3 a -6,7) e uma tendência crescente não significativa no período de 2015-2020 (VPA: 14,4%; IC95%: -1,7 a 33,1). Na faixa etária de 10 a 19 anos, a análise dos pontos de inflexão identificou uma ligeira tendência decrescente no período de 1996-2016 (VPA: -3,4%; IC95%: -4,4 a -2,5) e uma tendência crescente não significativa no período de 2016-2020 (VPA: 9,3%; IC95%: -2,2 a 22,0).

De modo geral, a taxa de mortalidade por tuberculose em crianças e adolescentes no Brasil diminuiu nas duas últimas décadas, com VPAM de -2,8%. A taxa global de mortalidade por tuberculose e o número absoluto de óbitos nessas faixas etárias são relativamente baixos. No entanto, pelo menos três achados deste estudo merecem atenção. Em primeiro lugar, a tendência crescente não significativa da mortalidade por tuberculose com VPA de 11,8% no período de 2017-2022 ressalta a necessidade de confirmar essa tendência por meio de vigilância nacional contínua dos óbitos decorrentes da tuberculose entre crianças e adolescentes no Brasil. Em segundo lugar, 76% do total de óbitos decorrentes da tuberculose foram observados em indivíduos que não eram brancos; essa taxa é muito superior a 56%, que é a proporção de indivíduos não brancos na população de crianças e adolescentes na faixa etária de 0 a 19 anos. É possível que a taxa de mortalidade por tuberculose desproporcionalmente alta entre crianças e adolescentes não brancos reflita as desigualdades socioeconômicas observadas no Brasil e que dão origem a diferenças quanto à exposição e vulnerabilidade à infecção e doença, bem como ao acesso ao diagnóstico e tratamento imediatos. Em terceiro lugar, crianças/adolescentes na faixa etária de 10 a 19 anos corresponderam a 62% do total de óbitos decorrentes da tuberculose; essa taxa é superior à proporção de crianças/adolescentes nessa faixa etária na população pediátrica (isto é, 52%). Além disso, a taxa de mortalidade por tuberculose nessa faixa etária não diminuiu significativamente ao longo

do período de estudo, com tendência crescente não significativa e VPA de 9,3% no período de 2015-2020. O período entre a adolescência e o início da idade adulta é cada vez mais reconhecido como um período-chave para a doença tuberculosa e desfechos adversos.⁽⁸⁾ É possível que a taxa de mortalidade por tuberculose mais alta entre adolescentes esteja relacionada com baixa adesão ao tratamento, altas taxas de perda de seguimento e aumento de comorbidades como coinfeção tuberculose/HIV, diabetes e uso arriscado de substâncias.⁽⁹⁾ A tuberculose é relatada como causa básica em menos de 1% dos óbitos decorrentes de coinfeção tuberculose/HIV,⁽¹⁰⁾ o que pode resultar em subestimação dos óbitos por tuberculose.

Não obstante o notável progresso na redução de casos de tuberculose e óbitos decorrentes da doença nas últimas décadas, o Brasil permanece entre os 30 países do mundo com a maior carga de tuberculose. Este estudo ressalta a necessidade de estabelecer uma estratégia nacional específica e eficaz para o controle da tuberculose infantil no Brasil, com prioridade à equidade racial na assistência à saúde e atenção especial aos pacientes adolescentes.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

TGP: concepção e desenho do estudo; coleta, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito. YMC: concepção e desenho do estudo; coleta e interpretação dos dados; revisão do manuscrito. MLC: interpretação dos dados e revisão do manuscrito. LRE: análise e interpretação dos dados; revisão do manuscrito. LZ: coordenação do projeto de pesquisa; concepção e desenho do estudo; interpretação dos dados; revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito enviado e concordam em ser responsáveis por todos os aspectos do trabalho.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2022 [cited 2022 Aug 8]. Global Tuberculosis Report 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240037021>

2. Starke JR. Childhood tuberculosis: ending the neglect. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(5):373-374. PMID: 12019911
3. GBD Tuberculosis Collaborators. Global, regional, and national burden of tuberculosis, 1990-2016: results from the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2016 Study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(12):1329-1349. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30625-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30625-X)
4. Souza CDF, Paiva JPS, Silva LF, Leal TC, Magalhães MAFM. Trends in tuberculosis mortality in Brazil (1990-2015): joinpoint analysis. *J Bras Pneumol.* 2019;45(2):e20180393. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180393>
5. Dhamnetiya D, Patel P, Jha RP, Shri N, Singh M, Bhattacharyya K. Trends in incidence and mortality of tuberculosis in India over past three decades: a joinpoint and age-period-cohort analysis. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):375. <http://doi.org/10.1186/s12890-021-01740-y>
6. Plata-Casas L, González-Támara L, Cala-Vitery F. Tuberculosis Mortality in Children under Fifteen Years of Age: Epidemiological Situation in Colombia, 2010-2018. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7(7):117. <http://doi.org/10.3390/tropicalmed7070117>
7. Dragomirescu I, Llorca J, Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T. A join point regression analysis of trends in mortality due to osteoporosis in Spain. *Sci Rep.* 2019;9(1):4264. <http://doi.org/10.1038/s41598-019-40806-0>
8. Snow KJ, Sismanidis C, Denholm J, Sawyer SM, Graham SM. The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate. *Eur Respir J.* 2018;51(2):1702352. <http://doi.org/10.1183/13993003.02352-2017>
9. Snow KJ, Cruz AT, Seddon JA, Ferrand RA, Chiang SS, Hughes JA, et al. Adolescent tuberculosis [published correction appears in *Lancet Child Adolesc Health.* 2019 Nov 27;:]. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(1):68-79. [http://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30337-2](http://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30337-2)
10. Lima MD, Martins-Melo FR, Heukelbach J, Alencar CH, Boigny RN, Ramos AN Júnior. Mortality related to tuberculosis-HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011: epidemiological patterns and time trends. *Cad Saude Publica.* 2016;32(10):e00026715. <http://doi.org/10.1590/0102-311X00026715>



Uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19: atualização de revisão sistemática “viva” e meta-análise

Diane R Batista¹, Idevaldo Floriano², Antonio Silvinato³, Hélio A Bacha⁴, Alexandre Naime Barbosa⁵, Suzana E Tanni⁶, Wanderley M Bernardo⁶

AO EDITOR,

Esta é uma atualização de uma revisão sistemática “viva” e meta-análise realizada por Batista et al.⁽¹⁾ Realizamos uma busca de artigos publicados no período entre janeiro de 2020 e dezembro de 2022. Recuperamos 431 artigos, mas apenas 14 permaneceram. Desses 14 estudos, nove já haviam sido avaliados.⁽¹⁾ Portanto, cinco estudos foram incluídos na presente atualização. Dos cinco estudos, dois incluíram pacientes adultos hospitalizados (um ensaio clínico randomizado (ECR) aberto com 186 pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada e um ECR aberto com 159 pacientes admitidos na UTI) e três eram ECR com pacientes ambulatoriais com COVID-19 (um ECR duplo-cego e dois ECR abertos). Em virtude da heterogeneidade das intervenções, três ECR com pacientes ambulatoriais com COVID-19 não foram incluídos na presente atualização. Ramacciotti et al.⁽²⁾ investigaram a anticoagulação prolongada pós-alta para pacientes com COVID-19. Para a análise de pacientes hospitalizados com COVID-19, oito ECR⁽³⁻¹⁰⁾ foram incluídos na presente atualização, num total de 2.695 pacientes no grupo dose terapêutica (anticoagulação plena) e 2.553 no grupo tratamento padrão. Não houve redução significativa da taxa de mortalidade em 30 dias em pacientes com COVID-19 moderada a grave (diferença de risco (DR): -0,00; IC95%: -0,03 a 0,02; p = 0,77; I² = 60%); a qualidade das evidências foi muito baixa. Quando os pacientes com COVID-19 moderada^(3,4,6,7,9) ou grave^(5,10) foram analisados separadamente, não houve diferença significativa entre anticoagulação plena e tratamento padrão naqueles com COVID-19 moderada (DR: -0,01; IC95%: -0,05 a 0,03; p = 0,77; I² = 76%); a qualidade das evidências foi muito baixa. Dois estudos avaliaram pacientes com COVID-19 grave^(5,10) sem diferença significativa entre os dois grupos quanto à taxa de mortalidade (DR: 0,01; IC95%: -0,04 a 0,06; p = 0,66; I² = 0%); a qualidade das evidências foi muito baixa.

Eventos trombóticos foram avaliados em sete estudos,^(3,5-10) num total de 2.621 pacientes no grupo dose terapêutica e 2.511 no grupo tratamento padrão. Houve uma redução significativa (de 3%) nos eventos trombóticos em 30 dias no grupo dose terapêutica em comparação com o grupo tratamento padrão (DR: -0,03; IC95%: -0,05 a -0,01; p = 0,009; I² = 73 %); o número necessário para tratar (NNT) foi = 33, e a qualidade das evidências foi baixa. Esse resultado permaneceu significativo quando

a gravidade da COVID-19 foi avaliada. Em pacientes com COVID-19 moderada, três estudos^(6,7,9) demonstraram uma redução de 2% na DR (IC95%: -0,04 a -0,00; p = 0,06; I² = 55%); o NNT foi = 50, e a qualidade das evidências foi baixa. Em pacientes com COVID-19 grave, dois estudos^(5,10) demonstraram uma redução significativa (de 3%) nos eventos trombóticos após 30 dias (IC95%: -0,06 a -0,01; p = 0,02; I² = 33%); o NNT foi = 33, e a qualidade das evidências foi moderada.

A ocorrência de sangramento maior em 30 dias foi relatada em sete estudos,^(3,5-10) num total de 5.132 pacientes. Não houve diferença significativa entre os pacientes que receberam coagulação plena e aqueles que receberam tratamento padrão quanto à ocorrência de sangramento maior (DR: 0,01; IC95%: -0,01 a 0,03; p = 0,2; I² = 61%); a qualidade das evidências foi muito baixa. A análise dos pacientes com COVID-19 moderada mostrou que não houve diferença significativa entre os dois grupos (DR: 0,01; IC95%: -0,01 a 0,03; p = 0,45; I² = 71%); a qualidade das evidências foi muito baixa. Em pacientes com COVID-19 grave, três ECR^(5,8,10) mostraram que não houve diferenças significativas entre os dois grupos quanto à ocorrência de sangramento maior (DR: 0,01; IC95%: -0,02 a 0,05; p = 0,46; I² = 51%); a qualidade das evidências foi muito baixa.

Um total de 1.023 pacientes ambulatoriais com COVID-19 foram analisados em três ECR,⁽¹¹⁻¹³⁾ num total de 506 pacientes ambulatoriais no grupo dose profilática e 517 no grupo tratamento padrão. Como se pode observar na Figura 1A, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à taxa de mortalidade em 30 dias (DR: 0,00; IC95%: -0,01 a 0,01; p = 0,61; I² = 0%); a qualidade das evidências foi muito baixa. Como se pode observar na Figura 1B, não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos eventos trombóticos (DR: 0,00; IC95%: -0,01 a 0,01; p = 0,51; I² = 0%); a qualidade das evidências foi moderada. Como se pode observar na Figura 1C, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à hospitalização por qualquer causa (DR: 0,00; IC95%: -0,02 a 0,03; p = 0,86; I² = 0%); a qualidade das evidências foi muito baixa. A ocorrência de sangramento maior foi avaliada em dois estudos,^(11,12) num total de 401 pacientes no grupo dose profilática e 403 no grupo tratamento padrão. Como se pode observar na Figura 1D, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à ocorrência de sangramento maior

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
2. Medicina Baseada em Evidências, Associação Médica Brasileira, São Paulo (SP) Brasil.
3. Medicina Baseada em Evidências, Cooperativa Baixa Mogiana, Mogi-Guaçu (SP) Brasil.
4. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.
5. Departamento de Infectologia - Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.
6. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

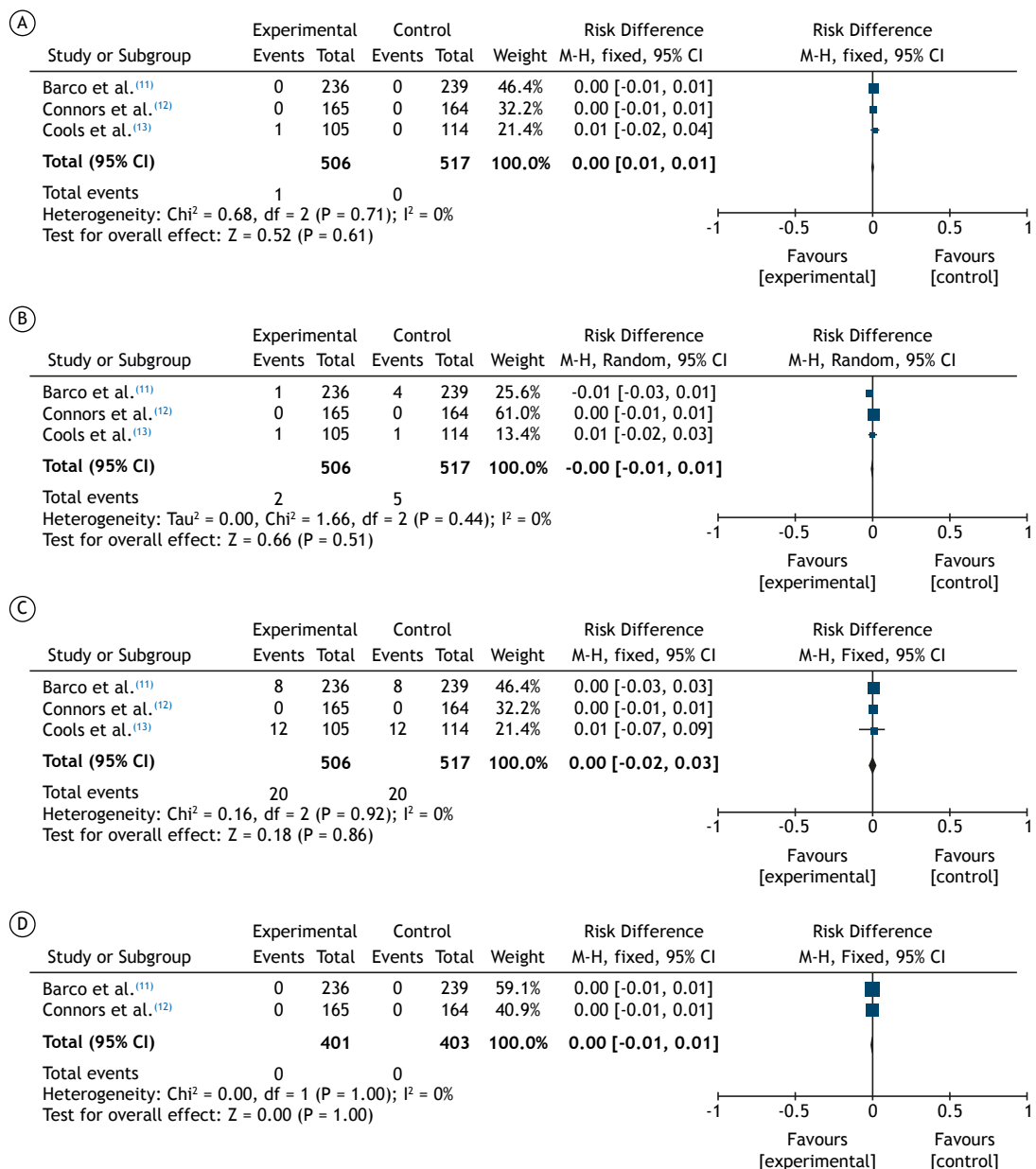


Figura 1. Gráfico de floresta de comparação: Anticoagulação profilática vs. tratamento padrão/placebo — ensaios clínicos randomizados, desfecho: A: mortalidade em 30 dias, B: tromboembolismo venoso em 30 dias, C: hospitalização por qualquer causa, D: sangramento maior em 30 dias. M-H: (método de) Mantel-Haenszel; e df: *degrees of freedom* (graus de liberdade).

(DR: 0,00; IC95%: -0,01 a 0,01; $p = 1,0$; $I^2 = 0\%$); a qualidade das evidências foi baixa.

Em conclusão, novas evidências provenientes de ECR com pacientes hospitalizados com COVID-19 mostram que a anticoagulação plena pode reduzir o risco de eventos trombóticos e com baixo risco de sangramento maior. No entanto, como são altamente heterogêneas e de baixa ou muito baixa qualidade, essas evidências não devem ser usadas para todos os pacientes hospitalizados com COVID-19. A respeito de pacientes ambulatoriais com COVID-19, nossos achados atuais são consistentes com nossos resultados

anteriores: não há evidências que apoiem o uso de anticoagulação profilática nessa população.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

SET, HAB, IF e WMB: concepção e desenho do estudo. WMB, SET, DRB e IF: coleta e interpretação dos dados; análise estatística. WMB, DRB e SET: redação do manuscrito. SET, HAB, AN, AS e WMB: revisão crítica do manuscrito e aprovação da versão final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Batista DR, Floriano I, Silvino A, Bacha HA, Barbosa AN, Tanni SE, et al. Use of anticoagulants in patients with COVID-19: a living systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2022;48(4):e20220041. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220041>
2. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2022;399(10319):50-59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02392-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02392-8)
3. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10291):2253-2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4)
4. Oliynyk O, Barg W, Slifirczyk A, Oliynyk Y, Dubrov S, Gurianov V, et al. Comparison of the Effect of Unfractionated Heparin and Enoxaparin Sodium at Different Doses on the Course of COVID-19-Associated Coagulopathy. *Life (Basel).* 2021;11(10):1032. <https://doi.org/10.3390/life11101032>
5. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators; Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):777-789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417>
6. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ.* 2021;375:n2400. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2400>
7. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators; Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):790-802. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911>
8. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA Intern Med.* 2022 Feb 1;182(2):239]. *JAMA Intern Med.* 2021;181(12):1612-1620. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6203>
9. Morici N, Podda G, Birocchi S, Bonacchini L, Merli M, Trezzi M, et al. Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. *Eur J Clin Invest.* 2022;52(5):e13735. <https://doi.org/10.1111/eci.13735>
10. Blondon M, Cereghetti S, Pugin J, Marti C, Darbellay Farhoumand P, Reny JL, et al. Therapeutic anticoagulation to prevent thrombosis, coagulopathy, and mortality in severe COVID-19: The Swiss COVID-HEP randomized clinical trial. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(4):e12712. <https://doi.org/10.1002/rth2.12712>
11. Barco S, Voci D, Held U, Sebastian T, Bingisser R, Colucci G, et al. Enoxaparin for primary thromboprophylaxis in symptomatic outpatients with COVID-19 (OVID): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(8):e585-e593. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00175-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00175-2)
12. Connors JM, Brooks MM, Sciruba FC, Krishnan JA, Bledsoe JR, Kindzelski A, et al. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(17):1703-1712. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.17272>
13. Cools F, Virdone S, Sawhney J, Lopes RD, Jacobson B, Arcelus JJ, et al. Thromboprophylactic low-molecular-weight heparin versus standard of care in unvaccinated, at-risk outpatients with COVID-19 (ETHIC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(8):e594-e604. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00173-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00173-9)



Pequenas amostras, grandes problemas: pneumonia lipoide simulando adenocarcinoma pulmonar

Felipe Marques da Costa¹, Milena Tenorio Cerezoli², Augusto Kreling Medeiros², Marcos Aurélio Fonseca Magalhães Filho³, Suellen Nastri Castro³

AO EDITOR,

O adenocarcinoma lepidótico é uma forma distinta de câncer de pulmão, cuja característica é a proliferação de células neoplásicas ao longo do revestimento alveolar, sem alterações na estrutura dos alvéolos. É uma variante do adenocarcinoma pulmonar, o tipo mais comum de câncer de pulmão, e geralmente tem um prognóstico melhor do que o de outras formas de câncer de pulmão, em virtude de seu crescimento lento e padrão de disseminação mais limitado.⁽¹⁾

A amostragem de pequenos fragmentos de tecido pulmonar (biópsia transbrônquica, por exemplo) ainda é uma ferramenta comumente usada para o diagnóstico de câncer de pulmão. As principais limitações são: 1) as amostras podem não ser representativas de toda a lesão; 2) artefatos de esmagamento que podem não fornecer tecido suficiente para um exame histopatológico abrangente, incluindo imuno-histoquímica e testes moleculares. Isso pode levar a conclusões diagnósticas errôneas e tratamentos desnecessários.^(2,3)

Uma mulher de 62 anos com diagnóstico recente de adenocarcinoma de pulmão — supostamente confirmado por meio de biópsia transtorácica no lobo superior direito, realizada em outra instituição — compareceu a nossa instituição para uma consulta oncológica para início de tratamento sistêmico. A paciente não apresentava sintomas respiratórios. Seu histórico médico incluía dor crônica decorrente de uma fratura vertebral em 2015 e constipação decorrente do uso de opioides, tratada por meio de laxantes de óleo mineral. Ela nunca havia fumado e não tinha histórico familiar de câncer de pulmão.

O exame físico revelou FR = 18 ciclos/min, FC = 80 bpm e SpO₂ = 93% em ar ambiente. A ausculta pulmonar revelou estertores crepitantes, predominantemente no hemitórax direito. Os exames de sangue de rotina foram normais. A paciente foi submetida a PET/TC, que revelou opacidades em vidro fosco com espessamento septal, formando o padrão de pavimentação em mosaico no pulmão direito. Essas opacidades eram discretas tanto no lobo médio como no inferior: apareciam predominantemente no lobo superior, onde coalesciam (Figura 1A). A TC realizada anteriormente não estava disponível. As opacidades apresentavam captação ligeiramente aumentada de 18F-FDG (valor padronizado de captação máximo: 3,0), e havia dois linfonodos hipermetabólicos de tamanho normal (linfonodo hilar direito e paratraqueal superior direito; valor padronizado de captação máximo: 3,9; Figura 1B).

Antes do início do tratamento oncológico, revisamos os espécimes da biópsia transtorácica e não encontramos

células neoplásicas. Diante desse achado, tomamos a decisão de realizar uma biópsia transtorácica guiada por TC no lobo superior direito. Os achados da biópsia sugeriam o diagnóstico de pneumonia lipoide, sem indícios de neoplasia ou infecção (Figura 1C).

Após a confirmação diagnóstica, o tratamento com óleo mineral foi interrompido e as opções de tratamento da dor sem opioides foram otimizadas. A paciente permaneceu sem sintomas respiratórios durante o período de acompanhamento. As opacidades em vidro fosco permaneceram, apresentando discreta redução após 9 meses. A TC de controle realizada 16 meses depois da PET/TC mostrou nova redução das opacidades em vidro fosco (Figura 1D).

A pneumonia lipoide é uma doença pulmonar rara caracterizada pelo acúmulo de material lipídico no parênquima pulmonar, decorrente de fonte exógena (aspiração de produtos com base em óleo) ou endógena (distúrbio do metabolismo lipídico). As manifestações clínicas podem variar, desde casos assintomáticos até casos com tosse, dispneia, dor torácica ou febre.^(4,5)

Na TC de tórax, a pneumonia lipoide pode se manifestar em forma de opacidades em vidro fosco, consolidações ou padrão de pavimentação em mosaico. O diagnóstico diferencial inclui câncer de pulmão, proteinose alveolar pulmonar, pneumonia intersticial aguda, pneumonia intersticial não específica, pneumonia em organização, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e hemorragia pulmonar.⁽⁶⁾ No caso aqui relatado, um achado de imagem interessante foi a presença de opacidades exclusivamente no pulmão direito, predominantemente no lobo superior, um achado atípico de pneumonia lipoide exógena. Posteriormente, a paciente revelou que havia sido submetida a cirurgia lombar e, desde então, só se deitava para dormir com o corpo voltado para o lado direito, explicando assim o mecanismo preferencial pelo qual ocorrera a aspiração de material lipídico. Outro achado de imagem interessante foi a persistência extraordinariamente longa de alterações parenquimatosas para casos de adenocarcinoma de pulmão.

Em pacientes com achados de TC de tórax que simulam diversas doenças pulmonares, inclusive câncer de pulmão, a biópsia pulmonar desempenha um papel fundamental no diagnóstico, e o tipo de biópsia deve ser escolhido com cuidado. As limitações do diagnóstico de câncer de pulmão a partir de pequenas amostras de tecido incluem o risco de erros de amostragem, que podem não capturar toda a heterogeneidade do tumor, e a possibilidade de que artefatos de esmagamento obscureçam características histológicas

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

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

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

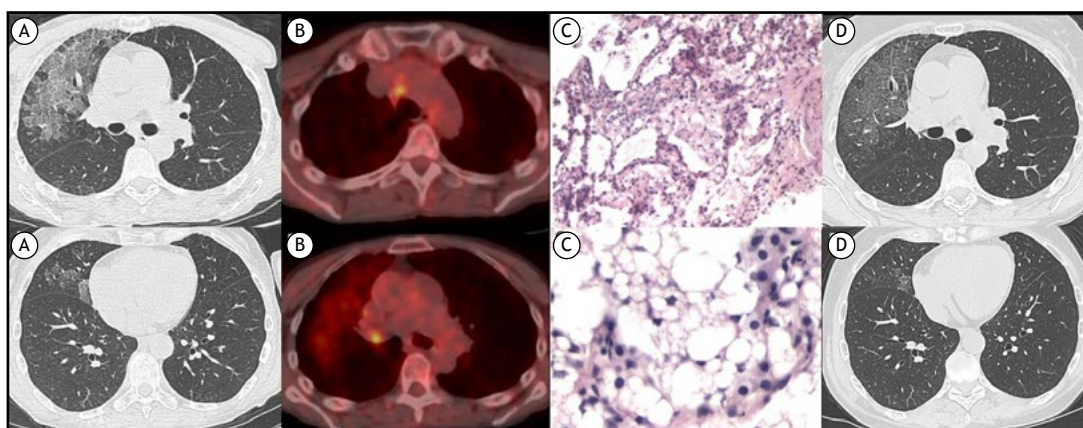


Figura 1. Em A, TC axial de tórax mostrando o padrão de pavimentação em mosaico no pulmão direito, predominantemente no lobo superior. Em B, imagens de fusão de PET/TC mostrando captação de 18-FDG nas opacidades pulmonares e em linfonodos. Em C, imagens histopatológicas do parênquima pulmonar: a imagem superior (H&E; aumento: 10×) mostra preenchimento alveolar e espessamento septal causados pelo acúmulo de macrófagos; a imagem inferior (H&E; aumento: 20×) mostra vacúolos de diversos tamanhos no citoplasma. Em D, TC axial de tórax de controle mostrando redução das opacidades em vidro fosco.

importantes. Além disso, pequenas amostras de tecido podem não ser suficientes para um exame histopatológico abrangente, imuno-histoquímica e testes moleculares, limitando assim a identificação de subtipos tumorais específicos ou características moleculares cruciais para o planejamento do tratamento personalizado.^(3,7,8)

A pneumonia lipóide e o adenocarcinoma lepidico apresentam algumas semelhanças quanto aos achados histopatológicos, tais como macrófagos carregados de lipídios nos espaços alveolares. No entanto, existem diferenças fundamentais. Em pacientes com adenocarcinoma lepidico, células epiteliais glandulares malignas revestem as paredes alveolares, mas a arquitetura alveolar é mantida, ao passo que em pacientes com pneumonia lipóide ocorre um processo de preenchimento alveolar acompanhado de acúmulo de material lipídico e resposta inflamatória crônica. Na imuno-histoquímica, o adenocarcinoma lepidico tipicamente expressa marcadores de diferenciação glandular, tais como citoqueratina 7, citoqueratina 20, fator de transcrição tireoidiano 1 e napsina A, que não estão presentes na pneumonia lipóide.^(4,9)

Uma alternativa para evitar amostras pequenas obtidas por meio de biópsia pulmonar transbrônquica, a criobiópsia é um método promissor que tem se mostrado útil no diagnóstico de tumores endobrônquicos e pulmonares

periféricos, com maior rendimento diagnóstico e qualidade das amostras coletadas para diagnóstico histopatológico e molecular de câncer de pulmão. Quando usada isoladamente ou em conjunto com a fluoroscopia ou a ultrassonografia endobrônquica radial, a criobiópsia pode melhorar a amostragem do tecido pulmonar,⁽¹⁰⁾ assemelhando-se à biópsia transtorácica ou mesmo à biópsia cirúrgica (biópsia aberta ou videotoracoscopia).

Biópsias maiores podem fornecer uma visão mais ampla e detalhada do tecido pulmonar, permitindo um diagnóstico diferencial mais preciso, especialmente nos casos em que o diagnóstico de câncer de pulmão parece não corresponder ao contexto clínico ou em que outros diagnósticos são mais prováveis.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

FMC, SNC e AKM: concepção, planejamento e desenho do estudo; coleta de dados. SNC, AKM, MAFMF e FMC: redação do manuscrito. FMC, MTC e MAFMF: revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Lambe G, Durand M, Buckley A, Nicholson S, McDermott R. Adenocarcinoma of the lung: from BAC to the future. *Insights Imaging*. 2020;11(1):69. <https://doi.org/10.1186/s13244-020-00875-6>
- Kage H, Kohsaka S, Shinozaki-Ushiku A, Hiraishi Y, Sato J, Nagayama K, et al. Small lung tumor biopsy samples are feasible for high quality targeted next generation sequencing. *Cancer Sci*. 2019;110(8):2652-2657. <https://doi.org/10.1111/cas.14112>
- Kim L, Tsao MS. Tumour tissue sampling for lung cancer management in the era of personalised therapy: what is good enough for molecular testing?. *Eur Respir J*. 2014;44(4):1011-1022. <https://doi.org/10.1183/09031936.00197013>
- Hadda V, Khilnani GC. Lipoid pneumonia: an overview. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(6):799-807. <https://doi.org/10.1586/ers.10.74>
- Chiang HC, Ibrahim A, Chong WH, Freed H, Fabian T, Saha B, et al. Lipoid Pneumonia. *Am J Med Sci*. 2022;363(5):452-455. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2022.01.019>
- Rossi SE, Erasmus JJ, Volpacchio M, Franquet T, Castiglioni T, McAdams HP. "Crazy-paving" pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics*. 2003;23(6):1509-1519. <https://doi.org/10.1148/rgr.236035101>
- McLean AEB, Barnes DJ, Troy LK. Diagnosing Lung Cancer: The Complexities of Obtaining a Tissue Diagnosis in the Era of Minimally Invasive and Personalised Medicine. *J Clin Med*. 2018;7(7):163. <https://doi.org/10.3390/jcm7070163>
- Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8661. <https://doi.org/10.3390/ijms22168661>
- Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(3):447-468. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.003>
- Simon M, Simon I, Tent PA, Todea DA, Haranguş A. Cryobiopsy in Lung Cancer Diagnosis-A Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(4):393. <https://doi.org/10.3390/medicina57040393>



Pneumonia organizativa de apresentação fulminante em doente com colite ulcerosa sob infliximab e mesalazina: um desafio etiológico!

Lídia Gomes¹, Maria Alcide Marques¹, Pedro Gonçalo Ferreira¹

AO EDITOR,

O atingimento pulmonar na doença inflamatória intestinal é incomum e geralmente surge associado à toxicidade induzida por fármacos ou como manifestação extra-intestinal (MEI) da doença de base.⁽¹⁾

Descrevemos o caso de um paciente com colite ulcerosa (CU) sob terapêutica imunossupressora que desenvolveu um quadro de doença pulmonar intersticial (DPI) fulminante com insuficiência respiratória hipoxêmica grave. Foi obtido o consentimento informado escrito do doente para publicação da informação clínica e imagens. Além disso, apresentamos a investigação clínica realizada.

Este caso remete para um homem caucasiano de 38 anos com CU diagnosticada dois anos antes e sob tratamento com mesalazina e infliximab há 17 e 5 meses, respectivamente. O doente era um ex-fumador de 20 unidades maço-ano, sem outras exposições relevantes ou doença respiratória crônica prévia, e foi admitido por queixas de dispneia de agravamento progressivo, febre e toracalgia pleurítica com perto de 3 semanas de evolução.

Ao exame objetivo, o doente encontrava-se polipneico, com SpO_2 de 90% em ar ambiente e sons respiratórios diminuídos nas bases pulmonares. Gasimetricamente apresentava uma insuficiência respiratória hipoxêmica ($PO_2/FiO_2 = 232$) e lactatos dentro da normalidade. O teste para SARS-CoV-2 foi negativo. Analiticamente apresentava uma proteína C reativa de 12,9 mg/dL (normal: < 0,5) com procalcitonina e contagem de leucócitos (incluindo eosinófilos) dentro dos valores normais. A radiografia de tórax mostrou opacidades alveolares bilaterais (Figura 1A). Dada a suspeita clínica inicial de pneumonia oportunística com evolução para SDRA, foi iniciada antibioterapia empírica de largo espectro com piperacilina-tazobactam e linezolide. Apesar da boa resposta inicial à oxigenoterapia convencional ($FiO_2 = 0,35$; $PO_2/FiO_2 = 195$), o doente apresentou agravamento clínico com febre persistentemente elevada e aumento da necessidade de FiO_2 ($FiO_2 = 0,60$; $PO_2/FiO_2 = 148$), mesmo após início de suporte com CPAP. A angiotomografia de tórax excluiu embolia pulmonar e mostrou um padrão consolidativo multifocal com componente peribrônquico, sugestivo de pneumonia organizativa (PO) rapidamente progressiva (Figura 1B). O doente foi submetido a broncoscopia flexível com estudo microbiológico invasivo contemplando pesquisa de vírus respiratórios, bactérias, micobactérias e fungos, cujos resultados foram negativos. Dado o

agravamento clínico progressivo e a possibilidade de lesão pulmonar aguda secundária a fármaco, foi iniciada corticoterapia sistêmica (metilprednisolona 125 mg/dia por 3 dias e depois prednisolona 60 mg/dia em esquema de deescalação progressiva, que resultou numa melhoria clínica e radiográfica parcial. Foi realizada colonoscopia que excluiu sinais de atividade da sua CU.

As provas de função pulmonar revelaram uma CVF de 57% do previsto e DL_{CO} (método da respiração única) de 41% do previsto. A prova da marcha de 6 minutos (PM6M) evidenciou uma dessaturação significativa da oxi-hemoglobina (nadir da $SpO_2 = 78\%$) e foi interrompida precocemente após quatro minutos (distância percorrida de 150 m). A TCAR de tórax de reavaliação mostrou melhoria das consolidações, com persistência de alterações em vidro despolido e com áreas de mosaico (Figura 1C). O doente foi submetido a biópsia pulmonar por videotoracoscopia. O exame histológico mostrou características compatíveis com PO, acompanhadas de reação células gigantes e bronquiólite crônica. Atendendo à ausência de sinais CU ativa, o infliximab e a mesalazina foram descontinuados definitivamente e o doente acabou por ter alta sob prednisolona (30 mg/dia em esquema de redução lento) e micofenolato de mofetil (2 g/dia) e oxigénio de deambulação.

Após discussão de todos os resultados dos exames complementares em reunião multidisciplinar e uma revisão completa da literatura, foi assumido um diagnóstico provisório com elevado nível de confiança de doença pulmonar difusa induzida pela mesalazina (PO rapidamente progressiva com reação de células gigantes). O caso apresentou uma pontuação de 5 na Escala de Probabilidade de Reação Adversa a Medicamentos de Naranjo e uma pontuação de 6 no algoritmo modificado de Karch-Lasagna ("provável reação adversa a fármaco").⁽²⁾

Após 2 meses, o doente apresentou melhoria clínica marcante, com radiografia de tórax normal, CVF melhorada para 84% do previsto, com DL_{CO} de 71% do previsto e já com ausência de dessaturação de oxi-hemoglobina em PM6M subsequente (distância percorrida de 475 m). A TCAR aos 6 meses revelou resolução completa das consolidações e das áreas irregulares de atenuação em vidro despolido previamente existentes (Figura 1D).

Neste caso, o diagnóstico final foi baseado na apresentação clínica, alterações imagiológicas, achados histológicos distintivos e a devida exclusão de outras etiologias possíveis, incluindo as infeções oportunistas. O momento de início dos sintomas respiratórios é variável

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

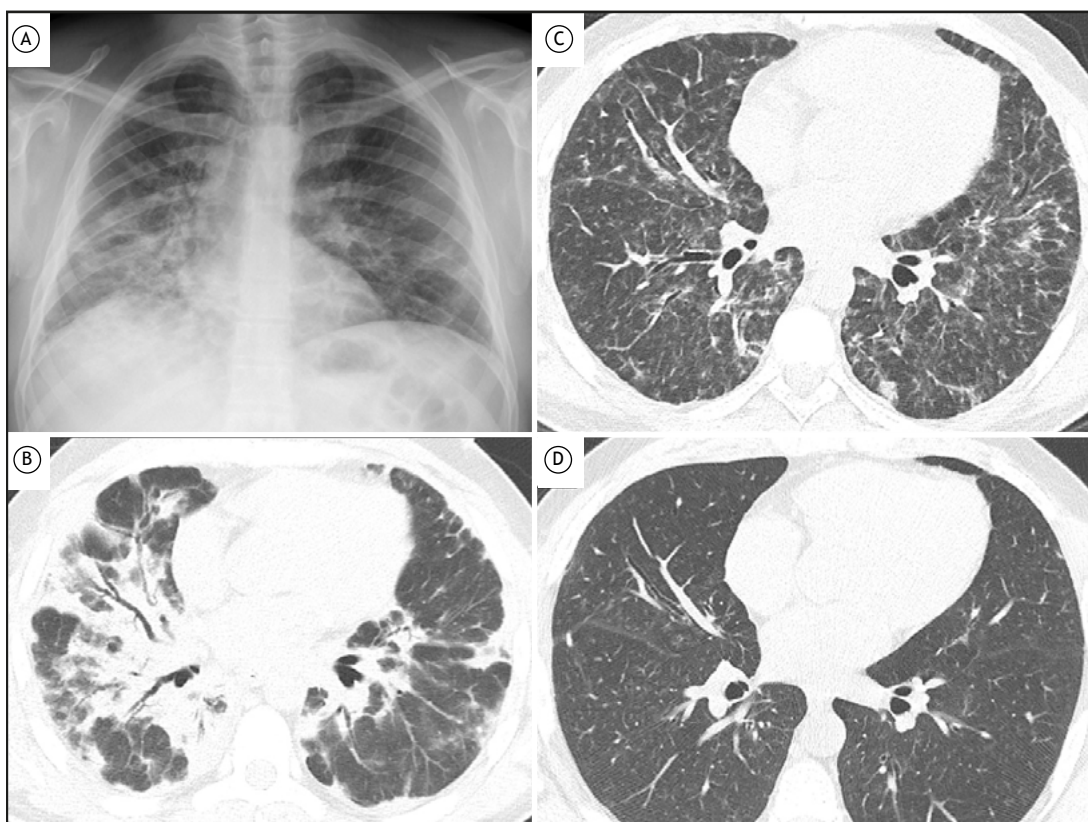


Figura 1. Em A, radiografia de tórax mostrando opacidades alveolares bilaterais. Em B, a angiotomografia de tórax mostrando consolidações multifocais com componente peribronquico. Em C, TCAR mostrando melhoria das consolidações, com persistência de áreas com padrão em mosaico e vidro despolido. Em D, a TCAR aos 6 meses mostrando resolução completa das consolidações e das áreas irregulares de opacidade em vidro despolido previamente evidentes.

e nenhuma associação temporal clara foi encontrada entre o início da mesalazina e o surgimento de doença pulmonar.⁽³⁾ Por outro lado, a maioria dos casos de toxicidade pulmonar induzida pelo infliximab ocorre logo após o início do tratamento.⁽⁴⁾ A possibilidade de MEI pulmonar foi excluída com base na remissão endoscópica da CU e no elevado nível de imunossupressão do paciente, bem como na ausência de envolvimento de outros órgãos. Acima de tudo, os achados histológicos revelaram-se extremamente evocativos de reação de hipersensibilidade a fármaco.⁽²⁾ Embora casos raros de PO secundária ao infliximab tenham também já sido descritos, existem casos de doença pulmonar induzida pela mesalazina na literatura mostrando precisamente padrões histológicos de PO com áreas focais de reação granulomatosa/gigantocelular e bronquiolite crônica, o que está perfeitamente de acordo com nossos achados.^(2,3,5) Não foi tentada reintrodução sequencial dos medicamentos devido ao elevado risco inerente.

O tratamento da doença pulmonar induzida pela mesalazina passa pela interrupção imediata do medicamento e, nas formas graves, terapia anti-inflamatória adjuvante.⁽³⁾ Existem menos de 20 casos comprovados histologicamente de PO secundária à mesalazina descritos na literatura, poucos dos quais suficientemente graves para necessitar de suporte

ventilatório não invasivo com pressão positiva na via aérea.^(3,5-7)

Globalmente, o presente caso exemplifica o desafio diagnóstico que constitui um cenário de DPI rapidamente progressiva em doentes com CU sob terapêutica imunomoduladora. A suspeição precoce para a possibilidade de doença pulmonar induzida por fármacos nestes doentes, com exclusão atempada de outras etiologias, é crucial. A exclusão de infecção oportunística deve ser prioritária, particularmente em sujeitos sob agentes anti-TNF). A destriça entre MEI de CU e toxicidade medicamentosa permanece um desafio; contudo, a ausência de outras formas de MEI, bem como a evidência clínica e endoscópica de remissão da CU, pode praticamente excluir a hipótese de MEI pulmonar.⁽⁶⁾ A biópsia pulmonar pode ser útil em doentes selecionados e uma discussão multidisciplinar integrativa é decisiva para estabelecer um diagnóstico confiável, permitindo assim o início atempado da terapêutica e o evitar de complicações.⁽²⁾

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

LG: redação do manuscrito. MAM e PGF: revisão crítica do trabalho.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv213>
2. Tejeda Taveras N, Rivera Martinez A, Kumar R, Jamil A, Kumar B. Pulmonary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. 2021;13(3):e14216. <https://doi.org/10.7759/cureus.14216>
3. Foster RA, Zander DS, Mergo PJ, Valentine JF. Mesalamine-related lung disease: clinical, radiographic, and pathologic manifestations. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9(5):308-15. <https://doi.org/10.1097/00054725-200309000-00004>
4. Caccaro R, Savarino E, D'Inca R, Sturniolo GC. Noninfectious interstitial lung disease during infliximab therapy: case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(32):5377-80. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i32.5377>
5. Casey MB, Tazelaar HD, Myers JL, Hunninghake GW, Kakar S, Kalra SX, et al. Noninfectious lung pathology in patients with Crohn's disease. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(2):213-9. <https://doi.org/10.1097/0000478-200302000-00010>
6. Huang PH, Kuo CJ, Lin CW, Cheng YM, Hu HC, Lin CY, et al. Mesalazine-related lung disease in a patient with ulcerative colitis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(48):e13242. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013242>
7. Oi H, Suzuki A, Yamano Y, Yokoyama T, Matsuda T, Kataoka K, et al. Mesalazine-induced lung injury with severe respiratory failure successfully treated with steroids and non-invasive positive pressure ventilation. *Respir Med Case Rep*. 2020;31:101157. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101157>



Síndrome da embolia gordurosa causando o padrão de pavimentação em mosaico na TC

Edson Marchiori¹, Bruno Hochhegger², Gláucia Zanetti¹

Um homem de 38 anos foi admitido 2 h após um acidente de motocross para tratamento de fratura diafisária do fêmur esquerdo (Figura 1A). A radiografia de tórax foi normal. A fratura do fêmur foi tratada com fixação com haste intramedular. Dois dias após o acidente, o paciente evoluiu com febre, falta de ar, dor torácica e sintomas neurológicos, incluindo confusão mental e convulsões. O exame físico revelou petéquias acometendo as conjuntivas (Figura 1B). A oximetria de pulso revelou diminuição da saturação de oxigênio para 70% em ar ambiente. A TC de tórax mostrou opacidades em vidro fosco bilaterais com espessamento dos septos interlobulares causando o padrão de pavimentação em mosaico (Figuras 1C e 1D). Estabeleceu-se o diagnóstico de síndrome da embolia gordurosa (SEG) pulmonar. O paciente foi tratado

conservadoramente com oxigênio suplementar, e seu estado respiratório melhorou gradualmente.

A embolia gordurosa é definida como a liberação de gordura, geralmente proveniente da medula óssea, na circulação sistêmica ou pulmonar. A SEG é uma complicação potencialmente fatal de trauma (particularmente fraturas de ossos longos) ou cirurgia ortopédica. O diagnóstico clínico de SEG baseia-se na tríade hipóxia, confusão mental e rash petequeal.⁽¹⁻³⁾ A SEG geralmente se apresenta na TC como opacidades em vidro fosco bilaterais difusas ou segmentadas.⁽¹⁻³⁾ Em suma, o diagnóstico de SEG deve ser considerado em pacientes que apresentam histórico de trauma ocorrido 1 a 3 dias antes do início dos sintomas em conjunto com achados clínicos e de imagem clássicos dessa síndrome.

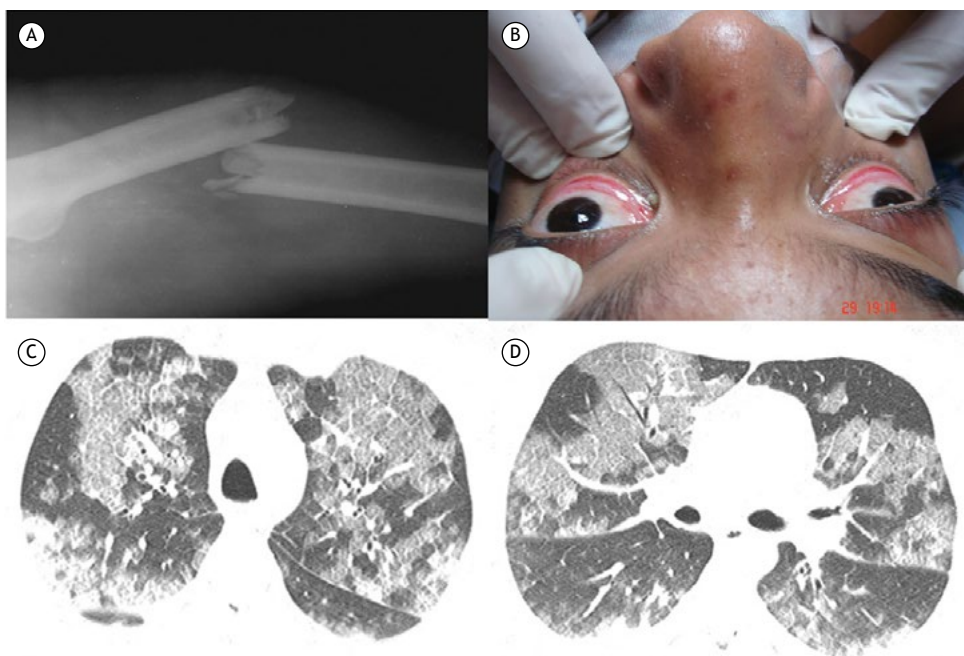


Figura 1. Em A, radiografia mostrando fratura diafisária completa do fêmur esquerdo. Em B, petéquias acometendo as conjuntivas. Em C e D, imagens axiais de TC de tórax obtidas ao nível dos lobos superiores e região subcarinal demonstram opacidades em vidro fosco bilaterais e esparsas com espessamento dos septos interlobulares causando o padrão de pavimentação em mosaico.

REFERÊNCIAS

1. Malagari K, Economopoulos N, Stoupis C, Daniil Z, Papiris S, Müller NL, et al. High-resolution CT findings in mild pulmonary fat embolism. *Chest*. 2003;123(4):1196-1201. <https://doi.org/10.1378/chest.123.4.1196>
2. Newbigin K, Souza CA, Torres C, Marchiori E, Gupta A, Inacio J, et al. Fat embolism syndrome: State-of-the-art review focused on pulmonary imaging findings. *Respir Med*. 2016;113:93-100. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01.018>
3. Piolanti M, Dalpiaz G, Scaglione M, Coniglio C, Miceli M, Violini S, et al. Fat Embolism Syndrome: Lung Computed Tomography Findings in 18 Patients. *J Comput Assist Tomogr*. 2016;40(3):335-342. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000376>

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Florida University, Miami (FL) USA.



O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3756, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br/sgp. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 8 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo,

o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "...esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)..." No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "...tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA)..." A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

A página de identificação do manuscrito deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Devem ser fornecidos de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os *keywords* em inglês devem ser baseados nos MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponíveis no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaio pictórico: Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

Comunicações Breves: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

Carta ao Editor: Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas à matéria anteriormente publicada, ou a algum tema médico relevante. Serão avaliados também o relato de casos incomuns. Deve ser redigida de forma sucinta, corrida e sem o item introdução. Não deve apresentar resumo/abstract e nem palavras-chave/keywords. Não deve ultrapassar 1000 palavras e ter no máximo duas figuras e/ou tabelas. Admitimos que as figuras sejam subdivididas em A, B, C e D, mas que se limitem apenas duas. As referências bibliográficas devem se limitar a dez.

Correspondência: Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, não ultrapassando 500 palavras no total.

Imagens em Pneumologia: o texto deve ser limitado ao máximo de 200 palavras, incluindo título, texto e até 3 referências. É possível incluir até o máximo de 3 figuras, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

Legendas: Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato "*Vancouver Style*", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext>.

noprov.html Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos regulares

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol*. 2005;31 Supl 1:S9-15.

Resumos

3. Rubin AS, Hertz JL, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p.621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo;1998.

Artigos publicados na internet

6. Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6) :[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Rogério Souza
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

E-mail do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpneumo@jornaldepneumologia.com.br
(Assistente Editorial - Luana Campos)

Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX - AADT

Presidente: Fernando Antônio Mendonça Guimarães
Secretária: Othenilze Duran de Araújo
Endereço: Rua Professor José Silveira Camerino, nº 1085/ Sala 501, Pinheiro, 57.057-250 - Maceió – AL
(82) 99317-8574
Email: sociedadealagoana.dt@gmail.com
famguima@gmail.com

ASSOCIAÇÃO AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Mário Sergio Monteiro Fonseca
Secretária: Tatiana Minda Herculano Cattebeke
Endereço: Av. Eduardo Ribeiro, nº 520, 12º andar, Sala 1204, Edifício Manaus SH Centro - Centro 69.020-030 - Manaus – AM
(92) 2101-2586, (92) 98120-4400
Email: aapctmanaus@gmail.com
ms-fonseca@uol.com.br

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA - ACAPTI

Presidente: Roger Pirath Rodrigues
Secretário: Márcio Andrade Martins
Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 - Saco Grande
CEP: 88.032-005 - Florianópolis – SC
Telefone: (48) 32310314
E-mail: acapti@acapti.org.br
Site: www.acapti.org.br

ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Suzianne Ruth Hosannah de Lima Pinto
Secretária: Soraia Bernardo Monteiro Cardoso
Endereço: Av. Campos Sales, 762 - Tirol 59.020-300 - Natal – RN
Telefone: (84) 99169.9973
E-mail: suzirh@gamil.com | mapct@gmail.com

ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosario da Silva Ramos Costa
Secretário: João Batista de Sá Filho
Endereço: Travessa do Pimenta, 46 - Olho D'Água 65.065-340 - São Luís – MA
CEP: (98) 32486379/21091295 - (98) 999736600
Email: rrcosta2904@gmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Lúcia Helena Messias Sales
Secretária: Tainã Tavares Brito de Aguiar
Endereço: Travessa Dom Romualdo de Seixas, 1529 - Sala 06 - Umarizal 66050-200 - Belém – PA
CEP: (91) 32222224
Email: spapnt@gmail.com | lhsales@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
Email: 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
Email: pneumopernambuco@gmail.com
adrianavelozo@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Braulio Dyego Martins Vieira
Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903, Nucleo de Cirurgia Torácica 64001-300 - Teresina – PI
CEP: (86) 32215068 - (86) 999306664
Email: brauliodyego@gmail.com

SOCIEDADE BRASILIENSE 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
Email: sbdt@ambr.org.br

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Ricardo Coelho Reis
Secretário: Ivan Guerra De Araújo Freitas
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota 60.160-230 - Fortaleza – CE
CEP: (85) 3092-0401/3264-9466
Email: assessoria@scpt.org.br; amc@amc.med.br
Site: www.scpt.org.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Jorge Luiz Pereira e Silva
Secretário: Fernanda Maciel de Aguiar Baptista
Endereço: ABM - Rua Baependi, 162 Sala 03 - Terreo- Ondina 40.170-070 - Salvador – BA
(71) 33326844
Email: pneumoba@gmail.com | spba@outlook.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO - SPES

Presidente: Rafael de Castro Martins
Secretária: Karina Tavares Oliveira
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514, Ed. Blue Chip, Praia do Campo 29.055-280 - Vitória – ES
(27) 3345-0564 - (27) 999826598
Email: rafaelcastromartins@gmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO - SPMT

Presidente: Clovis Botelho
Secretária: Wandoircy Silva Costa
Endereço: Av. Miguel Sutil, n 8000, Edf. Santa Rosa Tower, sala 602 – Vila Mariana 78.040-790 - Cuiabá – MT
(65) 996581548
Email: clovisbotelho8@gmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Henrique Ferreira de Brito
Secretário: Luiz Armando Pereira Patusco
Endereço: Rua 15 de novembro, 2552, Ed. One Offices, Sala 901 79.020-300 - Campo Grande - MS
Telefone: (67) 981628382 – (67) 33274110
Email: especialidades@amms.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Fernanda de Carvalho de Queiroz Mello
Secretário: Ricardo Luiz de Menezes Duarte
Endereço: Largo do Machado, 21, GR. 08, sala 914, Catete 22.221-020 - Rio de Janeiro – RJ
(21) 3852-3677
Email: sotperj@sotperj.com.br
Site: www.sotperj.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Gustavo Chatkin
Vice Presidente: Paulo Roberto Goldenfum
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403 90.610-001 - Porto Alegre – RS
CEP: (51) 3384-2889
Email: sptrs.secretaria@gmail.com
Site: www.sptrs.org.br

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Karla Cristina de Moraes Arantes Curado
Secretária: Roseliane de Souza Araújo
Endereço: Galeria Pátio 22, Rua 22 nº 69, Sala 17, Setor Oeste 74.120-130 - Goiânia – GO
(62) 3251-1202 / (62) 3214-1010
Email: sgpt2007@gmail.com | karlacurado1@hotmail.com

SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Marcelo Bicalho de Fuccio
Secretário: Luciana Macedo Guedes
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro 30.130-180 - Belo Horizonte – MG
CEP: (31) 3213-3197
Email: smcpt@smcpt.org.br
Site: www.smpct.org.br

SOCIEDADE PARAIBANA DE TISIOLOGIA E PNEUMOLOGIA

Presidente: Maria Enedina Claudino Aquino Scuarcialupi
Secretária: Gerlânia Simplicio Sousa
Endereço: Rua José Florentino Jr. 333– Tambauzinho 58042-040 – João Pessoa – PB
(83) 38863700
Email: enedinapneumo@enedinapneumo.com

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Frederico Leon Arrabal Fernandes
Secretário: Rodrigo Abensur Athanasio
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83 - Vila Clementino 04.044-000 São Paulo – SP
CEP: 0800 17 1618
Email: sppt@sppt.org.br
Site: www.sppt.org.br

SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Edson Franco Filho
Secretário: Almiro Alves de Oliveira Sobrinho
Endereço: Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211, Sala 206-Centro Médico - Bairro São José 49.050-370 - Aracaju - SE
(79) 999814482
Email: edac@uol.com.br



HP Hipertensão
Pulmonar



ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A estratificação de risco é a base para a avaliação prognóstica e orientação terapêutica na **Hipertensão Pulmonar**

O aplicativo "Risco na HP" facilita a utilização das estratégias para estratificação de risco na Hipertensão Pulmonar, de acordo com publicações científicas.

ESTRATÉGIAS

Registro Francês



Registro COMPERA



REVEAL 2.0



REVEAL Lite 2



Saiba mais sobre HP | Termo de uso

CONHEÇA O NOVO APLICATIVO DA BAYER!

O aplicativo **Risco na HP** facilita a utilização das estratégias para estratificação de risco do seu paciente, de acordo com as diretrizes do **Registro Francês^{1,2}**, **Registro COMPERA^{3,4}**, **REVEAL 2.0** e **REVEAL Lite 2**

O aplicativo Risco na HP está disponível para download gratuito nas principais lojas de aplicativo.

Google Play e o logo Google Play são marcas da Google LLC e App Store é uma marca da Apple Inc.



Baixar na
App Store



DISPONÍVEL NO
Google Play

O aplicativo Risco na HP foi desenvolvido com base em publicações científicas¹⁻⁶ para realizar uma estimativa na estratificação de risco da Hipertensão Pulmonar.

A responsabilidade pela determinação da conduta terapêutica para cada paciente é do médico e sua equipe. O aplicativo apenas facilita a utilização das estratégias de avaliação de risco. As informações apresentadas pelo aplicativo não devem ser utilizadas isoladamente.

Referências:

1. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2017 Aug 3;50(2):1700889. 2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016 Jan 1;37(1):67-119. 3. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. Eur Respir J. 2017 Aug 3;50(2):1700740. 4. Delcroix M, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. Eur Respir J. 2018 Nov 8;52(5):1800248. 5. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, McGoon MD, Pasta DJ, Selej M, Burger CD, Frantz RP. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. Chest. 2019 Aug;156(2):323-337. 6. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott JV, Zhao CL, Selej M, Elliott CG, Farber HW. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Chest. 2021 Jan;159(1):337-346.

Essa mensagem não deve ser compartilhada por se destinar somente a profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos



EGURINEL[®]
pirfenidona

Chegou: EGURINEL[®] (pirfenidona)

O primeiro similar de pirfenidona do Brasil!

Egurinel[®] (pirfenidona) é bioequivalente ao medicamento referência!¹

Referência: I. Vespasiano CFP, Accennato VAC, Costa F, Riccio MF, Bernasconi G, et al. (2020) Bioequivalence between Two Capsules of Pirfenidona in Healthy Subjects under Fed Condition. J Bioeq Stud 6(1): 101.

EGURINEL[®] (pirfenidona) é apresentado em embalagem contendo 270 cápsulas. **Indicações:** EGURINEL[®] (pirfenidona) está indicado para tratamento de fibrose pulmonar idiopática (FPI). **Posologia:** **Adultos:** Ao iniciar o tratamento, a dose deve ser escalonada em um período de 14 dias até a dose diária recomendada de nove cápsulas por dia, como se segue: **Dias 1 a 7:** uma cápsula, três vezes por dia (801 mg/dia). **Dias 8 a 14:** duas cápsulas, três vezes por dia (1602 mg/dia). **Dias 15 em diante:** três cápsulas, três vezes por dia (2403 mg/dia). A dose diária recomendada de EGURINEL[®] para pacientes com FPI é de três cápsulas de 267 mg três vezes por dia com alimentos até um total de 2403 mg/dia. **Contraindicações:** EGURINEL[®] (pirfenidona) está contraindicado nos casos de hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer um de seus componentes; histórico de angioedema devido ao uso de pirfenidona; insuficiência hepática grave ou doença hepática terminal; insuficiência renal grave (CrCl < 30mL/min) ou doença renal terminal com necessidade de diálise. O uso concomitante de fluoxamina e EGURINEL[®] está contraindicado. **Precauções e Advertências:** **Função Hepática:** lesão hepática induzida por medicamento (DILI) na forma de elevação transitória e clinicamente silenciosa de transaminases tem sido continuamente reportada em pacientes tratados com EGURINEL[®] (pirfenidona). Em casos raros, estas elevações foram associadas com elevação concomitante da bilirrubina e consequências clínicas sérias, incluindo casos isolados com desfecho fatal reportados pós-comercialização. Provas de função hepática (ALT, AST e bilirrubinas) devem ser realizadas antes do início do tratamento com EGURINEL[®] e subsequentemente em intervalos mensais nos 6 primeiros meses e depois a cada 3 meses a partir de então. **Reação de hipersensibilidade e erupção cutânea:** a exposição direta à luz solar (incluindo bronzamento artificial) deve ser evitada ou reduzida durante o tratamento com pirfenidona. Os pacientes devem ser orientados a usar bloqueador solar eficaz diariamente, usar roupas que protejam contra a exposição solar e evitar outros medicamentos que reconhecidamente provoquem fotossensibilidade. Os pacientes devem ser orientados a reportar sintomas de fotossensibilidade ou erupção cutânea ao seu médico. Ajustes de dose ou descontinuação temporária de tratamento podem ser necessários no caso de reação de fotossensibilidade ou erupção. **Tontura:** tonturas têm sido relatadas em pacientes tomando pirfenidona. Portanto, os pacientes devem saber como eles reagem a este medicamento antes de se envolver em atividades que exigem prontidão ou coordenação mentais. Em estudos clínicos, a maioria dos pacientes que apresentaram tontura tinham um único evento, e a maioria dos eventos resolvidos, com uma duração média de 22 dias. Se a tontura não melhorar ou se agravar, pode ser necessário um ajuste da dose ou até mesmo a interrupção de pirfenidona. **Fadiga:** Fadiga tem sido relatada em pacientes tomando pirfenidona. Portanto, os pacientes devem saber como eles reagem a este medicamento antes de se envolver em atividades que exigem prontidão ou coordenação mental. **Perda de peso:** a perda de peso tem sido relatada em pacientes tratados com pirfenidona. Os médicos devem monitorar o peso dos pacientes, e, quando necessário, incentivar o desenvolvimento do consumo de calorias se a perda de peso for considerada de importância clínica. **Distúrbios gastrointestinais:** nos estudos clínicos, os eventos adversos gastrointestinais como náuseas, diarreia, dispepsia, vômitos, doença do refluxo gastroesfágico e dor abdominal foram mais frequentemente relatados pelos pacientes nos grupos de tratamento com pirfenidona do que daqueles que receberam o placebo. **Interações:** EGURINEL[®] é contraindicado para pacientes em uso concomitante de fluoxamina. A coadministração de EGURINEL[®] e ciprofloxacino 750 mg (inibidor moderado e seletivo de CYP1A2) aumentou a exposição a pirfenidona em 81%. Se o uso de ciprofloxacino 750 mg duas vezes por dia não puder ser evitado, a dose de EGURINEL[®] deve ser reduzida para 1602 mg por dia (duas cápsulas, três vezes por dia). EGURINEL[®] deve ser usado com cautela quando o ciprofloxacino for utilizado em dose de 250 mg ou 500 mg, uma ou duas vezes por dia. No caso de indutores moderados de CYP1A2 (p.ex., omeprazol), o uso concomitante pode teoricamente resultar em redução dos níveis plasmáticos de pirfenidona. A coadministração de medicamentos que atuem como indutores potenciais tanto de CYP1A2 quanto de outras isoenzimas CYP envolvidas no metabolismo da pirfenidona (p.ex., rifampicina) pode resultar em redução significativa dos níveis plasmáticos de pirfenidona. Esses medicamentos devem ser evitados sempre que possível. O tabagismo tem o potencial para induzir a produção de enzimas hepáticas e por isso aumenta a depuração e reduz a exposição ao EGURINEL[®]. O uso concomitante de indutores potentes de CYP1A2, incluindo o fumo, deve ser evitado durante a terapia com EGURINEL[®]. **Reações Adversas:** as reações adversas mais comuns, obtidas dos estudos pivô foram: náuseas (36%), erupção cutânea (30,3%), tosse (27,8%), infecção do trato respiratório superior (26,8%) e diarreia (25,8%). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Reg. MS - 1.2214.0114, SAC: 08000 016 6575. Informações adicionais disponíveis aos profissionais de saúde mediante solicitação a ZodiAC Produtos Farmacêuticos S.A. - www.zodiac.com.br - Para informações completas, consultar a instrução de uso do produto. Contraindicação:** EGURINEL[®] (pirfenidona) está contraindicado nos casos de hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer um de seus componentes; histórico de angioedema devido ao uso de pirfenidona; insuficiência hepática grave ou doença hepática terminal; insuficiência renal grave (CrCl < 30mL/min) ou doença renal terminal com necessidade de diálise. O uso concomitante de fluoxamina e EGURINEL[®] está contraindicado. **Interação:** EGURINEL[®] é contraindicado para pacientes em uso concomitante de fluoxamina. A coadministração de EGURINEL[®] e ciprofloxacino 750 mg (inibidor moderado e seletivo de CYP1A2) aumentou a exposição a pirfenidona em 81%. Se o uso de ciprofloxacino 750 mg duas vezes por dia não puder ser evitado, a dose de EGURINEL[®] deve ser reduzida para 1602 mg por dia (duas cápsulas, três vezes por dia). EGURINEL[®] deve ser usado com cautela quando o ciprofloxacino for utilizado em dose de 250 mg ou 500 mg, uma ou duas vezes por dia. No caso de indutores moderados de CYP1A2 (p.ex., omeprazol), o uso concomitante pode teoricamente resultar em redução dos níveis plasmáticos de pirfenidona. A coadministração de medicamentos que atuem como indutores potenciais tanto de CYP1A2 quanto de outras isoenzimas CYP envolvidas no metabolismo da pirfenidona (p.ex., rifampicina) pode resultar em redução significativa dos níveis plasmáticos de pirfenidona. Esses medicamentos devem ser evitados sempre que possível. O tabagismo tem o potencial para induzir a produção de enzimas hepáticas e por isso aumenta a depuração e reduz a exposição ao EGURINEL[®]. O uso concomitante de indutores potentes de CYP1A2, incluindo o fumo, deve ser evitado durante a terapia com EGURINEL[®].

Egurinel[®] é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.



ZODIAC