



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 49, Número 6
novembro | dezembro
2023

DESTAQUE

**Detecção de nódulos
subsólidos na TC de
tórax durante a
pandemia de COVID-19**

**ELMO-CPAP: um
suporte ventilatório
inovador para SARS por
COVID-19**

**O papel de
polimorfismos dos
genes IL10 e IL17 no
tratamento de asma
grave infantil**

omnaris® ciclesonida

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

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



Indicado para
crianças acima de
6 anos e adultos

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

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

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

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



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 49, n. 6, novembro/dezembro 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 mecânica
 Danilo Cortozzi Berton - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** DPOC
 Bruno do Valle Pinheiro - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora - MG | **Área:** Terapia intensiva/ Ventilação mecânica
 Carlos Gustavo Verrastro - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Imagem
 Fernanda Carvalho de Queiroz Mello - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ | **Área:** Tuberculose
 Denise Rossato Silva - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Tuberculose/Outras infecções respiratórias
 Edson Marchiori - Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ | **Área:** Imagem
 Gilberto Castro Junior - Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, São Paulo - SP | **Área:** Oncologia
 Giovanni Battista Migliori - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate, Italy | **Área:** Tuberculose
 Ian Pavord - Respiratory Medicine - University of Oxford | **Área:** Asma
 Jaqueline Sonoe Ota Arakaki - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Circulação Pulmonar/ Hipertensão Pulmonar
 Klaus Irion - School of Biological Sciences, The University of Manchester, United Kingdom | **Área:** Imagem
 Leonardo Araújo Pinto - Pontifícia Universidade Católica do Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Pneumopatia pediátrica
 Paul Jones - Respiratory Medicine at St George's, University of London | **Área:** DPOC
 Paulo Manuel Pêgo Fernandes - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Cirurgia Torácica
 Pedro Rodrigues Genta - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Sono
 Regina Maria de Carvalho-Pinto - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP | **Área:** Asma/Outras Doenças Respiratórias Crônicas
 Rodrigo Silva Cavallazzi - Respiratory Medicine at St George's, University of London University of Louisville - Kentucky - USA | **Área:** UTI e Infecções Respiratórias
 Rosemeri Maurici da Silva - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC | **Área:** Infecções e Bronquiectasias
 Simone Dal Corso - Universidade Nove de Julho, São Paulo - SP | **Área:** Fisioterapia respiratória/Exercício
 Suzana Erico Tanni - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP | **Área:** DPOC/Epidemiologia ambiental e ocupacionais
 Ubiratan de Paula Santos - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Tabagismo/Doenças respiratórias
 Zafeiris Louvaris - University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium | **Área:** Fisiologia respiratória

CONSELHO EDITORIAL

Alberto Cukier - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
 Álvaro A. Cruz - Universidade Federal da Bahia, Salvador - BA
 Ana C. Krieger - Weill Cornell Medical College - New York - USA
 Ana Luiza Godoy Fernandes - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP
 Antonio Segorbe Luis - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal
 Ascedio Jose Rodrigues - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
 Brent Winston - University of Calgary, Calgary - Canada
 Carlos Alberto de Assis Viegas - Universidade de Brasília, Brasília - DF
 Carlos Alberto de Castro Pereira - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP
 Carlos M. Luna - Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires - Argentina
 Carmen Silvia Valente Barbas - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
 Celso Ricardo Fernandes de Carvalho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
 Dany Jasnowodolinski - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
 Denis Martinez - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS
 Douglas Bradley - University of Toronto, Toronto, ON - Canada
 Emílio Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC
 Fábio Biscegli Jatene - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
 Frank McCormack - University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, OH - USA
 Geraldo Lorenzi Filho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
 Gilberto de Castro Junior - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
 Gustavo Javier Rodrigo - Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo - Uruguay
 Ilma Aparecida Paschoal - Universidade de Campinas, Campinas - SP
 C. Isabela Silva Müller - Vancouver General Hospital, Vancouver, BC - 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
 Mauro 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



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 Scuarcialupi - 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.

Gerente Editorial: Luana Maria Bernardes Campos.

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

Tamanho: 18 × 26,5 cm

APOIO:



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 49, n. 6, novembro/dezembro 2023

EDITORIAL

Eosinófilos e respostas terapêuticas a esteroides e agentes biológicos na DPOC: uma relação complexa

Parameswaran Nair

GOLD 2024: uma breve visão geral das principais mudanças

Alvar Agustí, Claus F. Vogelmeier

Ampliação do acesso dos pacientes à espirometria no Sistema Único de Saúde do Brasil: não mais um sonho, mas uma quase realidade

Ricardo Amorim Corrêa, Eliane Viana Mancuzo, Camila Farnese Rezende, Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Nódulos subssólidos, adenocarcinomas e COVID-19: procurando agulhas num palheiro

Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres, Edson Marchiori

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Enfisema parasseptal

Edson Marchiori, Bruno Hochegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Elaboração de um protocolo de pesquisa: abordagem abrangente passo a passo

Ricardo Gassmann Figueiredo, Cecília Maria Patino, Juliana Carvalho Ferreira

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLÓGIA RESPIRATÓRIA

O laboratório de função pulmonar para auxílio no manejo da doença cardíaca

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

EDUCAÇÃO CONTINUADA: PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA

Manejo de pneumonia e derrame pleural em crianças

Laura Menestrino Prestes, Miguel Ângelo Uflacker Lutz de Castro, Gabriela de Azevedo Bastian de Souza, Laura Gomes Boabaid de Barros, Marcelo Comerlato Scotta, Leonardo Araujo Pinto

ARTIGO ORIGINAL

ASMA

O papel de polimorfismos dos genes *IL10* e *IL17* na resposta ao tratamento em crianças e adolescentes com asma grave

Mariana Isadora Ribeiro Vieira, Mônica Versiani Nunes Pinheiro de Queiroz, Maria Borges Rabelo de Santana, Hatilla dos Santos Silva, Almirane Oliveira, Camila Alexandrina Viana Figueiredo, Eduardo Martín Tarazona Santos, Ryan dos Santos Costa, Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar

COVID-19

Deteção de nódulos subsólidos na TC de tórax durante a pandemia de COVID-19

Ana Paula Zanardo, Vicente Bohrer Brentano, Rafael Domingos Grando, Rafael Ramos Rambo, Felipe Teixeira Hertz, Luís Carlos Anflor Júnior, Jônatas Fávero Prietto dos Santos, Gabriela Schneider Galvão, Cristiano Feijó Andrade

Preditores de desempenho reduzido no teste de caminhada incremental em pacientes com pós-COVID-19 longa

Mustafa Engin Sahin, Seher Satar, Pınar Ergün



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 49, n. 6, novembro/dezembro 2023

ELMO-CPAP: um suporte ventilatório inovador para síndrome do desconforto respiratório agudo por COVID-19

Andréa Mazza Beliero, Ana Paula Pires Lázaro, Marza de Sousa Zaranza, Giovanna Mazza Cruz Lima, Álvaro Rolim Guimarães, Nilcyeli Linhares Aragão, Gdayllon Cavalcante Meneses, Marcelo Alcantara Holanda, Polianna Lemos Moura Moreira Albuquerque, Geraldo Bezerra da Silva Júnior, Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes

ARTIGO ESPECIAL

Recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da doença pulmonar pós-tuberculose

Denise Rossato Silva, Ana Paula Santos, Dina Visca, Sidney Bombarda, Margareth Maria Pretti Dalcolmo, Tatiana Galvão, Silvana Spindola de Miranda, Ana Alice Amaral Ibiapina Parente, Marcelo Fouad Rabahi, Roberta Karla Barbosa de Sales, Giovanni Battista Migliori, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello

REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Uso de elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor em indivíduos com fibrose cística com pelo menos um alelo F508del: revisão sistemática e meta-análise

Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho, Rodrigo Abensur Athanazio, Carolina Rodrigues Tonon, Juliana Carvalho Ferreira, Suzana Erico Tanni

Eficácia do uso de máscaras durante o surto de COVID-19 em estudos de coorte e caso-controle: uma revisão sistemática e meta-análise

Idevaldo Floriano, Antônio Silvinato, Hélio Arthur Bacha, Alexandre Naime Barbosa, Suzana Tanni, Wanderley Marques Bernardo

ARTIGO DE REVISÃO

Exposição ao radônio: uma importante causa de câncer de pulmão em não fumantes

Marilyn Urrutia-Pereira, José Miguel Chatkin, Herberto José Chong-Neto, Dirceu Solé

CARTAS AO EDITOR

COVID-19: fatores clínicos associados à capacidade funcional de pacientes hospitalizados na admissão e na alta

Raiany Franca Guimarães, Marcela Cangussu Barbalho-Moulm, Veronica Lourenço Wittmer, Lais Mello Serafim, Elizângela Kuster, Jenaine Rosa Godinho Emiliano, Juliana Baroni Cordeiro, Michele Coutinho Maia da Silva, Rozy Tozetti Lima, Juliana Zangirolami-Raimundo, Rodrigo Daminello Raimundo, Luiz Carlos Abreu, Flavia Marini Paro

Fístula nefrobrônquica: desafio diagnóstico em paciente com doença relacionada à IgG4

Glauco Cabral Marinho Plens, Guilherme das Posses Bridi, Ellen Caroline Toledo do Nascimento, Rodrigo Caruso Chate, Bruno Guedes Baldi, Fábio Eiji Arimura, Ronaldo Adib Kairalla

Manejo e prognóstico de derrames pleurais malignos tratados por meio de cateteres pleurais de longa permanência

M Martins, M Serino, F Viana-Machado, H Novais-Bastos

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA

Nem tudo é progressão da doença – captação aumentada de fluordesoxiglicose secundária à paralisia diafragmática

Felipe Marques da Costa, Augusto Kreling Medeiros, Marcos Aurélio Fonseca Magalhães Filho

Aspergilose angioinvasiva em paciente com leucemia mieloide aguda e infecção por influenza B

Samuel Santos de Freitas, Ana Paula Zanardo, Rafael Domingos Grando

RELAÇÃO DE REVISORES

Relação de revisores do volume 49 (1-6) 2023



Eosinófilos e respostas terapêuticas a esteroides e agentes biológicos na DPOC: uma relação complexa

Parameswaran Nair¹ 

O tratamento do componente inflamatório da DPOC sofreu mudanças significativas nas últimas duas décadas. Os corticosteroides inalatórios eram comumente utilizados, assim como na asma, até que seu uso foi desaconselhado por grandes ensaios clínicos, como o *European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease*⁽¹⁾ e o *Copenhagen Lung Health Study*,⁽²⁾ que demonstraram modesta a nenhuma melhora de curta duração na função pulmonar, com efeito mínimo no declínio de longa duração associado ao tabagismo contínuo. O ensaio denominado ISOLDE⁽³⁾ sugeriu que os benefícios são limitados a pacientes com obstrução grave do fluxo aéreo e exacerbações frequentes. O uso de esteroides inalatórios recebeu apoio adicional de estudos retrospectivos e de caso-controle que sugeriram que eles reduziram a mortalidade por DPOC.⁽⁴⁾ Observações seminais de Suissa et al.⁽⁵⁾ identificaram “um viés de tempo imortal” nesses estudos observacionais que reduziria os benefícios atribuídos ao uso de corticosteroides inalatórios. Com o crescente reconhecimento de efeitos adversos, particularmente pneumonias com o uso de corticosteroides inalatórios,⁽⁶⁾ diretrizes internacionais, muito corretamente, não recomendam o uso regular de altas doses de esteroides inalatórios na maioria dos pacientes com DPOC.⁽⁷⁾

É, portanto, clinicamente importante ser capaz de identificar biomarcadores ou preditores de resposta aos glicocorticosteroides em pacientes com DPOC, para que sejam utilizados criteriosamente. Aproximadamente 25-30% dos pacientes com DPOC apresentam aumento do número de eosinófilos circulantes,⁽⁸⁾ e 8-10% podem apresentar um número persistentemente elevado de eosinófilos no escarro.⁽⁹⁾ Embora as correlações entre o número de eosinófilos no sangue e no escarro⁽¹⁰⁾ ou tecidos⁽¹¹⁾ sejam fracas, ambos são preditores de exacerbações⁽¹²⁾ e de resposta aos corticosteroides (orais e inalatórios).⁽¹³⁻¹⁵⁾ Estudos clínicos iniciais⁽¹³⁾ demonstraram que a melhora do VEF₁ e dos sintomas com o uso de prednisona naqueles com contagem de eosinófilos no escarro acima de 3% é mais significativa do que a demonstrada com qualquer broncodilatador atualmente aprovado para DPOC. Estudos mais recentes demonstraram não só que a contagem de eosinófilos (> 2%) na circulação é um preditor de resposta aos corticosteroides,^(16,17) mas também que o uso de corticosteroides naqueles com menor contagem de eosinófilos tem potencial para causar prejuízos.⁽¹⁶⁾

No entanto, diferentemente de na asma, os eosinófilos podem não estar contribuindo para as exacerbações, visto que os resultados de ensaios clínicos sobre anticorpos monoclonais anti-IL-5 em pacientes com

DPOC e aumento do número de eosinófilos circulantes (> 150 ou 300 células/ μ L) foram decepcionantes. Ensaios clínicos utilizando o mepolizumabe demonstraram uma redução modesta e não estatisticamente significativa das exacerbações,⁽¹⁸⁾ enquanto ensaios maiores utilizando o benralizumabe não atingiram o desfecho primário de redução das exacerbações.⁽¹⁹⁾ No ensaio clínico METREX (ClinicalTrials.gov, número NCT02105948; n = 230 no braço eosinofílico e n = 604 nos braços não eosinofílico + placebo), o mepolizumabe na dose de 100 mg s.c. foi associado a uma redução de 18% nas exacerbações (p = 0,04). No entanto, no ensaio replicado METREO (ClinicalTrials.gov, número NCT02105961), a mesma dose de mepolizumabe (n = 223 no braço eosinofílico e n = 226 nos braços não eosinofílico + placebo) foi associada a uma redução não estatisticamente significativa de 20% na frequência de exacerbações (p = 0,07). Paradoxalmente, a redução de 14% nas exacerbações observada com a dose mais alta de mepolizumabe de 300 mg s.c. não foi estatisticamente significativa (p = 0,14). Em ensaios clínicos muito maiores com o benralizumabe — GALATHEA e TERRANOVA (ClinicalTrials.gov, números NCT02138916 e NCT02155660, respectivamente) — nem a dose mais baixa de 30 mg s.c. nem a dose mais alta de 100 mg s.c. foram associadas a reduções estatisticamente significativas das exacerbações, embora números mais altos de eosinófilos no sangue tenham sido associados à maior redução na frequência de exacerbações. Embora esses grandes ensaios clínicos de agentes antieosinofílicos não tenham conseguido demonstrar benefício clínico significativo, um estudo canadense relativamente pequeno, no qual 147 pacientes que receberam alta do PS foram aleatoriamente designados para receber doses diárias de 40 mg de prednisona ou placebo, demonstrou redução significativa das recidivas, bem como melhora do VEF₁ e dos sintomas.⁽²⁰⁾ De fato, já havíamos demonstrado, em 20 pacientes com DPOC grave e enfisema confirmado por TC, uma melhora > 300 mL no VEF₁ com o uso de prednisona por um curto período de cinco dias, mas nenhuma melhora no VEF₁ após seis meses de tratamento com mepolizumabe na dose de 750 mg i.v. por mês.⁽²¹⁾

Apesar das observações de que pequenos estudos com 20-150 pacientes demonstraram benefício do uso de esteroides naqueles com aumento de eosinófilos no sangue ou no escarro, grandes estudos com 600-4.000 pacientes não conseguiram demonstrar benefícios de poderosos agentes biológicos antieosinofílicos, sugerindo que os esteroides podem estar agindo em algumas outras células ou vias que são suprarreguladas junto a eosinófilos. Os eosinófilos podem não estar contribuindo diretamente para as exacerbações, mas funcionam como

1. Firestone Institute for Respiratory Health, St Joseph's Healthcare & McMaster University, Hamilton (ON) Canada.

um biomarcador para outro processo que está sendo alvo dos esteroides. Atualmente não temos certeza de quais podem ser esses processos celulares ou outros processos imunológicos. Estudos de retirada de esteroides, como o realizado pelo grupo de estudo GLUCOLD,⁽²²⁾ nos fornecem algumas evidências de que pode haver um aumento de células CD8+ ou de mastócitos com a redução da dose de esteroides e que as células CD8+ ou os mastócitos estão associados à piora dos sintomas. De fato, há evidências de associação dos mastócitos com os septos alveolares em pacientes com enfisema centrolobular e parasseptal.⁽²³⁾ Os mastócitos, os eosinófilos⁽²⁴⁾ e os basófilos⁽²⁵⁾ podem ser ativados pela IL-33 para secretar IL-13 que pode estimular a secreção de muco ou estimular diretamente os macrófagos a liberar metaloproteínase de matriz-12. A recente demonstração de que, diferentemente dos agentes biológicos anti-IL-5, o agente biológico anti-IL-4R (dupilumabe) pode reduzir em um terço as exacerbações em pacientes com DPOC,⁽²⁶⁾ eosinofilia e história de bronquite sugere que essa estratégia pode ser efetiva naqueles pacientes com aumento da atividade da IL-13 nas vias aéreas⁽²⁴⁾ e consequente secreção de muco contribuindo para sintomas e exacerbações.

Outras estratégias, como direcionar a sinalização de IL-33,^(27,28) sugeriram melhoras modestas em ex-fumantes e naqueles com baixa contagem de eosinófilos no sangue. Também há especulações de que os benefícios do bloqueio da IL-33 possam ser influenciados por uma complexa rede de interação entre o microbioma e a inflamação das vias aéreas.⁽²⁹⁾ A eosinofilia observada no sangue (ou mesmo no escarro) pode nem sempre ser um processo patológico, mas pode também ser um reflexo da disbiose microbiana das vias aéreas⁽³⁰⁾ que pode também ser modulada

por corticosteroides inalatórios ou orais. A associação entre eosinofilia das vias aéreas na DPOC e infecções mistas virais e bacterianas foi demonstrada há quase duas décadas,⁽³¹⁾ e isso pode não ser criticamente dependente da IL-5.⁽³²⁾

Em suma, a ativação das alarminas epiteliais por múltiplos estímulos, incluindo fumaça de cigarro, poluentes e certos micróbios, pode recrutar eosinófilos para as vias aéreas em pacientes com DPOC. Embora o aumento de eosinófilos no sangue e a DPOC sejam preditores de exacerbações e de resposta aos corticosteroides, esses efeitos podem não ser diretamente modulados pelos eosinófilos. Portanto, as terapias antieosinofílicas podem não ter muito efeito clínico, a menos que os pacientes tenham asma concomitante. No entanto, ter como alvo a via da IL-13, particularmente naqueles com eosinofilia, pode levar a benefícios clínicos, possivelmente reduzindo a secreção de muco nas vias aéreas. Isso precisa ser comprovado. Além disso, ter como alvo essa via ou a via da IL-33 pode diminuir a taxa de declínio do VEF₁ (ou aumentar o espaço aéreo), reduzindo a atividade da metaloproteínase nas vias aéreas. Os efeitos benéficos podem ser modulados pela disbiose microbiana das vias aéreas. É, de fato, uma complexa interação de processos patológicos.

CONFLITOS DE INTERESSE

O autor recebeu honorários por conselhos consultivos científicos e palestras da AstraZeneca, Sanofi Regeneron, GSK, Roche, Genentech e Arrowhead, e sua universidade recebeu bolsas da AstraZeneca, Sanofi Regeneron, Teva, Roche, Methapharm e Cyclomedica.

REFERÊNCIAS

1. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 1999;340(25):1948-1953. <https://doi.org/10.1056/NEJM199906243402503>
2. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353(9167):1819-1823. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10019-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10019-3)
3. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320(7245):1297-1303. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7245.1297>
4. Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(4):580-584. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.164.4.2009033>
5. Suissa S. Inhaled steroids and mortality in COPD: bias from unaccounted immortal time. *Eur Respir J*. 2004;23(3):391-395. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00062504>
6. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013;68(11):1029-1036. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202872>
7. Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, Aaron SD, Beauchesne MF, Kermel SB, et al. 2023 Canadian Thoracic Society Guideline on Pharmacotherapy in Patients With Stable COPD [published online ahead of print, 2023 Sep 6]. *Chest*. 2023;S0012-3692(23)05275-3. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.08.014>
8. David B, Bafadhel M, Koenderman L, De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax*. 2021;76(2):188-195. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215167>
9. D'silva L, Hassan N, Wang HY, Kjarsgaard M, Efthimiadis A, Hargreave FE, et al. Heterogeneity of bronchitis in airway diseases in tertiary care clinical practice. *Can Respir J*. 2011;18(3):144-148. <https://doi.org/10.1155/2011/430317>
10. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, Doerschuk CM, Hansel NN, Christenson S, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):956-967. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30432-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30432-0)
11. Turato G, Semenzato U, Bazzan E, Biondini D, Tinè M, Torrecilla N, et al. Blood Eosinophilia Neither Reflects Tissue Eosinophils nor Worsens Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(9):1216-1219. <https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1684LE>
12. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):2037-2047.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.010>

13. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, Parameswaran K, Gleich GJ, Berman L, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 1):1511-1517. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9804028>
14. Leigh R, Pizzichini MM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J.* 2006;27(5):964-971. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00072105>
15. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, Fagerås M. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):117-126. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30006-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30006-7)
16. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(1):48-55. <https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1553OC>
17. Ramakrishnan S, Jeffers H, Langford-Wiley B, Davies J, Thulborn SJ, Mahdi M, et al. Blood eosinophil-guided oral prednisolone for COPD exacerbations in primary care in the UK (STARR2): a non-inferiority, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised controlled trial [published online ahead of print, 2023 Nov 1]. *Lancet Respir Med.* 2023;S2213-2600(23)00298-9. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00298-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00298-9)
18. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(17):1613-1629. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708208>
19. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med.* 2019;381(11):1023-1034. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905248>
20. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2618-2625. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa023161>
21. Dasgupta A, Kjarsgaard M, Capaldi D, Radford K, Aleman F, Boylan C, et al. A pilot randomised clinical trial of mepolizumab in COPD with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J.* 2017;49(3):1602486. <https://doi.org/10.1183/13993003.02486-2016>
22. Kunz LIZ, Ten Hacken NH, Lapperre TS, Timens W, Kerstjens HAM, van Schadewijk A, et al. Airway inflammation in COPD after long-term withdrawal of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J.* 2017;49(6):1700848. <https://doi.org/10.1183/13993003.00848-2017>
23. Ballarin A, Bazzan E, Zenteno RH, Turato G, Baraldo S, Zanovello D, et al. Mast cell infiltration discriminates between histopathological phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(3):233-239. <https://doi.org/10.1164/rccm.201112-2142OC>
24. Doyle AD, Mukherjee M, LeSuer WE, Bittner TB, Pasha SM, Frere JJ, et al. Eosinophil-derived IL-13 promotes emphysema. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1801291. <https://doi.org/10.1183/13993003.01291-2018>
25. Shibata S, Miyake K, Tateishi T, Yoshikawa S, Yamanishi Y, Miyazaki Y, et al. Basophils trigger emphysema development in a murine model of COPD through IL-4-mediated generation of MMP-12-producing macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(51):13057-13062. <https://doi.org/10.1073/pnas.1813927115>
26. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med.* 2023;389(3):205-214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303951>
27. Yousuf AJ, Mohammed S, Carr L, Yavari Ramsheh M, Micieli C, Mistry V, et al. Astegolimab, an anti-ST2, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD-ST2OP): a phase 2a, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):469-477. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00556-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00556-7)
28. Rabe KF, Celli BR, Wechsler ME, Abdulai RM, Luo X, Boomsma MM, et al. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(11):1288-1298. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00167-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00167-3)
29. Lea S, Higham A, Beech A, Singh D. How inhaled corticosteroids target inflammation in COPD. *Eur Respir Rev.* 2023;32(170):230084. <https://doi.org/10.1183/16000617.0084-2023>
30. Wang Z, Locantore N, Halder K, Ramsheh MY, Beech AS, Ma W, et al. Inflammatory Endotype-associated Airway Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Stability and Exacerbations: A Multicohort Longitudinal Analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(12):1488-1502. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3448OC>
31. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(10):1114-1121. <https://doi.org/10.1164/rccm.200506-859OC>
32. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Mapp CE, Pieno M, et al. Airway eosinophilia and expression of interleukin-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy.* 1996;26(7):766-774. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1996.tb00606.x>



GOLD 2024: uma breve visão geral das principais mudanças

Alvar Agustí¹, Claus F. Vogelmeier²

Desde 2001 (há mais de vinte anos), a *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* (GOLD) publica e atualiza anualmente um documento que recomenda a melhor forma de diagnosticar e tratar a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).⁽¹⁾ Esse é um enorme e contínuo esforço de equipe, por isso queremos começar por reconhecer a dedicação e o trabalho árduo de todos os membros da GOLD ao longo dos anos (www.goldcopd.org). O documento GOLD 2024 acaba de ser lançado e está disponível para download gratuito no site da GOLD, juntamente com um guia de bolso e um conjunto de slides didáticos.⁽²⁾ Apresentamos aqui uma breve visão geral do que consideramos as mudanças (ou falta de mudanças) mais relevantes introduzidas nessa edição de 2024 das recomendações da GOLD.

Para começar, vale ressaltar que, para evitar potenciais duplicações e melhorar a legibilidade do documento, o Capítulo 3 (Evidências que embasam a prevenção e terapia de manutenção) e o Capítulo 4 (Manejo da DPOC estável) do documento GOLD 2023 foram agora fundidos em um único capítulo (novo Capítulo 3 do GOLD 2024: Prevenção e Manejo da DPOC). Além disso, o Comitê Científico da GOLD identificou vários tópicos que, embora já discutidos no GOLD 2023, exigiam e mereciam uma discussão mais aprofundada. Consequentemente, os seguintes aspectos sobre o diagnóstico ou manejo da DPOC foram ampliados e atualizados no GOLD 2024.

DIAGNÓSTICO

Espirometria

O GOLD 2024 continua a propor que a presença de VEF_1/CVF pós-broncodilatador $< 0,7$, no contexto clínico apropriado, é obrigatória para se estabelecer o diagnóstico de DPOC.⁽²⁾ No entanto, também reconhecemos que existe um debate em curso, e ainda não resolvido, sobre dois aspectos fundamentais dessa proposta. Primeiro, se o uso do limite inferior da normalidade (LIN) da relação VEF_1/CVF seria melhor ou pior do que o uso da relação fixa $< 0,7$ atualmente recomendada.⁽³⁾ Conforme já discutido no GOLD 2023, e agora ampliado no GOLD 2024, ambas as opções têm prós e contras.⁽²⁾ Por exemplo, indivíduos classificados como normais pelo critério do LIN, mas como tendo obstrução ou restrição pela relação fixa apresentam maior risco de mortalidade.⁽⁴⁾ Além disso, sabemos que a DPOC pode ocorrer em indivíduos jovens,⁽⁵⁾ e que, neles, uma relação fixa pode levar ao subdiagnóstico de pacientes que podem necessitar de tratamento.^(6,7) Além disso, também é controverso se o diagnóstico de DPOC deve ser baseado em valores espirométricos pré ou pós-broncodilatador. Nesse contexto, vale destacar os

resultados de uma análise recente da coorte SPIROMIC que mostra que a presença de obstrução reversível está associada ao aumento da incidência de DPOC ao longo do tempo.⁽⁸⁾ O Comitê Científico da GOLD continuará a discutir esses argumentos pró e contra essa principal ferramenta de diagnóstico da DPOC com o objetivo de fornecer uma proposta mais embasada no GOLD 2025.

PRESERVED RATIO IMPAIRED SPIROMETRY (PRISM, ESPIROMETRIA ALTERADA COM RELAÇÃO VEF_1/CVF PRESERVADA)

A PRISM é um padrão espirométrico caracterizado por $VEF_1/CVF \geq 0,70$ e VEF_1 pós-broncodilatador $< 80\%$ do previsto.⁽⁹⁾ A patogênese da PRISM ainda não está clara, mas as possíveis causas podem incluir doença cardíaca (ou seja, edema pulmonar), estágios iniciais de doença pulmonar obstrutiva ou restritiva, aprisionamento gasoso e/ou inspiração ou expiração incompleta (cooperação insuficiente).^(9,10) É importante ressaltar que, embora a PRISM possa não ficar estável ao longo do tempo, ela parece estar associada ao aumento do risco cardiovascular.⁽¹¹⁾ Evidentemente, conforme discutido no GOLD 2024, são necessárias pesquisas sobre a PRISM para melhor compreensão de sua patogênese e para determinação das melhores alternativas de manejo.⁽²⁾

Hiperinsuflação pulmonar

Esse é um dos principais mecanismos da dispneia, senão o principal, em pacientes com DPOC. A hiperinsuflação pode ser estática (em repouso) ou dinâmica (durante o exercício) e tem valor prognóstico.⁽¹²⁾ Os benefícios do tratamento broncodilatador provavelmente estão relacionados à "desinsuflação" pulmonar farmacológica. Isso é discutido em detalhes no GOLD 2024.

Alterações pulmonares intersticiais (API)

As API são frequentemente encontradas em pacientes com DPOC. Uma nova análise da coorte COPDGene mostrou que as API nem sempre são prejudiciais, mas que aquelas associadas à suspeita de doença pulmonar intersticial têm pior prognóstico.⁽¹³⁾

ABORDAGEM DO SUBDIAGNÓSTICO: RASTREAMENTO E BUSCA DE CASOS

Dados recentes mostram que 57% dos 986 indivíduos submetidos a rastreamento de câncer de pulmão por meio de TC de baixa dose nos quais também foi realizada espirometria forçada apresentavam DPOC e que, mais importante, 67% deles não foram diagnosticados (e, portanto, não foram tratados).

1. Respiratory Institute, Clinic Barcelona, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERES, Spain

2. Department of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Marburg, German Center for Lung Research (DZL), Marburg, Germany

MANEJO DO PACIENTE ESTÁVEL

Cessa  o do tabagismo

A se  o sobre cessac  o do tabagismo foi revista, e foi adicionada uma nova se  o sobre farmacoterapias para cessac  o do tabagismo. Além disso, foi revista a possibilidade de os cigarros eletrônicos poderem ajudar como ponte para cessac  o do tabagismo, e, com base nas evidências disponíveis e na falta de conhecimento sobre os efeitos em longo prazo dos cigarros eletrônicos na saúde respiratória,⁽¹⁴⁾ o GOLD 2024 não recomenda essa interven  o para cessac  o do tabagismo em pacientes com DPOC.

Terapia farmacológica inalatória

A terapia inalatória    a pedra angular do tratamento farmacológico em pacientes com DPOC. O GOLD 2024 expande a discussão sobre como escolher o melhor dispositivo inalatório para um determinado paciente considerando sua capacidade de utilizar o sistema de libera  o corretamente. O GOLD 2024 também discute o potencial impacto ambiental de diferentes inaladores e recomenda o uso, sempre que possível, de inaladores verdes.⁽¹⁵⁾

Por outro lado, o GOLD 2023 fez uma recomenda  o prática de se considerar o tratamento *inicial* com terapia tripla em pacientes do grupo E com mais de 300 eosinófilos/mL. Agora, uma análise retrospectiva recente de um grande banco de dados do mundo real (o *Clinical Practice Research Datalink*) do Reino Unido fornece embasamento para essa recomenda  o, embora se deva mencionar que essa análise não foi baseada em indivíduos randomizados.⁽¹⁶⁾

Agentes biológicos

Estudos anteriores sobre o mepolizumabe⁽¹⁷⁾ e o benralizumabe^(18,19) na DPOC produziram resultados inconclusivos. Por outro lado, o estudo BOREAS mostrou efeitos clínicos claros do dupilumabe em um

subgrupo selecionado de pacientes com DPOC (aqueles com mais de 300 eosinófilos/mL que, apesar do uso de terapia tripla, continuam a sofrer exacerba  es e a apresentar sintomas de bronquite crônica).⁽²⁰⁾ O GOLD 2024 reconhece esses resultados enquanto se aguardam estudos confirmatórios.⁽²⁾ Se confirmados, isso finalmente abriria a possibilidade do uso de terapia biológica em pacientes com DPOC.⁽²¹⁾

VACINA  O

O termo *imunossenesc  ncia* refere-se    deteriora  o gradual do sistema imunológico causada pelo avanço da idade.⁽²²⁾ A imunossenesc  ncia está associada    redu  o da capacidade de resposta a infec  es e de desenvolvimento de memória imunológica de longa dura  o.⁽²²⁾ Desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de infec  es respiratórias em idosos,⁽²²⁾ particularmente em pacientes com DPOC.⁽²³⁾ A abstinência do tabagismo, o consumo limitado de álcool, a prática regular de exercícios, uma dieta adequada e um programa de vacina  o adequado podem retardar o processo de imunossenesc  ncia (*aptidão imunológica*).⁽²²⁾ A Figura 1 apresenta as recomenda  es de vacina  o para pessoas com DPOC, que foram atualizadas de acordo com as orienta  es atuais do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos EUA. Em particular, o GOLD 2024 agora recomenda a vacina  o de pacientes com DPOC com as novas vacinas contra o vírus sincicial respiratório (VSR), que são altamente eficientes tanto na popula  o geral⁽²⁴⁾ quanto em pacientes idosos com comorbidades cardiorrespiratórias,⁽²⁵⁾ além das vacinas já recomendadas no GOLD 2023 (gripe, pneumococo, COVID-19, coqueluche e herpes zoster).

EXACERBA  ES

Tradicionalmente, a gravidade das exacerba  es tem sido determinada *post hoc* com base no tipo e local do cuidado recebido: leve se ambulatorial com altera  es

Vacina  o para DPOC estável

Figura 3.6

- A vacina  o contra influenza    recomendada para pessoas com DPOC (**Evidência B**)
- A OMS e o CDC recomendam a vacina  o contra o SARS-CoV-2 (COVID-19) para pessoas com DPOC (**Evidência B**)
- O CDC recomenda uma dose da vacina pneumocócica conjugada 20-valente (VPC20); ou uma dose da vacina pneumocócica conjugada 15-valente (VPC15) seguida pela vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23) para pessoas com DPOC (**Evidência B**)
- Foi demonstrado que a vacina  o pneumocócica reduz a incidência de pneumonia adquirida na comunidade e exacerba  es para pessoas com DPOC (**Evidência B**)
- O CDC recomenda a nova vacina contra o vírus sincicial respiratório (VSR) para indivíduos acima de 60 anos e/ou com doença cardíaca ou pulmonar crônica (**Evidência B**)
- O CDC recomenda a vacina  o Tdap (dT  p/dTP  a) para prote  o contra coqueluche (tosse comprida) para pessoas com DPOC que não foram vacinadas na adolescência (**Evidência B**), e a vacina zoster para prote  o contra herpes zoster para pessoas com DPOC acima de 50 anos (**Evidência B**)

Figura 1. Vacina  o para DPOC estável. Reproduzido do GOLD 2024 com permissão.⁽²⁾

terapêuticas mínimas, moderada se antibióticos e/ou esteroides sistêmicos foram prescritos e grave se o paciente foi hospitalizado. Essa classificação tem sido amplamente utilizada em muitos ensaios clínicos, bem como para classificar pacientes *estáveis* nos grupos A, B ou E para orientar o tratamento farmacológico inicial.⁽²⁾ É inútil, no entanto, orientar o tratamento no local do atendimento durante um episódio de exacerbação. Por isso, o GOLD 2023 adotou a proposta de Roma para a definição e avaliação da gravidade dos episódios de exacerbação da DPOC no local do atendimento com base em vários biomarcadores fisiológicos, independentemente do tipo ou local do cuidado.⁽²⁶⁾ O GOLD 2024 continua a propor o uso da classificação de Roma para orientar o tratamento do episódio de exacerbação, mas discute (e espera-se que esclareça) vários aspectos que merecem consideração: 1) é necessário separar a classificação fisiológica das exacerbações (proposta de Roma), destinada a orientar o tratamento no local do atendimento, a partir do local do cuidado (ambulatorio, internação), que pode ser ditado pela gravidade clínica da exacerbação, mas também pela estrutura dos diferentes sistemas de saúde, pela disponibilidade de recursos e/ou por condições pessoais/sociais (por exemplo: morar sozinho, comorbidades). Na verdade, o GOLD 2024 agora discute vários estudos retrospectivos que confirmam a validade da proposta de Roma para prever a mortalidade, mas que também mostraram que uma proporção substancial de pacientes hospitalizados teve, segundo Roma, exacerbações leves^(27,28); 2) a classificação do paciente estável nos grupos A, B ou E

para orientar o tratamento farmacológico inicial ainda deve se basear (por necessidade) na recordação do histórico de exacerbações *anteriores* que deverão ser classificadas como moderadas ou graves de acordo com o local e tipo de cuidado recebido.

CONCLUSÕES

Conforme discutido acima, o documento GOLD 2024 discute aspectos relevantes para o diagnóstico, prevenção e manejo da DPOC. Tal como tem feito ao longo das últimas duas décadas,⁽¹⁾ a GOLD continuará a fornecer às diferentes partes interessadas na DPOC, incluindo pacientes, médicos e outros profissionais de saúde, pesquisadores de ciências básicas, epidemiologistas, indústria farmacêutica e pagadores, as evidências mais atualizadas, revisadas de forma crítica, anualmente para melhorar o cuidado de pacientes com DPOC e atingir o objetivo distante de eventualmente eliminar a DPOC.⁽²⁹⁾

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Katie Lagerfeld (Diretora do programa GOLD) e Ruth Hadfield (escritora médica) o trabalho contínuo para tornar possível a publicação do documento GOLD todos os anos.

CONFLITOS DE INTERESSE

O Dr. Alvar Agusti é Presidente da Diretoria da GOLD. O Dr. Claus Vogelmeier é Presidente do Comitê Científico da GOLD.

REFERÊNCIAS

- Rodriguez-Roisin R, Rabe KF, Vestbo J, Vogelmeier C, Agusti A; all previous and current members of the Science Committee and the Board of Directors of GOLD (goldcopd.org/committees/). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 20th Anniversary: a brief history of time. Eur Respir J. 2017;50(1):1700671. <https://doi.org/10.1183/13993003.00671-2017>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2023 Nov 17]. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 Report. Available from: Available from: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
- Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function?. Thorax. 2007;62(3):237-241. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.068379>
- Mannino DM, Diaz-Guzman E. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds identifies patients at increased risk of mortality. Chest. 2012;141(1):73-80. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0797>
- Martinez FJ, Agusti A, Celli BR, Han MK, Allinson JP, Bhatt SP, et al. Treatment Trials in Young Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pre-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Time to Move Forward. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(3):275-287. <https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1663SO>
- Miller MR, Quanjer PH, Swanney MP, Ruppel G, Enright PL. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds misclassifies more than 20% of patients [published correction appears in Chest. 2011 Mar;139(3):733]. Chest. 2011;139(1):52-59. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0189>
- Bhatt SP, Sieren JC, Dransfield MT, Washko GR, Newell JD Jr, Stinson DS, et al. Comparison of spirometric thresholds in diagnosing smoking-related airflow obstruction. Thorax. 2014;69(5):409-414. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202810>
- Buhr RG, Barjaktarevic IZ, Quibrera PM, Bateman LA, Bleecker ER, Couper DJ, et al. Reversible Airflow Obstruction Predicts Future Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development in the SPIROMICS Cohort: An Observational Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med. 2022;206(5):554-562. <https://doi.org/10.1164/rccm.202201-0094OC>
- Wan ES. The Clinical Spectrum of PRISm. Am J Respir Crit Care Med. 2022;206(5):524-525. <https://doi.org/10.1164/rccm.202205-0965ED>
- Perez-Padilla R, Montes de Oca M, Thirion-Romero I, Wehrmeister FC, Lopez MV, Valdivia G, et al. Trajectories of Spirometric Patterns, Obstructive and PRISm, in a Population-Based Cohort in Latin America. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023;18:1277-1285. <https://doi.org/10.2147/COPD.S406208>
- Wan ES, Balte P, Schwartz JE, Bhatt SP, Cassano PA, Couper D, et al. Association Between Preserved Ratio Impaired Spirometry and Clinical Outcomes in US Adults [published correction appears in JAMA. 2022 Jan 18;327(3):286]. JAMA. 2021;326(22):2287-2298. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.20939>
- Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(6):591-597. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-867OC>
- Rose JA, Menon AA, Hino T, Hata A, Nishino M, Lynch DA, et al. Suspected Interstitial Lung Disease in COPD Gene Study. Am J Respir Crit Care Med. 2023;207(1):60-68. <https://doi.org/10.1164/rccm.202203-0550OC>
- Xie W, Kathuria H, Galiatsatos P, Blaha MJ, Hamburg NM, Robertson

- RM, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Incident Respiratory Conditions Among US Adults From 2013 to 2018. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2020816. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.20816>
15. Pernigotti D, Stonham C, Panigone S, Sandri F, Ferri R, Unal Y, et al. Reducing carbon footprint of inhalers: analysis of climate and clinical implications of different scenarios in five European countries. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1):e001071. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001071>
 16. Suissa S. Single-inhaler triple versus dual bronchodilator therapy for GOLD group E and other exacerbating patients with COPD: real-world comparative effectiveness and safety. *Eur Respir J*. 2023;62(3):2300883. <https://doi.org/10.1183/13993003.00883-2023>
 17. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1613-1629. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708208>
 18. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA Jr, Bafadhel M, She D, Ward CK, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):891-901. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70187-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70187-0)
 19. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1023-1034. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905248>
 20. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med*. 2023;389(3):205-214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303951>
 21. Agusti A. Biologics for COPD - Finally Here. *N Engl J Med*. 2023;389(3):274-275. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2305752>
 22. Villar-Álvarez F, de la Rosa-Carrillo D, Fariñas-Guerrero F, Jiménez-Ruiz CA. Immunosenescence, Immune Fitness and Vaccination Schedule in the Adult Respiratory Patient. *Open Respir Arch*. 2022;4(3):100181. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2022.100181>
 23. Faner R, Cruz T, Agusti A. Immune response in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(9):821-833. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2013.828875>
 24. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388(7):595-608. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209604>
 25. Feldman RG, Antonelli-Incalzi R, Steenackers K, Lee DG, Papi A, Ison MG, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Is Efficacious in Older Adults With Underlying Medical Conditions [published online ahead of print, 2023 Sep 12]. *Clin Infect Dis*. 2023;ciad471. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad471>
 26. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(11):1251-1258. <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1819PP>
 27. Crisafulli E, Sartori G, Huerta A, Gabarrús A, Fantin A, Soler N, et al. Association Between Rome Classification Among Hospitalized Patients With COPD Exacerbations and Short-Term and Intermediate-Term Outcomes [published online ahead of print, 2023 Jul 27]. *Chest*. 2023;S0012-3692(23)01056-5. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.07.021>
 28. Reumkens C, Endres A, Simons SO, Savelkoul PHM, Sprooten RTM, Franssen FME. Application of the Rome severity classification of COPD exacerbations in a real-world cohort of hospitalised patients. *ERJ Open Res*. 2023;9(3):00569-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00569-2022>
 29. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, Agusti A, Ash SY, Bafadhel M, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet*. 2022;400(10356):921-972. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01273-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01273-9)



Ampliação do acesso dos pacientes à espirometria no Sistema Único de Saúde do Brasil: não mais um sonho, mas uma quase realidade

Ricardo Amorim Corrêa^{1,2}, Eliane Viana Mancuzo^{1,2},
Camila Farnese Rezende², Antônio Luiz Pinho Ribeiro^{1,3}

A espirometria é um exame que mede o volume e o fluxo de ar que um indivíduo consegue expirar com esforço máximo após uma inspiração completa em um sistema selado.⁽¹⁾ Esse sistema, denominado espirômetro, foi desenvolvido por John Hutchinson e seu colega, Charles Thackrah, em 1831; o primeiro publicou mais tarde um artigo sobre as cinco medidas da espirometria moderna.⁽²⁾ Posteriormente, os espirômetros evoluíram de simples dispositivos mecânicos para sofisticados sistemas computacionais. Depois, estudos de base populacional estabeleceram valores espirométricos de referência, e a publicação de diretrizes com requisitos e padrões garantiu a confiabilidade e o controle de qualidade do exame.^(1,3)

As indicações da espirometria vêm aumentando paralelamente ao refinamento de outros métodos para o diagnóstico de doenças respiratórias prevalentes como asma, DPOC e bronquiectasias e de doenças pulmonares ocupacionais, intersticiais e vasculares. A espirometria é essencial não só no monitoramento da progressão da doença e da capacidade de resposta à terapia, mas também na prática clínica e na pesquisa, melhorando a qualidade e a precisão dos cuidados de saúde.⁽⁴⁾

A DPOC é a terceira principal causa de morte no mundo e a quarta em países de baixa e média renda. Segundo o estudo PLATINO,⁽⁵⁾ 87,5% dos indivíduos nunca haviam recebido o diagnóstico de DPOC e 82,3% nunca haviam recebido um tratamento farmacológico na cidade de São Paulo (SP). Esse quadro é semelhante em outros países. Dados derivados de quatro estudos epidemiológicos revelaram que apenas 26,4% dos participantes relataram já ter realizado um teste de função pulmonar e apenas 5,0% haviam recebido o diagnóstico de DPOC, resultando em uma taxa de subdiagnóstico de 81,4%.⁽⁶⁾

A asma causa morbidade significativa em indivíduos de todas as idades e afeta grande parte da população mundial, e, apesar das terapias modernas disponíveis, a doença permanece subdiagnosticada e não controlada, resultando em significativa morbidade e absenteísmo e em alto risco de exacerbações e de visitas à emergência e hospitalizações. Na América Latina, apenas 51% e 38% dos adultos e crianças com asma, respectivamente, já haviam realizado espirometria, e dois terços deles relataram ter realizado o exame no ano anterior.⁽⁷⁾ Esses dados retratam a subutilização da espirometria e a alta taxa de subdiagnóstico das doenças respiratórias no Brasil e em outros países de baixa e média renda em

virtude da percepção equivocada de médicos e pacientes sobre o diagnóstico e monitoramento dessas doenças e da pouca disponibilidade de espirometria na região. Para piorar a situação, a pandemia de COVID-19 levou a um aumento da procura por cuidados respiratórios e do uso de recursos de saúde, incluindo o uso da espirometria e de outros exames.⁽⁸⁾

Considerando a dimensão continental do Brasil e a heterogeneidade do sistema de atenção primária, o aumento do acesso à espirometria exige muito. Como isso poderia ser abordado? Uma das possibilidades seria utilizar a eletrônica para cobrir grandes áreas geográficas em todo o país. Os sistemas de telessaúde (ST) têm sido ferramentas importantes nesse contexto. O preditor mais importante para o uso de tecnologias digitais é a usabilidade dessas tecnologias, enquanto as principais barreiras são questões tecnológicas, má conectividade, analfabetismo computacional, incapacidade de realizar exames físicos, entre outras. Em geral, a disponibilidade de suporte remoto via web para unidades de atenção primária à saúde (APS) envolvendo técnicos e especialistas gera um impacto positivo na qualidade da espirometria.⁽⁹⁾

Na cidade de Belo Horizonte (MG), o Centro de Telessaúde do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais associou-se ao Ministério da Saúde para implementar o Sistema de Tele-espirometria Brasil (ST-BR) em várias unidades de APS em cidades com índice de desenvolvimento humano baixo a médio no Brasil, a fim de auxiliar os médicos das unidades de APS em sua prática cotidiana por meio de uma ferramenta confiável e de fácil acesso.⁽¹⁰⁾ O projeto incluiu várias etapas: composição da equipe para seleção dos municípios, desenvolvimento de treinamento virtual e presencial sobre espirometria, aquisição de espirômetros, criação e validação de software para transmissão dos exames, seleção de pneumologistas para interpretação dos resultados, treinamento presencial dos funcionários das unidades de APS, reciclagem periódica dos técnicos e avaliação da qualidade dos exames e dos laudos. Os municípios foram selecionados com base na participação na estratégia brasileira de saúde da família, disponibilidade de prontuários eletrônicos, carga de asma e DPOC e alta mortalidade por COVID-19. Os municípios tiveram que selecionar técnicos para receber treinamento, garantir a compra de bocais e filtros para espirômetros e manter uma oferta regular de espirometrias. O ST-BR forneceu

1. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

2. Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

3. Centro de Telessaúde, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

treinamento a médicos especialistas selecionados para a interpretação e emissão de laudos de espirometria e para teleconsultas assíncronas.

A implementação do ST-BR ocorreu entre janeiro de 2022 e junho de 2023. Até o envio deste manuscrito, o ST-BR já estava ativo em 147 municípios e haviam sido realizadas mais de 14.500 espirometrias. A qualidade das espirometrias foi avaliada remotamente e melhorou à medida que o número de espirometrias aumentou (atualmente, 80,62% estão na categoria A ou B).

Uma análise de custo-efetividade do uso dos ST mostrou que ele é 23% mais caro, mas 46% mais efetivo, sendo que os custos tendem a diminuir à medida que aumenta o número de exames realizados.⁽¹¹⁾ No entanto, como a qualidade dos ST pode diminuir ao longo do tempo, um controle de qualidade centralizado e um programa de reciclagem são obrigatórios.⁽¹²⁾

Em conclusão, existe uma grande demanda por testes de função pulmonar nas unidades de APS em todo o mundo, e isso se agravou após a eclosão da pandemia de COVID-19 no Brasil. O ST-BR mostrou que é possível aumentar em larga escala a oferta de

espirometria no país por meio de um sistema remoto estruturado, ágil e bem monitorado, utilizando recursos eletrônicos adequados.

APOIO FINANCEIRO

Antônio Luiz Pinho Ribeiro recebe apoio financeiro parcial do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processos n. 310790/2021-2 e n. 465518/2014-1) e da Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG; Processos PPM-00428-17 e RED-00081-16).

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

RAC contribuiu para a concepção. RAC, EVM, CFR e ALPR contribuíram igualmente para a redação e revisão da versão final do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- 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>
- Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Med Chir Trans*. 1846;29:137-252. <https://doi.org/10.1177/095952874602900113>
- Pereira CAC, Soares MR, Gimenez A. The importance of appropriate reference values in patients suspected of having obstructive lung disease. *J Bras Pneumol*. 2019;45(6):e20190299. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190299>
- Kouri A, Dandurand RJ, Usmani OS, Chow CW. Exploring the 175-year history of spirometry and the vital lessons it can teach us today. *Eur Respir Rev*. 2021;30(162):210081. <https://doi.org/10.1183/16000617.0081-2021>
- Nascimento OA, Camelier A, Rosa FW, Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is underdiagnosed and undertreated in São Paulo (Brazil): results of the PLATINO study. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(7):887-895. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006005000133>
- Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015;148(4):971-985. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2535>
- Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, Levy G, Chiarella P, Soriano JB, et al. Asthma control in Latin America: The Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;17(3):1917. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892005000300007>
- Burgos Rincón F, Martínez Llorens J, Cordovilla Pérez R. Impact of the COVID-19 Pandemic on Lung Function Laboratories: Considerations for "Today" and the "Day After". *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(10):611-612. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2020.07.009>
- Burgos F, Disdier C, de Santamaria EL, Galdiz B, Roger N, Rivera ML, et al; Telemedicine enhances quality of forced spirometry in primary care. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1313-1318. <https://doi.org/10.1183/09031936.00168010>
- Alkmim MB, Figueira RM, Marcolino MS, Cardoso CS, Pena de Abreu M, Cunha LR, et al. Improving patient access to specialized health care: the Telehealth Network of Minas Gerais, Brazil. *Bull World Health Organ*. 2012;90(5):373-378. <https://doi.org/10.2471/BLT.11.099408>
- Marina N, Bayón JC, López de Santa María E, Gutiérrez A, Inchausti M, Bustamante V, et al. Economic Assessment and Budgetary Impact of a Telemedicine Procedure and Spirometry Quality Control in the Primary Care Setting. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(1):24-28. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2015.11.002>
- Pérez-Padilla R, Vázquez-García JC, Márquez MN, Menezes AM; PLATINO Group. Spirometry quality-control strategies in a multinational study of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2008;53(8):1019-1026. PMID: 18655739.



Nódulos subssólidos, adenocarcinomas e COVID-19: procurando agulhas num palheiro

Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres¹, Edson Marchiori²

Até novembro de 2023, Organização Mundial da Saúde contabilizou acima de 770 milhões de casos confirmados de COVID-19.⁽¹⁾ Considerando-se que a TC do tórax apresentou papel de relevância no manejo desses pacientes durante a pandemia, na melhor das hipóteses podemos supor que dezenas de milhões de TC foram realizadas nesse período. Mesmo que por motivos não relacionados, sob a perspectiva da imagem oncológica, provavelmente foi realizado o maior rastreamento oportunista de neoplasias pulmonares de que se tem notícias.

Neste sentido, o estudo de Zanardo et al.⁽²⁾ traz luz a uma relevante questão que envolve o diagnóstico diferencial dos nódulos pulmonares subssólidos (NSS) e o conhecimento atual sobre a morfologia/evolução tomográfica dos adenocarcinomas. Mesmo que sem significância estatística, foi demonstrada uma tendência de redução no diagnóstico de NSS na amostra colhida durante o período da pandemia de COVID-19 ao serem interpretadas por um radiologista torácico. O fato se explica pela semelhança morfológica entre lesões persistentes que se apresentam como NSS e aquelas transitórias relacionadas ao SARS-CoV-2 à TC, destacando-se a possibilidade de alterações neoplásicas, em especial lesões no espectro dos adenocarcinomas. Em se imaginando um cenário de vida real durante a pandemia, alguns fatores podem ter potencialmente complicado o possível subdiagnóstico de NSS persistentes. Primeiro, durante aquele período os radiologistas foram expostos a um número desproporcional de TC de tórax para avaliação, com exigências de rápidas respostas nos relatórios, o que certamente reduziu o tempo de interpretação e pode ter influenciado o detalhamento de algumas dessas lesões.⁽³⁾ Segundo, com a demanda aumentada, radiologistas com níveis variados de experiência em imagem torácica (e em consequência familiaridade com interpretação de NSS) foram convocados para a interpretação desses exames.

Importantes estudos sobre o diagnóstico morfológico dos adenocarcinomas pulmonares foram publicados nos anos da década de 1990, dentre eles destacando-se o de Noguchi et al.,⁽⁴⁾ correlacionando o aspecto morfológico (histopatológico) e prognóstico dos pequenos adenocarcinomas pulmonares. Dos respectivos estudos derivou-se o conhecimento da morfologia e evolução desses tumores na TC, e os NSS persistentes (semisólidos ou puramente em vidro fosco) passaram a ser reconhecidos pelo seu potencial neoplásico.⁽⁵⁾ Vale enfatizar que o diagnóstico diferencial de NSS é amplo nas lesões transitórias, incluindo alterações inflamatórias e infecciosas (inclusive COVID-19) e hemorragia focal, enquanto nas lesões persistentes abrange fibrose intersticial, pneumonia

em organização, endometriose e neoplasias (incluindo alterações no espectro de adenocarcinomas, distúrbios linfoproliferativos e, menos comumente, implantes neoplásicos secundários).⁽⁶⁾

Embora a semiologia morfológica dos NSS na TC seja limitada na diferenciação entre lesões benignas e neoplasias (em especial adenocarcinomas), devem ser valorizadas para a última etiologia aquelas lesões persistentes e apresentando achados específicos como espículas, lucências internas, convergência vascular, interface grosseira mas bem definida com o parênquima adjacente, e retração pleural.⁽⁷⁾ Dentro dos protocolos atuais de manejo diagnóstico dos NSS pela sociedade Fleischner⁽⁸⁾ são combinados elementos morfológicos (lesões puramente em vidro fosco ou semisólidas), tamanho e multiplicidade para sugestões de seguimento, sendo frequentemente acompanhadas por longos períodos de tempo para a avaliação de seu comportamento.

A população feminina merece atenção especial, e no estudo de Zanardo et al.⁽²⁾ tiveram mais NSS detectados independente do status para COVID-19. Tem sido demonstrada uma tendência para aumento na frequência de neoplasias pulmonares na população feminina em vários países, inclusive com expectativas de que a mortalidade por neoplasias pulmonares ultrapasse a mortalidade por neoplasias mamárias.⁽⁹⁾ Ademais, alguns estudos de rastreamento têm mostrado maior benefício de redução de mortalidade por neoplasias pulmonares nas mulheres, com destaque para um estudo no qual a redução da mortalidade específica por neoplasias pulmonares foi de 24% em homens e 33% em mulheres.^(9,10)

Voltamos assim ao ponto dos incontáveis estudos tomográficos do tórax realizados em todo o mundo durante o desafiador período da pandemia por COVID-19. Precisamos refletir que, dada a semelhança morfológica entre as alterações pulmonares determinadas pelo SARS-CoV-2 e lesões no espectro dos adenocarcinomas, algumas das últimas podem não ter sido prontamente reconhecidas. Prospectivamente, vale reforçar à comunidade radiológica a importância da análise comparativa criteriosa das TC de tórax atuais com eventuais exames anteriores durante aquele período para diagnóstico retrospectivo e manejo adequado dessas lesões.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Os autores contribuíram igualmente para este editorial.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

1. Hospital Israelita Albert Einstein, Goiânia (GO) Brasil.

2. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage on the internet]. Geneva: WHO; c2023 [cited 2023 Dec 2]. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Zanardo AP, Brentano VB, Grando RD, Rambo RR, Hertz FT, Anflor Júnior LC, et al. Detection of subsolid nodules on chest CT scans during the COVID-19 pandemic. *J Bras Pneumol*. 2023;49(6):20230300.
3. Alaref A, Elnayal A, Kulkarni A, Alabousi A, Van Der Pol C. Burnout Exacerbation due to COVID-19 Pandemic. *Can Assoc Radiol J*. 2022;73(1):272. <https://doi.org/10.1177/08465371211022291>
4. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*. 1995;75(12):2844-2852. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950615\)75:12<2844::AID-CNCR2820751209>3.0.CO;2-](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950615)75:12<2844::AID-CNCR2820751209>3.0.CO;2-)
5. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):244-285. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318206a221>
6. Carter BW, Walker CM, Hobbs SB, Chung JH. A Subsolid Pulmonary Lesion. Diagnostic Considerations and Management Options. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(7):1180-1182. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201601-086CC>
7. Fan L, Liu SY, Li QC, Yu H, Xiao XS. Multidetector CT features of pulmonary focal ground-glass opacity: differences between benign and malignant. *Br J Radiol*. 2012;85(1015):897-904. <https://doi.org/10.1259/bjr/33150223>
8. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017;284(1):228-243. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659>
9. Revel MP, Chassagnon G. Ten reasons to screen women at risk of lung cancer [published correction appears in *Insights Imaging*. 2023 Nov 22;14(1):198]. *Insights Imaging*. 2023;14(1):176. <https://doi.org/10.1186/s13244-023-01512-8>
10. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503-513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>



Enfisema parasseptal

Edson Marchiori¹, Bruno Hochhegger², Gláucia Zanetti¹

Homem, 35 anos, com queixas de tosse seca e dispneia progressiva há 2 anos, com piora recente. Usuário de maconha desde os 11 anos. A TC do tórax evidenciou múltiplas imagens císticas subpleurais, formando uma camada única (Figura 1).

Formações císticas subpleurais têm basicamente dois diagnósticos diferenciais: faveolamento e enfisema parasseptal. O faveolamento é um padrão tomográfico que consiste de múltiplos cistos agrupados em camadas e compartilhando paredes, em topografia subpleural. Histologicamente, faveolamento corresponde à formação de cistos pulmonares criados pela destruição de espaços aéreos distais, por fibrose do parênquima pulmonar, com desarranjo da arquitetura de ácinos e bronquíolos. Em síntese, a identificação de faveolamento pulmonar significa a presença de fibrose e é um importante critério para o diagnóstico de pneumonia intersticial usual.⁽¹⁾

Enfisema é caracterizado patologicamente pelo alargamento anormal e permanente dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal, com destruição das paredes alveolares. A classificação do enfisema é tradicionalmente baseada na localização da doença em relação ao lóbulo secundário. Os principais tipos são enfisema centroacinar ou centrolobular, parasseptal ou acinar distal e panacinar ou panlobular. Os achados tomográficos são de áreas de baixa atenuação, tipicamente sem paredes visíveis. No enfisema parasseptal ocorre um alargamento permanente da região

distal do lóbulo pulmonar secundário, com destruição de ductos e sacos alveolares, com alvéolos dilatados em localização subpleural junto aos septos interlobulares. No enfisema parasseptal, as formas menos graves são de difícil detecção nas radiografias do tórax. Na TC são vistas formações císticas subpleurais eventualmente separadas por septos interlobulares intactos. Caracteristicamente, é delimitado pela superfície pleural ou septos interlobulares. As porções anteriores e posteriores dos lobos superiores e as porções posteriores dos lobos inferiores são mais frequentemente afetadas. Bolhas podem estar associadas a essa forma de enfisema. Se ocorrer isoladamente ou for o tipo predominante, o enfisema parasseptal tende a não causar quaisquer sintomas respiratórios e, portanto, muitas vezes é sub-reconhecido clinicamente.⁽²⁾

O enfisema parasseptal é mais comum em fumantes de maconha do que em fumantes apenas de tabaco. Parece que certas manobras realizadas pelos fumantes de maconha, como a inalação com manobra de Valsalva, podem levar a barotrauma e formação de bolhas apicais. O enfisema parasseptal é o padrão predominante observado em fumantes de maconha, enquanto o enfisema centrolobular é mais observado em fumantes apenas de tabaco. Isso pode representar um estágio anterior de formação de bolhas apicais relatadas em fumantes de maconha. Nosso paciente era um fumante pesado de maconha, que desenvolveu enfisema parasseptal.⁽³⁾

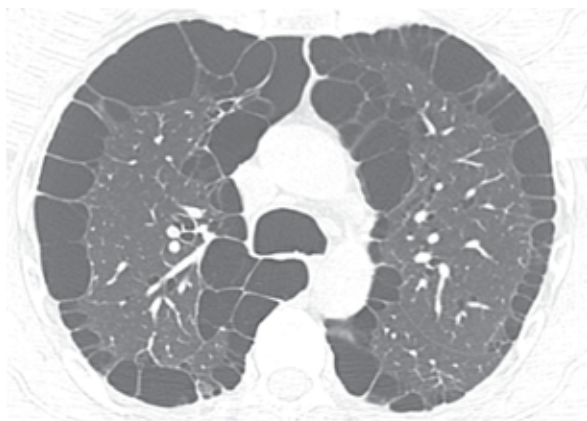


Figura 1. TC no plano axial, corte ao nível dos lobos superiores, mostrando formações císticas subpleurais, em camada única, compatível com enfisema parasseptal.

REFERÊNCIAS

1. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. Honeycombing. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000232>
2. Hochhegger B, Marchiori E, Rodrigues R, Mançano A, Jasinowodolinski D, Chate RC, et al. Consensus statement on thoracic radiology terminology in Portuguese used in Brazil and in Portugal [published correction appears in J Bras Pneumol. 2022 Jan 10;47(6):e20200595errata]. J Bras Pneumol. 2021;47(5):e20200595. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200595>
3. Murtha L, Sathiadoss P, Salameh JP, McInnes MDF, Revah G. Chest CT Findings in Marijuana Smokers. Radiology. 2023;307(1):e212611. <https://doi.org/10.1148/radiol.212611>

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



Elaboração de um protocolo de pesquisa: abordagem abrangente passo a passo

Ricardo Gassmann Figueiredo^{1,2}, Cecilia María Patino^{2,3},
Juliana Carvalho Ferreira^{2,4}

CENÁRIO PRÁTICO

Um grupo de pesquisadores planeja conduzir um estudo transversal para estimar a prevalência de fragilidade em pacientes idosos com asma moderada a grave e relatar uma medida de associação entre controle da asma e fragilidade.⁽¹⁾ O protocolo de pesquisa delinea as interações complexas do controle da asma em pacientes frágeis e a motivação para abordar essa questão de pesquisa. O desenho, objetivos, métodos, questões éticas, riscos e impacto do estudo também são detalhados no protocolo.

O QUE É UM PROTOCOLO DE PESQUISA?

Um protocolo de pesquisa bem estruturado orienta os pesquisadores através do intrincado processo de condução de pesquisas rigorosas. Um protocolo de pesquisa é projetado para ser conciso e independente e resumir os aspectos centrais do estudo. A autodisciplina

é vital nesse processo, pois requer que o investigador estruture os conceitos centrais do estudo e revele questões particulares que demandam atenção.⁽²⁾ O protocolo de pesquisa serve frequentemente de base para o desenvolvimento de um manual de procedimentos operacionais, que inclui informações abrangentes sobre a organização e políticas do estudo, bem como uma abordagem operacional dos procedimentos delineados no protocolo do estudo; portanto, os dois documentos são complementares.

ELEMENTOS DE UM PROTOCOLO DE PESQUISA

A estrutura de protocolo de pesquisa (demonstrado no Quadro 1) geralmente inclui título, justificativa, informações de contexto, objetivos, metodologia, gerenciamento de dados, plano estatístico, controle de qualidade, ética,

Quadro 1. Abordagem passo a passo para protocolos de pesquisa.

Passo	Descrição
Título	Conciso, reflete as principais ideias do estudo e atrai a atenção do leitor
Contexto e justificativa	Qual é o problema? Por que é importante? O que se sabe sobre ele?
Objetivos	Específicos, mensuráveis e estabelecidos antes da realização do estudo
Relevância e desenho do estudo	Contribuições do estudo para a área, alinhadas com a justificativa e os objetivos
Métodos	Participantes, exposições/intervenção, desfechos, local do estudo, critérios de elegibilidade, cronograma dos participantes, tamanho da amostra, recrutamento e cegamento Roteiro detalhado: Como o estudo será conduzido? Por que o desenho descrito foi escolhido?
Coleta, acesso e gerenciamento de dados	Métodos para armazenamento, segurança e privacidade de dados e para tratamento de dados faltantes
Plano estatístico	Estatísticas descritivas, testes de hipóteses, tamanho da amostra e cálculo do poder
Controle de qualidade	Credibilidade da pesquisa: instrumentos, coleta de dados, obtenção de dados
Ética	Dilemas éticos, submissão aos comitês de ética em pesquisa, Termo de Consentimento Informado
Papéis e responsabilidades	Afiliações, funções e responsabilidades daqueles que contribuirão para o protocolo ⁽³⁾
Orçamento	Despesas detalhadas: pessoal, equipamentos, insumos, logística
Financiamento	Fontes de apoio financeiro
Plano de divulgação	Comunicação eficaz dos resultados da pesquisa
Cronologia	Ser realista sobre o gerenciamento do projeto ao longo da pesquisa
Referências	Verificar as diretrizes dos editores, considerar o uso de um software gerenciador de referências
Apêndices	Descrições extensas de procedimentos, questionários e termos de consentimento informado
Versão do protocolo	Indicador da versão e data do protocolo

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Estadual de Feira de Santana – PPGSC-UEFS – Feira de Santana (BA) Brasil.
2. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research-MECOR-program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.
3. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles (CA) USA.
4. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

orçamento, plano de desenvolvimento, cronograma, referências e apêndices, embora as seções incluídas variem dependendo dos modelos institucionais.

O título deve ser conciso, descritivo e envolver os leitores, refletindo de forma eficaz o cerne da pesquisa.⁽³⁾ A seção do contexto delinea os fatores determinantes e a motivação para a condução da pesquisa. Deve fornecer um contexto amplo, elucidar o problema, abordar lacunas específicas de conhecimento e estabelecer a justificativa para o estudo. Em nosso exemplo prático, os autores forneceram informações de contexto sobre como os aspectos multidimensionais da fragilidade estão imbricados no manejo adequado da asma em pacientes com idade avançada. Essa seção deve estar alinhada com os objetivos, destacando os potenciais impactos do estudo. Os objetivos da pesquisa devem ser claros, mensuráveis e precisos e devem ser definidos antes da condução do estudo.⁽²⁾ Após a declaração do objetivo principal, objetivos secundários podem ser adequados. Os objetivos orientarão o desenho e a metodologia do estudo, direcionando a atenção para os resultados pretendidos da pesquisa.

A seção de métodos é um plano detalhado do projeto de pesquisa e a base para o manual de procedimentos operacionais. Deve detalhar o desenho do estudo, a seleção dos participantes (elegibilidade, amostragem e recrutamento), as variáveis, a obtenção de dados, o gerenciamento de dados (armazenamento, segurança, privacidade e tratamento de dados faltantes), o plano estatístico e o cálculo do tamanho da amostra. A robustez científica do estudo depende da sua metodologia, garantindo validade e replicabilidade. O plano estatístico deve delinear claramente os métodos de análise, o software utilizado e os critérios para determinação da significância estatística. Os mecanismos de controle de qualidade dão suporte à validade interna do estudo. Esse segmento deve descrever medidas para minimizar vieses e garantir a qualidade dos dados.⁽²⁾ Os passos podem incluir a verificação regular de dados, a calibração

e certificação de instrumentos e o treinamento de pessoal de pesquisa.

Considerações éticas são fundamentais em pesquisas. Essa seção deve documentar as questões que provavelmente suscitarão preocupações éticas, incluindo consentimento informado, confidencialidade, proteção de dados e potenciais dilemas éticos.⁽³⁾ Além disso, deve também mencionar as aprovações obtidas dos Comitês de Ética em Pesquisa. A seção do orçamento detalha as necessidades financeiras da pesquisa. Inclui custos com pessoal, equipamentos, materiais, logística, insumos e contingências. Um cronograma realista e bem planejado é crucial para o sucesso do gerenciamento do projeto.

As deficiências na divulgação e transferência eficaz do conhecimento baseado em pesquisas para a prática clínica podem prejudicar os potenciais benefícios do projeto de pesquisa. Portanto, a maioria das agências de financiamento de pesquisas em saúde espera comprometimento por parte dos investigadores com a divulgação ativa dos resultados dos estudos. A integração de um plano de divulgação no protocolo de pesquisa facilitará a comunicação eficaz dos resultados da pesquisa para a comunidade científica e para aqueles que podem aplicar o conhecimento em situações do mundo real.

MENSAGENS-CHAVE

1. Um protocolo de pesquisa abrangente não apenas fornece um roteiro para a implementação do estudo, mas também garante que a pergunta de pesquisa seja abordada de acordo com padrões de pesquisa de alta qualidade.
2. O controle de qualidade é essencial para melhorar a validade interna do estudo.
3. Uma abordagem estruturada de condução de pesquisa reduz a probabilidade de conclusões enganosas e de vieses, garantindo a validade e a reprodutibilidade do estudo.

REFERÊNCIAS

1. Figueiredo RG, Pinheiro GP, Arata V, Leal MFM, Santana CVN, Tiraboschi TL, et al. Impact of frailty in elderly patients with moderate to severe asthma. *PLoS One*. 2022;17(7):e0270921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270921>
2. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing Clinical Research*. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
3. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013;158(3):200-207. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583>



O laboratório de função pulmonar para auxílio no manejo da doença cardíaca

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

CONTEXTO

Os testes de função pulmonar (TFP) são altamente sensíveis a distúrbios na unidade cardiopulmonar. Reconhecer os efeitos da doença cardíaca nos TFP é fundamental para a interpretação adequada dos testes, uma tarefa particularmente desafiadora na presença de distúrbios respiratórios coexistentes.

VISÃO GERAL

Paciente de 72 anos, ex-fumante, realizou TFP por dispneia desproporcional após otimização do tratamento para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr). O VR e a capacidade residual funcional (CRF) estavam acentuadamente aumentados ($\sim 160\%$), apesar de apenas uma leve e proporcional redução do VEF_1 e da CVF pós-broncodilatador (BD) com CPT preservada. Diante da presença de aprisionamento aéreo e do histórico de tabagismo, iniciou-se o uso de BD de longa duração com rápida melhora da dispneia (caso 1). Paciente de 81 anos, ex-fumante, com internação hospitalar por ICFEr descompensada, apresentou obstrução "fixa" com DL_{CO} baixa uma semana após a alta. Recusou o tratamento com BD para potencial DPOC. Dois meses depois, todos os TFP estavam dentro da normalidade (caso 2).

A interpretação clínica dos TFP na doença cardíaca associada à congestão pulmonar e/ou baixo débito cardíaco está repleta de armadilhas.^(1,2) Na ICFEr crônica, reduções dos volumes pulmonares (baixa complacência pulmonar, preenchimento alveolar, cardiomegalia) e, em alguns pacientes, fraqueza muscular inspiratória podem causar restrição. Se suficientemente graves, isso pode "normalizar" a espirometria e contrabalançar qualquer hiperinsuflação na DPOC coexistente.⁽³⁾ Aprisionamento aéreo não é comumente observado na ICFEr estável e, no contexto clínico adequado, pode sinalizar doença subjacente das vias aéreas (caso 1; Figura 1A). Ventilação exagerada⁽⁴⁾ com oferta inadequada de O_2 aos músculos no teste de esforço cardiopulmonar pode sugerir que a ICFEr contribui para a dispneia aos esforços na DPOC. Obstrução evidente com redução dos fluxos expiratórios intermediários causada pelo espessamento peribronquiolar, inchaço da mucosa e reflexos vagais podem ocorrer na ICFEr descompensada aguda ("asma cardíaca"; Figura 1B). Essas alterações podem levar semanas para se resolver (caso 2), frequentemente acompanhadas de

hiperresponsividade das vias aéreas.⁽⁵⁾ Embora um maior volume de sangue capilar possa aumentar a condutância "vascular" para a transferência gasosa, isso é suplantado por aumentos na resistência da "membrana". Assim, reduções leves a moderadas na DL_{CO} — que pioram com a progressão da ICFEr — podem tornar difícil determinar a contribuição de qualquer doença pulmonar subjacente (por exemplo, DPOC, doença pulmonar intersticial) para DL_{CO} baixa (Figura 1B).

Diferentemente do que acontece na ICFEr, um leve decréscimo na $VEF_1/CV(F)$ e aumentos do VR são frequentemente observados em pacientes com doença valvar mitral moderada a grave estável, provavelmente em virtude dos vasos congestionados nas paredes alveolares que impedem a desinsuflação completa. A doença cardíaca congênita associada a *shunt* da esquerda (E) para a direita (D) e aumento do volume sanguíneo capilar pode aumentar a DL_{CO} e o coeficiente de transferência de monóxido de carbono (K_{CO}). Hipoxemia leve e aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio podem ocorrer por desequilíbrio entre ventilação e perfusão. A hipoxemia grave é a marca registrada dos pacientes com *shunt* D-E (por exemplo, tetralogia de Fallot, síndrome de Eisenmenger), sendo a fração de *shunt* estimada pelo teste de inalação de O_2 a 100%.⁽⁶⁾

MENSAGEM CLÍNICA

Diante do fato de que as doenças respiratórias e cardíacas frequentemente coexistem e diante das consequências sobrepostas para a função pulmonar, o pneumologista deve reconhecer os "tons de cinza" ao interpretar os TFP nesses pacientes. Frequentemente, pouco se sabe sobre a probabilidade pré-teste da doença ou a gravidade/estabilidade da doença em pacientes com doença cardíaca conhecida. Assim, o laudo deve afirmar com cautela que os resultados dos testes devem ser analisados considerando-se o contexto clínico do indivíduo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram na conceituação, redação, revisão e edição.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

1. Pulmonary Function Laboratory and Respiratory Investigation Unit, Division of Respiriology, Kingston Health Science Center & Queen's University, Kingston (ON) Canada.

2. Unidade de Fisiologia Pulmonar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

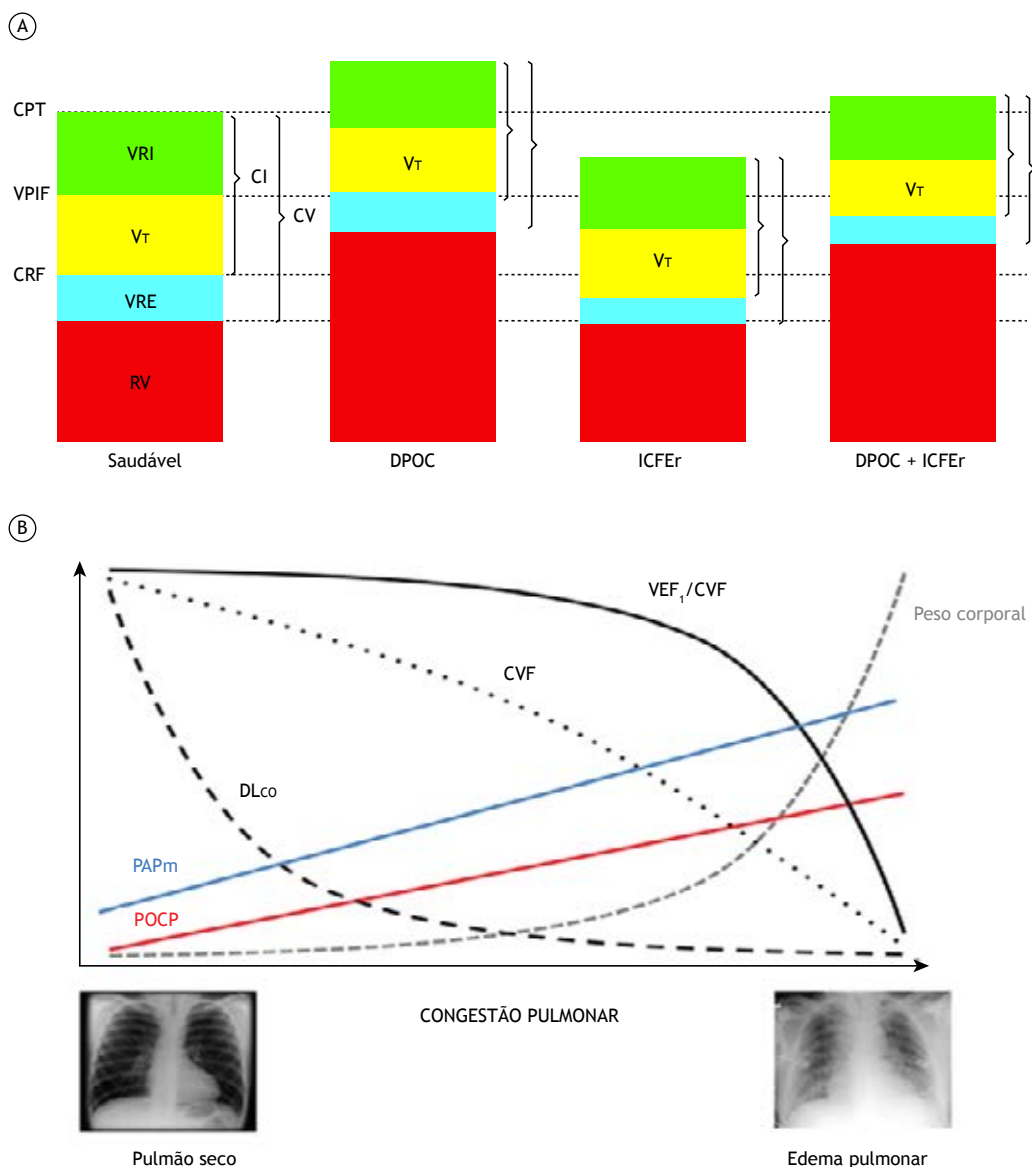


Figura 1. Consequências funcionais respiratórias da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFer) com o maior potencial de influência na interpretação dos testes de função pulmonar. O painel A mostra os efeitos da DPOC, da ICFer e da combinação das duas nos volumes e capacidades pulmonares em repouso em indivíduo não obeso. Graus variáveis de hiperinsuflação torácica ($\uparrow$ CPT), hiperinsuflação pulmonar ($\uparrow$ CRF) e aprisionamento gasoso ($\uparrow$ VR) resultam em baixo volume disponível ($\downarrow$ CI) para expansão do volume corrente (V_T) em pacientes com DPOC moderada a grave. Esta última consequência também é observada na ICFer moderada a grave em que o efeito mecânico mais consistente é a redução da CPT que também é mais pronunciada do que as encontradas na CRF. Diferentemente do que acontece na DPOC, o decréscimo da CI na ICFer ocorre predominantemente devido a um "teto" mais baixo (CPT) e não devido a um "piso" mais alto (CRF). As medidas do volume pulmonar (pletismografia corporal, por exemplo) são particularmente úteis para sugerir a coexistência de IC e DPOC. A ICFer pode "normalizar" a CPT em pacientes com DPOC com hiperinsuflação torácica prévia. Por outro lado, VR e VR/CPT elevados podem indicar a presença de aprisionamento aéreo relacionado à DPOC, já que o VR é mais "resistente" a diminuir em decorrência da ICFer coexistente do que a CPT. O painel B fornece uma representação esquemática de potenciais trajetórias de função pulmonar, hemodinâmica e peso corporal com a progressão da congestão pulmonar (e periférica). À medida que a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo aumenta ($\uparrow$ pressão de oclusão capilar pulmonar; POCP), ocorrem congestão pulmonar e edema intersticial, causando reduções na CVF e na DL_{CO} , enquanto a VEF_1/CVF permanece normal. Portanto, a CVF e particularmente a DL_{CO} podem diminuir mesmo com congestão moderada, enquanto um padrão do tipo obstrutivo (VEF_1/CVF baixa) pode surgir com congestão avançada causada pelo espessamento da parede brônquica por edema e pelo aumento do volume vascular, edema peribrônquico, ingurgitamento vascular, baixas forças de distensão radial na parede brônquica em virtude dos baixos volumes pulmonares e aumento da contratilidade do músculo liso das vias aéreas provocada por mecanismos neuro-humorais. VPIF: volume pulmonar inspiratório final; CRF: capacidade residual funcional; VRI: volume de reserva inspiratório; VRE: volume de reserva expiratório; CI: capacidade inspiratória; e PAPm: pressão arterial pulmonar média. Painel B reproduzido com permissão da editora.⁽¹⁾

REFERÊNCIAS

1. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, Meinertz T, Rosenkranz S. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure?. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1222-1229. <https://doi.org/10.1002/ejhf.946>
2. Neder JA, Rocha A, Alencar MCN, Arbex F, Berton DC, Oliveira MF, et al. Current challenges in managing comorbid heart failure and COPD. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(9):653-673. <https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1510319>
3. Souza AS, Sperandio PA, Mazzuco A, Alencar MC, Arbex FF, Oliveira MF, et al. Influence of heart failure on resting lung volumes in patients with COPD. *J Bras Pneumol*. 2016;42(4):273-278. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000290>
4. Arbex FF, Alencar MC, Souza A, Mazzuco A, Sperandio PA, Rocha A, et al. Exercise Ventilation in COPD: Influence of Systolic Heart Failure. *COPD*. 2016;13(6):693-699. <https://doi.org/10.1080/15412555.2016.1174985>
5. Tanabe T, Rozycki HJ, Kanoh S, Rubin BK. Cardiac asthma: new insights into an old disease. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(6):705-714. <https://doi.org/10.1586/ers.12.67>
6. 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>



Manejo de pneumonia e derrame pleural em crianças

Laura Menestrino Prestes¹, Miguel Ângelo Uflacker Lutz de Castro¹,
Gabriela de Azevedo Bastian de Souza¹, Laura Gomes Boabaid de Barros¹,
Marcelo Comerlato Scotta^{2,3}, Leonardo Araujo Pinto^{2,3}

INTRODUÇÃO

A pneumonia infantil é um problema de saúde pública em virtude de sua alta incidência e potencial gravidade. É uma das três causas mais comuns de morte em crianças com menos de 5 anos de idade. Essa infecção pulmonar aguda, causada principalmente por vírus e bactérias, requer a compreensão de suas manifestações, tratamento e medidas preventivas. Este artigo tem como objetivo revisar os critérios para diagnóstico, hospitalização e abordagem clínica, com foco na pneumonia bacteriana e complicações comuns.⁽¹⁾ Os sintomas incluem febre, tosse, taquipneia, retrações torácicas, crepitações e dor torácica. É difícil distinguir clinicamente entre etiologias bacterianas e virais. Deve-se considerar pneumonia bacteriana em crianças que apresentem febre persistente ou recorrente $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ nas últimas 48 h com recessão da parede torácica e taquipneia.⁽²⁾ Diferenciar pneumonia de condições como asma e bronquiolite aguda é frequentemente um desafio em lactentes e pré-escolares, sendo a presença de sibilância um indicador diferencial fundamental. A sibilância não é frequentemente associada à pneumonia bacteriana. São também agentes etiológicos comuns o *Streptococcus pneumoniae* e o *Staphylococcus aureus*.⁽¹⁾

MARCADORES DIAGNÓSTICOS E DE GRAVIDADE

O diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) pode ser baseado na apresentação clínica. Portanto, a radiografia de tórax não deve ser realizada na rotina ambulatorial. A radiografia é frequentemente indicada na presença de marcadores de gravidade, necessidade de hospitalização ou falta de melhora após 48-72 h de tratamento.⁽¹⁾ Hemoculturas são recomendadas para pacientes com PAC hospitalizados, para identificação do agente etiológico, juntamente com swabs para detecção viral. Além disso, testes inespecíficos como proteína C reativa, procalcitonina e contagem de leucócitos podem sugerir infecção bacteriana quando os valores são extremamente altos, mas têm valor limitado na presunção da etiologia da PAC. Por fim, a reação em cadeia da polimerase também pode ser utilizada no diagnóstico de agentes etiológicos.⁽²⁾

Incapacidade de beber/comer, vômitos incoercíveis, convulsões, cianose central, letargia e saturação de oxigênio $< 90\%$ são preditores de morte e devem ser utilizados como indicadores de hospitalização. Derrames pleurais moderados e grandes e infiltrados multilobares também estão associados à doença grave.

RECOMENDAÇÃO DE MANEJO

Todas as crianças necessitam de oximetria de pulso. Na atenção secundária, crianças com saturação de oxigênio $< 92\%$ em ar ambiente necessitam de oxigênio suplementar para manter saturação $> 94\%$. O oxigênio pode ser administrado por meio de cânulas nasais. Pode ser necessária a reposição intravenosa de fluidos se a hidratação ficar comprometida. Ensaios clínicos não demonstraram nenhum benefício da fisioterapia.⁽³⁾

Os antibióticos orais são seguros e eficazes para crianças com PAC. O uso de antibióticos intravenosos em crianças é recomendado se as crianças não forem capazes de tolerar fluidos orais (devido a vômitos) ou apresentarem sinais de septicemia ou pneumonia complicada.

A amoxicilina é a terapia de primeira linha para pacientes ambulatoriais. Macrolídeos podem ser adicionados em qualquer idade se não houver resposta à terapia de primeira linha. Os macrolídeos devem ser utilizados se houver suspeita de *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae* em apresentações atípicas ou se a doença for grave; neste caso, é sempre necessária uma associação com outro agente. A antibioticoterapia intravenosa de primeira linha é a ampicilina ou a penicilina G. A ampicilina-sulbactam ou a ceftriaxona podem ser recomendadas para pneumonia grave (Quadro 1). A vancomicina também pode ser utilizada em casos de suspeita de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina.

A pneumonia complicada é uma doença grave caracterizada por complicações locais (derrame parapneumônico, empiema, pneumonia necrosante ou abscesso pulmonar) ou complicações sistêmicas (bacteremia). Deve-se suspeitar de PAC complicada em qualquer criança com pneumonia que não responda ao tratamento antibiótico adequado dentro de 48-72 h. O exame de imagem inicial é a radiografia de tórax, e a ultrassonografia também pode ser utilizada para identificar líquido pleural.

A pneumonia complicada deve ser tratada com um curso prolongado de antibióticos intravenosos e, então, antibióticos orais.⁽⁴⁾ A escolha inicial do antibiótico é orientada pelo conhecimento microbiológico local e por posteriores culturas positivas, incluindo culturas de líquido pleural.

A maioria dos pacientes pode ser tratada com drenagem pleural. Informações de imagem e drenagem do espaço pleural devem orientar a decisão sobre a administração de agentes fibrinolíticos intrapleurais. Uma cirurgia mais

1. Centro Infantil, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Medicina – Pediatria, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Serviço de Pediatria, Hospital Moinhos de Vento – HMV – Porto Alegre (RS) Brasil.

Quadro 1. Visão geral das pneumonias: agentes etiológicos e recomendações de tratamento.

Pneumonia atípica		Pneumonia ambulatorial ^a		Hospitalização por pneumonia		Pneumonia complicada + derrame pleural ^b		Internação em UTI por pneumonia	
Possíveis agentes etiológicos comuns	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	MSSA	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	MSSA	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	MRSA
Opções de tratamento antimicrobiano	Azitromicina 10 mg/kg/dia, dose única, por 5 dias	<u>Idade: de 2 meses a 5 anos</u> Amoxicilina 50 mg/kg/dia, a cada 8 ou 12 h, por 7 dias	<u>Idade: > 2 meses</u> Ampicilina ou ampicilina-sulbactam 50 mg/kg/dose a cada 6 h	Cefuroxima i.v. 150 mg/kg divididos em 4 doses	OU	Cefuroxima i.v. 150 mg/kg divididos em 4 doses	OU	Ceftriaxona i.v. 100 mg/kg divididos em 2 doses	
	Claritromicina 7,5 mg/kg/dose, a cada 12 h, por 10 dias	<u>Idade: > 5 anos</u> Amoxicilina 50 mg/kg/dia, a cada 8 ou 12 h, por 7 dias + Macrolídeo (eritromicina, claritromicina ou azitromicina) na suspeita de pneumonia atípica, por 7 dias		Ampicilina-sulbactam 50 mg/kg/dose a cada 6 h	OU	Ampicilina-sulbactam 50 mg/kg/dose a cada 6 h	OU	Ampicilina-sulbactam 50 mg/kg/dose a cada 6 h	
									Tratamento para MRSA Vancomicina i.v. 15 mg/kg a cada 6-8 h

MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* sensível à meticilina); e MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina). ^aO tratamento inicial é empírico, de acordo com a faixa etária do paciente e a epidemiologia local. Recomenda-se reavaliação dentro de 48-72 h em todos os casos ou antes se houver piora clínica. ^bOutras intervenções são drenagem simples e videotoracoscopia para derrame pleural complicado.

extensa (videotoracoscopia) pode ser indicada em empiemas loculados.⁽⁵⁾

PREVENÇÃO E PROGNÓSTICO

As diretrizes atuais de tratamento sugerem várias intervenções para a prevenção da PAC. Essas intervenções incluem lavagem frequente das mãos, evitar a fumaça do tabaco, promoção da amamentação, redução da exposição a outras crianças e imunização. As vacinas pneumocócicas conjugadas foram aprovadas para a prevenção de doença pneumocócica invasiva em crianças e são altamente eficazes na redução da doença contra os sorotipos pneumocócicos incluídos.

Várias novas intervenções para a prevenção do vírus sincicial respiratório como anticorpos monoclonais de longa duração e vacinas maternas têm potencialmente um grande impacto na epidemiologia da pneumonia.⁽⁶⁾ As crianças também devem ser vacinadas contra outras potenciais causas de pneumonia, incluindo influenza, SARS-CoV-2, *Haemophilus influenzae* tipo B, coqueluche, varicela e sarampo.⁽³⁾

A evolução clínica da PAC pode ser longa, especialmente em pacientes com pneumonia necrosante, mas a recuperação completa é o desfecho habitual.^(4,5)

APOIO FINANCEIRO

Leonardo A. Pinto é bolsista de produtividade em pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo n. 309074/2022-3).

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

LMP, MAULC, GABS e LGBB: pesquisa bibliográfica e redação do manuscrito. MCC e LAP: redação, revisão e edição do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Haq IJ, Battersby AC, Eastham K, McKean M. Community acquired pneumonia in children. *BMJ*. 2017;356:j686. <https://doi.org/10.1136/bmj.j686>
2. Nascimento-Carvalho CM. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96 Suppl 1(Suppl 1):29-38. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.08.003>
3. Smith DK, Kuckel DP, Recidoro AM. Community-Acquired Pneumonia in Children: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2021;104(6):618-625.
4. de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. *Lancet*. 2020;396(10253):786-798. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31550-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31550-6)
5. Moral L, Reyes S, Toral T, Ballesta A, Cervantes E. Management of parapneumonic pleural effusion and empyema in children: A tale of two cities. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(10):2546-2548. <https://doi.org/10.1002/ppul.26055>
6. Scotta MC, Stein RT. Current strategies and perspectives for active and passive immunization against Respiratory Syncytial Virus in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2023;99 Suppl 1(Suppl 1):S4-S11. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2022.10.004>



O papel de polimorfismos dos genes *IL10* e *IL17* na resposta ao tratamento em crianças e adolescentes com asma grave

Mariana Isadora Ribeiro Vieira¹, Mônica Versiani Nunes Pinheiro de Queiroz³,
Maria Borges Rabelo de Santana², Hatilla dos Santos Silva²,
Almirane Oliveira², Camila Alexandrina Viana Figueiredo²,
Eduardo Martín Tarazona Santos⁴, Ryan dos Santos Costa²,
Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar^{1,2}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
2. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Imunologia, Departamento de Biorregulação, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
4. Departamento de Genética, Ecologia e Evolução, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Recebido: 17 abril 2023.

Aprovado: 18 outubro 2023.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) e na Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

INTRODUÇÃO

Embora afete apenas aproximadamente 2% de todas as crianças com asma, a asma grave está associada a uma alta taxa de morbidade.^(1,2) A forma refratária da asma grave é caracterizada por mau controle contínuo, mesmo com o uso de doses máximas de medicamentos de controle e a abordagem de fatores modificáveis como adesão ao tratamento, exposição a alérgenos e exposição ao tabagismo. Um dos principais motivos da falta de controle é provavelmente a natureza heterogênea da doença, cuja patogênese envolve a interação de fatores ambientais e variabilidade individual, além de uma base genética complexa.⁽³⁾

A heterogeneidade da asma grave pode ser explicada por fenótipos moleculares distintos com citocinas não relacionadas à via clássica dos linfócitos Th2, tais como IL-10 e IL-17.⁽⁴⁾ Ao inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias, a IL-10 reduz a inflamação alérgica; o mau controle clínico em pacientes com asma grave provavelmente está relacionado à ausência de resposta a doses crescentes de esteroides inalatórios.⁽⁵⁾ Por sua vez, a IL-17 estimula a produção de citocinas inflamatórias Th17, promovendo assim a inflamação das vias aéreas.⁽⁶⁾

Endereço para correspondência:

Mariana Isadora Ribeiro Vieira. Rua dos Aimorés, 1294/304, CEP 30140-071, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel.: 55 31 98404-4140. E-mail: mirvieira18@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

RESUMO

Objetivo: Determinar se existe relação entre polimorfismos dos genes *IL10* e *IL17* e controle da asma grave e reversibilidade com broncodilatador em crianças e adolescentes com asma grave. **Métodos:** Estudo transversal, aninhado em um estudo prospectivo de coorte com pacientes com asma grave. Foram avaliados dois desfechos: controle da asma e reversibilidade com broncodilatador. Extraímos DNA do sangue periférico e genotipamos três polimorfismos de nucleotídeo único: rs3819024 e rs2275913 no gene *IL17A* e rs3024498 no gene *IL10*. Para as análises de associação, realizamos regressão logística em três modelos genéticos (alélico, aditivo e dominante). **Resultados:** O alelo C do polimorfismo rs3024498 do gene *IL10* apresentou relação com asma que permaneceu descontrolada mesmo com tratamento regular ($p = 0,02$). No entanto, o alelo G do polimorfismo rs3819024 do gene *IL17A* apresentou relação com ausência de resposta ao estímulo com β_2 -agonista. O polimorfismo rs2275913 do gene *IL17A* não apresentou relação com controle da asma ou reversibilidade com broncodilatador. **Conclusões:** Em pacientes pediátricos com asma grave, o polimorfismo do gene *IL10* parece estar relacionado com ausência de controle clínico, ao passo que o polimorfismo do gene *IL17A* parece estar relacionado com pior resposta ao broncodilatador. O conhecimento a respeito do envolvimento desses polimorfismos abre perspectivas futuras para estudos farmacogenéticos e para a implantação de manejo terapêutico individualizado da asma grave em pacientes pediátricos.

Descritores: Polimorfismo genético; Interleucina-10; Interleucina-17; Asma.

Polimorfismos dos genes *IL10* e *IL17* foram descritos em uma meta-análise de pacientes pediátricos de diferentes etnias, embora apenas o risco de asma tenha sido avaliado.^(6,7) Polimorfismos desses genes de citocinas poderiam explicar a dificuldade em alcançar o controle clínico e funcional em pacientes com asma grave. No entanto, até onde sabemos, nenhum estudo estabeleceu uma relação entre variantes dos genes *IL10* e *IL17* e controle clínico em casos de asma grave. Como polimorfismos desses genes de citocinas podem ser biomarcadores úteis para ajustar esquemas terapêuticos, o objetivo do presente estudo foi avaliar se polimorfismos dos genes *IL10* e *IL17* apresentavam relação com o controle da asma grave e a resposta ao broncodilatador em uma amostra composta por pacientes pediátricos.

MÉTODOS

Desenho do estudo, participantes e características clínicas

Trata-se de um estudo transversal, aninhado em um estudo prospectivo de coorte com pacientes com asma grave,⁽⁸⁾ realizado entre 2021 e 2022 no Centro

Multidisciplinar de Asma de Difícil Controle e no Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, em Belo Horizonte (MG). O estudo foi realizado em colaboração com o Laboratório de Imunofarmacologia e Biologia Molecular do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, em Salvador (BA). Selecionamos pacientes que apresentavam asma grave (cuja definição foi asma confirmada por meio de medida objetiva da função pulmonar), que apresentavam boa adesão ao tratamento e que, apesar da eliminação ou minimização de fatores associados ao mau controle da doença, necessitavam de altas doses de corticosteroides inalatórios (CI — budesonida $\geq 1.600 \mu\text{g}$ ou equivalente) e um segundo medicamento de controle — *long-acting β_2 agonists* (LABAs, β_2 -agonistas de longa duração), antagonistas muscarínicos de longa duração, antileucotrienos ou qualquer combinação dos três — ou corticosteroides orais ao longo de 50% ou mais do ano anterior para manter o controle da doença, bem como aqueles nos quais a doença permaneceu descontrolada em virtude de sua gravidade intrínseca.⁽⁹⁻¹¹⁾ Como a asma grave refratária é um fenótipo incomum, a amostragem foi de conveniência. Realizamos o cálculo do tamanho da amostra *a posteriori*, por meio do programa OpenEpi, versão 3.01 (um programa gratuito de código aberto, disponível on-line), e constatamos que, para obter um poder estatístico de 80%, seria necessária uma amostra composta por 34 indivíduos em cada grupo.⁽¹²⁾

Foram excluídos pacientes que eram parentes de primeiro grau (irmãos, por exemplo), bem como aqueles com outras doenças pulmonares crônicas. Indivíduos saudáveis não foram incluídos no presente estudo.

Foram avaliadas características clínicas como idade (em anos), idade no início do tratamento com CI (em meses), tabagismo materno durante a gestação, relato de tabagismo passivo, admissão prévia na UTI em virtude de asma, exacerbações graves nos últimos 12 meses, peso (em kg), estatura (em cm) e IMC (em kg/m^2).

A dose de CI foi avaliada quanto a sua equivalência à da budesonida. A taxa de adesão ao tratamento com CI foi considerada ótima quando esteve acima de 80%. Ela foi calculada como a proporção da dose total recomendada, por meio da verificação do dosificador de doses dos inaladores dosimetrados pressurizados ou da contagem das cápsulas usadas nos inaladores de pó.⁽⁹⁾ Alguns pacientes usavam inaladores de pó com associação medicamentosa de budesonida e formoterol (Alenia; Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A, Guarulhos, Brasil), ao passo que outros usavam inaladores dosimetrados pressurizados com associação medicamentosa de fluticasona e salmeterol (Seretide; GlaxoSmithKline, Stevenage, Reino Unido) ou omalizumabe apenas (Xolair; Novartis Biociências S/A., São Paulo, Brasil). O uso de antileucotrienos e imunobiológicos também foi avaliado.

O diagnóstico de rinite alérgica baseou-se na história clínica do paciente, em um questionário de sintomas nasais e no resultado positivo para aeroalérgenos no

teste cutâneo.⁽⁹⁾ Além da rinite, foram consideradas outras comorbidades: dermatite atópica, respiração bucal, doença do refluxo gastroesofágico, distúrbios comportamentais e distúrbios emocionais.⁽¹⁰⁾

Procedimentos

O nível de controle da asma foi avaliado por meio da aplicação dos critérios da GINA.⁽¹⁰⁾ Os pacientes responderam se nas últimas quatro semanas haviam apresentado sintomas de asma durante o dia, mais de duas vezes por semana; acordado à noite por causa da asma; usado um *short-acting β_2 agonist* (SABA, β_2 -agonista de curta duração) para aliviar os sintomas da asma mais de duas vezes por semana; e experimentado alguma limitação de atividades por causa da asma. A definição de asma controlada foi uma resposta negativa a todas as quatro perguntas, ao passo que a definição de asma não controlada foi uma resposta afirmativa a qualquer uma das quatro perguntas. Com base em suas respostas, os pacientes foram divididos em dois grupos: asma grave controlada e asma grave não controlada.

Testes cutâneos por punctura foram realizados e foram considerados positivos nos casos em que a pápula foi pelo menos 3 mm maior que a do controle negativo.⁽¹³⁾ Testamos os seguintes alérgenos, todos obtidos junto ao mesmo fornecedor (Imunotec, São Paulo, Brasil): *Dermatophagoides pteronyssinus*; *Dermatophagoides farinae*; *Blomia tropicalis*; epitélio de cão e gato; *Aspergillus* sp.; *Penicillium* sp.; *Periplaneta americana*; e *Cladosporium* sp. Também foram medidos os eosinófilos no sangue periférico e os níveis séricos de citocinas. No entanto, estes últimos não foram superiores ao limite inferior de detecção.

Todos os pacientes foram submetidos a testes de função pulmonar, realizados com espirômetro KoKo (*KoKo PFT*, Longmont, CO, EUA) e em conformidade com as recomendações da *American Thoracic Society*.⁽¹⁴⁾ O VEF_{1s} , a CVF e a relação $\text{VEF}_{1s}/\text{CVF}$ foram avaliados antes e depois da administração de 400 μg de salbutamol por meio de um inalador dosimetrado pressurizado. A definição de variação significativa pós-broncodilatador, ou reversibilidade com broncodilatador, foi um aumento de 200 mL ou 12% no VEF_{1s} .⁽¹⁵⁾

Extração do DNA genômico, genotipagem e análise in silico

Amostras de sangue periférico foram coletadas sob vácuo em tubos de 10 mL contendo o anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (Vacutainer; *Becton Dickinson*, Sparks, MD, EUA) e centrifugadas em centrífuga Kasvi (K14-0815A; Kasvi, São José dos Pinhais, Brasil) a 3.000 rpm durante 10 min a 4°C. O plasma e a camada leucocitária foram separados e então colocados em tubos Eppendorf e armazenados a -30°C. Para a extração do DNA, usamos um kit comercial (Gentra Puregene; QIAGEN, Hilden, Alemanha). Todas as amostras genotipadas foram padronizadas na concentração de 5 ng/ μL e armazenadas a -30°C até o uso.

Com base em estudos de associação a respeito da asma,⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ selecionamos três polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs, do inglês *single nucleotide polymorphisms*) genotipados sabidamente associados à asma: rs3819024 e rs2275913 no gene *IL17A* e rs3024498 no gene *IL10*. A genotipagem foi realizada por meio da tecnologia TaqMan (*TaqMan probe-based 5'-nuclease assays*; Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA) no sistema QuantStudio 12K Flex de reação em cadeia da polimerase em tempo real (*Applied Biosystems*). Em nossa análise, incluímos apenas os SNPs com *call rate* (taxa de genotipagem) de no mínimo 93%. Como controles negativos, usamos poços sem DNA para avaliar a amplificação inespecífica.

As informações sobre a função de cada variante de nucleotídeo único foram obtidas no site do *National Center for Biotechnology Information*, dos EUA (www.ncbi.nlm.nih.gov). Além disso, o banco de dados RegulomeDB foi usado para identificar potenciais variantes regulatórias e funcionais por meio de previsões computacionais e anotações manuais.⁽²⁰⁾ O banco de dados atribui uma pontuação que vai de 1 a 6; pontuações mais baixas indicam evidências crescentes de que uma variante está localizada em uma região funcional.⁽²⁰⁾

HaploReg (*Broad Institute*, Cambridge, MA, EUA) é uma ferramenta que permite aos pesquisadores explorar anotações do genoma não codificante em variantes em blocos de haplótipos. A ferramenta se concentra especificamente na identificação de candidatas a variantes de nucleotídeo único regulatórias em *loci* associados a doenças. A HaploReg é uma ferramenta projetada para auxiliar pesquisadores na elaboração de hipóteses mecanicistas a respeito do impacto de variantes não codificantes em fenótipos clínicos e na variação normal.⁽²¹⁾

O *Genotype-Tissue Expression Project* (Projeto GTEx) dos *National Institutes of Health*, dos EUA (www.gtexportal.org) tem propiciado insights valiosos a respeito da associação entre expressão gênica, variação genética e outros fenótipos moleculares em diversos tecidos humanos.⁽²²⁾ Por meio de *expression quantitative trait loci mapping* (mapeamento de *loci* de características quantitativas de expressão), podemos investigar de modo eficaz os fatores genéticos responsáveis por alterações na expressão gênica. Por meio dessa ferramenta, extraímos informações especificamente relacionadas à influência de variantes do gene de interesse em sua expressão em amostras de sangue total.

Análise estatística

A distribuição das variáveis contínuas foi analisada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Os dados estão expressos em forma de média $\pm$ desvio padrão, mediana [intervalo interquartil] ou frequências absolutas e relativas, dependendo do tipo de variável. Para as comparações entre os grupos (pacientes vs. controles ou genótipo vs. genótipo), usamos o teste t de Student não pareado ou o teste de Mann-Whitney, conforme

apropriado. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

As análises de associação foram realizadas por regressão logística em três modelos genéticos (alélico, aditivo e dominante), ajustados pelas covariáveis sexo e idade, por meio do programa PLINK, versão 1.9.⁽²³⁾ Para reduzir a chance de associações com valores falso-positivos de p ,⁽²³⁾ foram consideradas estatisticamente significativas apenas as associações de SNPs com valores de $p < 0,05$, que foram revalidadas por procedimentos de permutação.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Protocolo n. 4.048.940). Todos os participantes ou responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Inicialmente, 62 pacientes com asma grave estavam aptos para participar do estudo. No entanto, 6 foram excluídos porque eram parentes de primeiro grau de outros pacientes selecionados. Portanto, a amostra foi composta por 56 pacientes com asma grave: 19 no grupo com asma controlada e 37 no grupo com asma não controlada. As características demográficas, clínicas e funcionais da população estudada são apresentadas na Tabela 1.

Não observamos nenhuma diferença significativa entre os dois grupos de pacientes com asma grave quanto a variáveis funcionais e marcadores biológicos, o que mostra que esses marcadores não discriminam asma controlada de asma não controlada. Não houve diferença entre os dois grupos quanto ao IMC. No entanto, a média de estatura foi menor no grupo de pacientes com asma não controlada. Ambos os grupos de pacientes usavam altas doses de CI e altas doses de outros medicamentos de controle, e não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto às doses ou à adesão ao tratamento.

A Tabela 2 apresenta as características dos SNPs estudados. A frequência alélica menor foi superior a 10% para todos os três SNPs genotipados. Nenhuma variante foi excluída pelo equilíbrio de Hardy-Weinberg ou por *call rate* baixa. As variantes do gene *IL17A* estavam numa região não traduzida 2 kb a montante do gene, e a variante do gene *IL10* estava na região 3' não traduzida.

Como se pode observar na Tabela 3, o risco de asma não controlada mesmo com tratamento regular foi maior nos pacientes com pelo menos um alelo C do polimorfismo rs3024498 do gene *IL10*. Nenhuma das outras duas variantes relacionou-se com falha de controle da asma grave em nenhum dos modelos genéticos testados.

A resposta ao broncodilatador foi menor nos pacientes com asma grave com genótipo AG ou GG de rs3819024 do que naqueles com genótipo AA (Figura 1). Nenhuma das outras duas variantes relacionou-se com ausência

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e funcionais dos participantes do estudo.^a

Variável	Grupo		p
	AGC (n = 19)	AGNC (n = 37)	
Idade, anos	14,6 ± 3,74	12,2 ± 5,48	0,06
Sexo masculino	10 (52,6)	18 (48,6)	0,89
Idade no início do tratamento com CI, meses (mediana)	34	24]	0,56
Tabagismo materno durante a gestação	1 (5,3)	3 (8,1)	0,69
Relato de tabagismo passivo	6 (31,6)	17 (45,9)	0,30
Admissão prévia na UTI em virtude de asma	7 (36,8)	9 (24,3)	0,27
Exacerbações graves nos últimos 12 meses	1 (5,3)	6 (16,2)	0,23
Comorbidades			
Rinite alérgica	9 (47,4)	15 (40,5)	0,69
Rinite + ≥ 1 outra comorbidade	10 (52,6)	22 (59,5)	0,69
Peso, kg	51,00	42,15	0,027
Estatura, cm	164,0	147,4	0,003
IMC, kg/m ²	20,8	19,0	0,37
Medicamentos			0,44
Dose de CI, ^b µg:	800 [800-1.200]	800 [800-1.600]	
associada a LABA ou outro medicamento de controle			
Taxa de adesão mensurada > 80%	9 (47,4)	22 (59,5)	0,25
Teste cutâneo positivo	19 (100,0)	18 (81,8)	0,05
Eosinófilos no sangue periférico, %	8,3 [5,8-12,1]	7,4 [4,0-10,5]	0,41
Parâmetros espirométricos basais			
VEF ₁ pré-BD, mL	2,82 [2,13-3,22]	2,57 [1,74-3,11]	0,68
VEF ₁ pré-BD, %	86,0 [79,8-97,5]	89,5 [77,5-101,2]	0,49
Relação VEF ₁ /CVF	82,0 [76,5-86,5]	82,0 [79,15-88,5]	0,73
VEF ₁ pós-BD, mL	2,88 [2,35-3,6]	2,74 [1,96-3,26]	0,59
VEF ₁ pós-BD, %	89,0 [85,5-101,5]	94,0 [84-103,5]	0,49

AGC: asma grave controlada; AGNC: asma grave não controlada; LABA: *long-acting β2 agonist* (β₂-agonista de longa duração); CI: corticosteroide(s) inalatório(s); e BD: broncodilatador. ^aValores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [IIQ], exceto onde indicado. ^bDose equivalente à de budesonida.

de reversibilidade com broncodilatador em nenhum dos modelos genéticos testados. O SNP rs2275913 do gene *IL17A* não apresentou nenhuma relação com o controle da doença ou a reversibilidade com broncodilatador. Por meio do Projeto GTEx, descobrimos que os genótipos TC e CC de rs3024498 apresentaram maior expressão de IL-10 em amostras de sangue total do que o genótipo TT (Figura 2; p = 0,000053).

DISCUSSÃO

Em pacientes pediátricos, a inflamação das vias aéreas relacionada ao processo alérgico é tipicamente eosinofílica e orquestrada por células Th2. No entanto, eosinofilia não é sinônimo de ativação de resposta mediada por células Th2.^(4,24) Isso foi demonstrado em um estudo com pacientes pediátricos com asma grave refratária ao tratamento, no qual não foram observados níveis significativos de IL-4, IL-5 ou IL-13 em amostras de escarro ou em espécimes obtidos por meio de biópsia endobrônquica.⁽²⁵⁾ Portanto, ainda não está claro qual mecanismo imunológico explicaria a conversão da eosinofilia em asma e o fenótipo de gravidade. No presente estudo, demonstramos que polimorfismos dos genes *IL10* e *IL17* relacionaram-se com asma não controlada e com a resposta ao broncodilatador em pacientes com asma grave. O mau controle da asma relacionou-se com a presença de pelo menos

um alelo C do polimorfismo rs3024498 do gene *IL10* em pacientes em tratamento regular com altas doses de CI e LABAs ou outros medicamentos de controle. Sabe-se que um dos objetivos do tratamento da asma é o controle dos sintomas com a menor dose possível de medicação inalatória.

Com base nos dados fornecidos pelo Projeto GTEx, indivíduos com pelo menos um alelo C do polimorfismo rs3024498 do gene *IL10* apresentam expressão aumentada de IL-10 no sangue. Embora não tenhamos conseguido medir os níveis de IL-10 em nossa população, Rogers et al.⁽²⁶⁾ observaram níveis mais elevados de IL-10 em crianças com asma não controlada do que naquelas com asma controlada. A forma variante desse gene provavelmente contribui para essa disparidade.⁽²⁶⁾

Diante do fato de que doses elevadas de CI têm efeitos adversos importantes, o conhecimento de que a falta de controle da asma pode estar relacionada ao polimorfismo rs3024498 do gene *IL10* poderia ser usado para orientar a conduta médica, minimizando assim os riscos associados ao uso contínuo de CI e a aumentos progressivos da dosagem.

Até onde sabemos, não há estudos que relacionem o polimorfismo rs3024498 do gene *IL10* com a falha de controle da asma pediátrica. No entanto, há relatos de que esse polimorfismo está relacionado com diversas

Tabela 2. Características dos polimorfismos estudados.

SNP	Gene	Cromossomo	Posição	A1/A2 ^a	FMA	Anotação funcional	RegulomeDB	HaploReg
rs3024498	IL10	1	206768184	C/T	0,1429	variante na região 3' não traduzida	1f	Marcas de histonas intensificadoras (<i>enhancer</i>)/Dnase
rs3819024	IL17A	6	52185988	G/A	0,2987	variante 2 kb a montante	1f	Marcas de histonas intensificadoras (<i>enhancer</i>)
rs2275913	IL17A	6	52186235	A/G	0,2208	variante 2 kb a montante	1f	Marcas de histonas intensificadoras (<i>enhancer</i>)

SNP: *single nucleotide polymorphism* (polimorfismo de nucleotídeo único); e FMA: frequência alélica menor. ^aO primeiro é o alelo alternativo, e o segundo, o alelo de referência (1/2).

Tabela 3. Associação entre variantes dos genes *IL10* e *IL17* e controle da asma^a em crianças e adolescentes com asma grave.^b

Variante	Genótipo	Grupo		Modelo	OR	IC95%	p	PPerm
		AGC (n = 19)	AGNC (n = 37)					
rs3024498 (<i>IL10</i>)	TT	17 (89,5)	26 (70,3)	Alélico	4,2	0,90-19,55	0,08	0,12
	CT	2 (10,5)	8 (21,6)	Aditivo	5,9	0,95-36,84	0,05	0,03
	CC	0 (0,0)	3 (8,1)	Dominante	6,9	1,003-47,9	0,04	0,02
rs3819024 (<i>IL17</i>)	AA	9 (47,4)	18 (48,6)	Alélico	0,8	0,38-1,99	0,83	0,92
	AG	7 (36,8)	15 (40,5)	Aditivo	0,6	0,27-1,56	0,33	0,70
	GG	3 (15,8)	4 (10,8)	Dominante	0,6	0,18-2,12	0,44	0,57
rs2275913 (<i>IL17</i>)	GG	13 (68,4)	18 (48,6)	Alélico	2,4	0,88-6,55	0,11	0,11
	GA	6 (31,6)	15 (40,5)	Aditivo	2,1	0,74-6,41	0,16	0,20
	AA	0 (0,0)	4 (10,8)	Dominante	2,0	0,60-6,82	0,25	0,29

AGC: asma grave controlada; AGNC: asma grave não controlada; e PPerm: valor de p de permutação. ^aEm conformidade com os critérios da GINA. ^bValores expressos em n (%), exceto onde indicado.

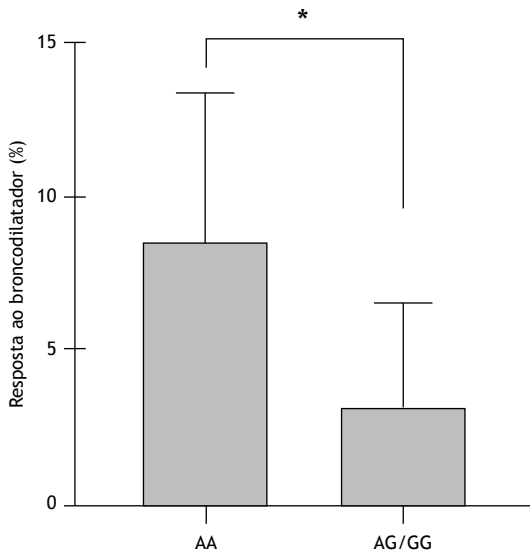


Figura 1. Resposta de genótipos rs3819024 ao broncodilatador. Observação: Comparação da mediana da variação percentual do VEF₁ em porcentagem do previsto após o uso de broncodilatador, por genótipo rs3819024. Pacientes com asma com genótipo AG ou GG apresentaram menor resposta ao broncodilatador do que aqueles com genótipo AA ($p < 0,05$; teste de Mann-Whitney).

outras condições clínicas com processo inflamatório exuberante, tais como lúpus eritematoso sistêmico,

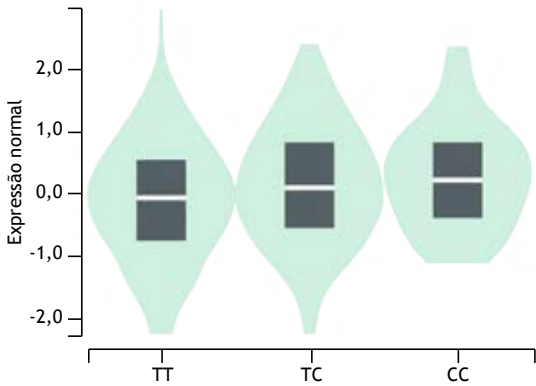


Figura 2. Expressão de IL-10 para rs3024498 em amostras de sangue total, avaliada por meio do *Genotype-Tissue Expression Project* dos *National Institutes of Health* (EUA). Observação: Os genótipos TC e CC de rs3024498 apresentam maior expressão de IL-10 em amostras de sangue total do que o genótipo TT ($p = 0,000053$).

artrite reumatoide e hepatite crônica.^(27,28) Além disso, outros polimorfismos do gene *IL10* (rs1800896, rs1800871, rs302109, rs1800872 e rs3024491) foram associados à asma pediátrica.^(7,29)

Ao avaliar a resposta ao broncodilatador, observamos que os pacientes com o genótipo homozigoto AA de rs3819024 (*IL17A*) apresentavam maior probabilidade de resposta ao estímulo agudo de um SABA do que

aqueles com o genótipo AG ou GG. Embora tenhamos avaliado a resposta a um SABA, deve-se ter em mente que o formoterol, embora seja um LABA e seja recomendado em todos os cenários de asma grave, tem início de ação semelhante ao do salbutamol.⁽¹⁰⁾ Isso é consistente com os achados de estudos que indicam que a IL-17A atua diretamente na musculatura lisa das vias aéreas, aumentando a contratilidade.^(4,30) Na prática clínica, o bloqueio da sinalização de IL17 poderia ser um alvo atraente para o tratamento da asma com fenótipo Th17.⁽⁴⁾

Embora o efeito específico do polimorfismo rs3819024 na expressão de IL-17A permaneça desconhecido, é plausível que essa variante aumente a produção dessa citocina. Esta suposição é apoiada por sua localização 2 kb a montante com alto potencial regulador, conforme indicado pela pontuação = 1f no banco de dados RegulomeDB, com potencial para impactar a interação com histonas nas regiões promotora (H3K4me3) e *enhancer* (intensificadora; H3K4me1) de linfócitos Th17, conforme descrito na ferramenta HaploReg.

Vale ressaltar que o mau controle dos sintomas nem sempre é atribuível à má adesão ao tratamento com CI e LABAs ou outros medicamentos de controle. Em nossa população, a taxa de adesão ao tratamento foi boa nos grupos de pacientes com asma controlada e não controlada, sem diferença significativa entre os dois. No entanto, a expressão fenotípica depende da interação de fatores ambientais e da predisposição genética de um indivíduo, partindo-se do princípio de que os genes não operam isoladamente, mas sim em seu ambiente (que inclui outros genes ao seu redor), o que pode modificar e até reverter completamente seus efeitos.⁽³⁾ Portanto, em virtude do alto custo para a sociedade como um todo, estudos que gerem evidências a partir da fenotipagem, endotipagem e genotipagem devem ser incentivados, a fim de identificar os pacientes-alvo e despender recursos de forma mais racional, como tem sido feito em outras doenças crônicas.

Nosso estudo tem algumas limitações. Uma delas é a amostra pequena, que pode ser atribuída ao fato de que a asma grave refratária é um fenótipo incomum. O cálculo do tamanho da amostra foi realizado *a posteriori* por meio do programa OpenEpi e mostrou que, para os desfechos do estudo, com poder estatístico de 80%, seria necessária uma amostra composta por no mínimo 34 indivíduos por grupo.⁽¹²⁾ Nossos pacientes foram selecionados a partir de uma coorte de pacientes que tinham diagnóstico bem estabelecido de asma grave e que estavam em acompanhamento regular em longo prazo, no qual foram usados vários métodos para quantificar a adesão, minimizar a exposição a alérgenos

e controlar as comorbidades, limitando assim o tamanho de nossa amostra. Portanto, são necessários estudos com amostras maiores para replicar nossos achados e identificar outros genes que possam explicar a falta de controle da doença em pacientes com asma grave. Estudos futuros também deverão ser realizados com o objetivo de analisar o perfil imunológico, incluindo outras citocinas, o que ajudará a compreender a fisiopatologia complexa e heterogênea da asma grave. Outra limitação do presente estudo é que não foram quantificados os níveis de IL-10 e IL-17. Isso ocorreu porque as amostras passaram por variabilidade térmica, o que poderia ter desnaturado as citocinas.

Em suma, polimorfismos dos genes *IL10* e *IL17* parecem estar envolvidos em complexas vias de modulação relacionadas à falta de controle da doença e à resposta ao broncodilatador na asma grave refratária ao tratamento em crianças e adolescentes. Estudos funcionais devem ser realizados para caracterizar o impacto molecular dessas variantes, o que poderia facilitar a implantação do tratamento e manejo personalizado da asma.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a todos os pacientes que se voluntariaram para participar deste estudo, inclusive seus familiares. Gostaríamos também de expressar nosso agradecimento especial a Diego Menezes, técnico do Laboratório de Genética do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, por sua contribuição para o processamento inicial das amostras.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MIRV: investigação, metodologia, administração do projeto e redação do manuscrito original. LMLBFL e MVNPQ: conceituação, curadoria dos dados, análise formal, investigação, metodologia, recursos, supervisão, redação do manuscrito original e revisão e edição do manuscrito. RSC: conceituação, análise formal, investigação, metodologia, recursos, supervisão, redação do manuscrito original e revisão e edição do manuscrito. MBRS, HSS, AO e CAVF: metodologia, análise formal, redação do manuscrito original e revisão e edição do manuscrito. EMTS: curadoria dos dados, investigação, metodologia, análise formal, validação, redação do manuscrito original e revisão e edição do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Busse WW. Definition and impact. In: Chung KF, Israel E, Gibson PG. (eds.). Severe asthma (ERS Monograph). Sheffield: European Respiratory Society; 2019; p. 1-15. <https://doi.org/10.1183/2312508X.10022418>
2. Kuruville ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;56(2):219-233. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8712-1>
3. Bush A. Genes in their environment: how can we read the riddles? J Pediatr (Rio J). 2008;84(3):185-188. <https://doi.org/10.2223/JPED.1789>

4. Ramakrishnan RK, Al Heialy S, Hamid Q. Role of IL-17 in asthma pathogenesis and its implications for the clinic. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(11):1057-1068. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1666002>
5. Gupta A, Dimeloe S, Richards DF, Chambers ES, Black C, Urry Z, et al. Defective IL-10 expression and in vitro steroid-induced IL-17A in paediatric severe therapy-resistant asthma. *Thorax.* 2014;69(6):508-515. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203421>
6. Wang YH, Wills-Karp M. The potential role of interleukin-17 in severe asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(5):388-394. <https://doi.org/10.1007/s11882-011-0210-y>
7. Huang ZY, Cheng BJ, Wan Y, Zhou C. Meta-analysis of the IL-10 promoter polymorphisms and pediatric asthma susceptibility. *Genet Mol Res.* 2016;15(2):10.4238/gmr.15028320. <https://doi.org/10.4238/gmr.15028320>
8. Versiani Nunes Pinheiro de Queiroz M, Gonçalves Alvim C, Cruz AA, de Lima Belizário Facury Lasmar LM. Lung function in severe pediatric asthma: a longitudinal study in children and adolescents in Brazil. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:48. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0183-6>
9. Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. *J Bras Pneumol.* 2021;47(6):e20210273. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210273>
10. Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Bethesda: GINA; c2022 [cited 2022 May 1]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2022). [Adobe Acrobat document, 225p.]. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA_Main_Report_2022_FINAL_22_05_03_WMS.pdf
11. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma [published correction appears in *Eur Respir J.* 2014 Apr;43(4):1216. Dosage error in article text] [published correction appears in *Eur Respir J.* 2018 Jul 27;52(1):] [published correction appears in *Eur Respir J.* 2022 Jun 9;59(6):]. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
12. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version. www.OpenEpi.com [updated 2013 Apr 6]. Available from: <https://www.openepi.com>
13. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012;67(1):18-24. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x>
14. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(12):1304-1345. <https://doi.org/10.1164/rccm.200605-642ST>
15. 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>
16. Holster A, Teräsjärvi J, Lauhkonen E, Törmänen S, Helminen M, Koponen P, et al. IL-17A gene polymorphism rs2275913 is associated with the development of asthma after bronchiolitis in infancy. *Allergol Int.* 2018;67(1):109-113. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.05.010>
17. Maalmi H, Beraies A, Charad R, Ammar J, Hamzaoui K, Hamzaoui A. IL-17A and IL-17F gene variants and susceptibility to childhood asthma in Tunisia. *J Asthma.* 2014;51(4):348-354. <https://doi.org/10.3109/02770903.2013.876647>
18. Chen J, Deng Y, Zhao J, Luo Z, Peng W, Yang J, et al. The polymorphism of IL-17 G-152A was associated with childhood asthma and bacterial colonization of the hypopharynx in bronchiolitis. *J Clin Immunol.* 2010;30(4):539-545. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9391-8>
19. Figueiredo CA, Barreto ML, Alcantara-Neves NM, Rodrigues LC, Cooper PJ, Cruz AA, et al. Coassociations between IL10 polymorphisms, IL-10 production, helminth infection, and asthma/wheeze in an urban tropical population in Brazil [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Oct;132(4):1015]. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6):1683-1690. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.043>
20. Boyle AP, Hong EL, Hariharan M, Cheng Y, Schaub MA, Kasowski M, et al. Annotation of functional variation in personal genomes using RegulomeDB. *Genome Res.* 2012;22(9):1790-1797. <https://doi.org/10.1101/gr.137323.112>
21. Ward LD, Kellis M. HaploReg: a resource for exploring chromatin states, conservation, and regulatory motif alterations within sets of genetically linked variants. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(Database issue):D930-D934. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr917>
22. GTEx Consortium. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. *Nat Genet.* 2013;45(6):580-585. <https://doi.org/10.1038/ng.2653>
23. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet.* 2007;81(3):559-575. <https://doi.org/10.1086/519795>
24. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Oct 15;180(8):796]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(5):388-395. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0392OC>
25. Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, Regamey N, Frith J, Oates T, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without TH2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):974-82.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.059>
26. Rogers VE, Bollinger ME, Tulapurkar ME, Zhu S, Hasday JD, Pereira KD, et al. Inflammation and asthma control in children with comorbid obstructive sleep apnea. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(9):1200-1207. <https://doi.org/10.1002/ppul.24074>
27. Lv TT, Wu J, Li J, Zhang TP, Yang XK, Xiang N, et al. Association of interleukin-10 gene single nucleotide polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus in a Chinese population. *Gene.* 2018;642:549-554. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.11.072>
28. Świątek-Kościelna B, Kałużna E, Strauss E, Januszkiewicz-Lewandowska D, Bereszyńska I, Wysocki J, et al. Interleukin 10 gene single nucleotide polymorphisms in Polish patients with chronic hepatitis C: Analysis of association with severity of disease and treatment outcome. *Hum Immunol.* 2017;78(2):192-200. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.10.015>
29. Mocellin M, de Azeredo Leitão LA, de Araújo PD, Jones MH, Stein RT, Pitrez PM, et al. Association between interleukin-10 polymorphisms and CD4+CD25+FOXP3+ T cells in asthmatic children. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97(5):546-551. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.11.008>
30. Kudo M, Melton AC, Chen C, Engler MB, Huang KE, Ren X, et al. IL-17A produced by $\alpha\beta$ T cells drives airway hyper-responsiveness in mice and enhances mouse and human airway smooth muscle contraction. *Nat Med.* 2012;18(4):547-554. <https://doi.org/10.1038/nm.2684>



Detecção de nódulos subsólidos na TC de tórax durante a pandemia de COVID-19

Ana Paula Zanardo^{1,2}, Vicente Bohrer Brentano², Rafael Domingos Grando^{1,2}, Rafael Ramos Rambo^{1,2}, Felipe Teixeira Hertz², Luís Carlos Anflor Júnior^{2,3}, Jônatas Fávero Prietto dos Santos^{1,2}, Gabriela Schneider Galvão^{1,2}, Cristiano Feijó Andrade^{4,5}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Departamento de Radiologia, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Serviço de Cirurgia Torácica e Pulmonar, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Serviço de Cirurgia Torácica e Pulmonar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 15 setembro 2023.

Aprovado: 9 outubro 2023.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Investigar a detecção de nódulos subsólidos na TC de tórax de pacientes ambulatoriais antes e durante a pandemia de COVID-19, bem como correlacionar os achados de imagem com dados epidemiológicos. Nossa hipótese foi a de que nódulos não sólidos (pré) malignos foram subdiagnosticados durante a pandemia de COVID-19 em virtude da sobreposição de achados de imagem de nódulos subsólidos e pneumonia por COVID-19. **Métodos:** Estudo retrospectivo no qual foram incluídas todas as imagens de TC de tórax realizadas em pacientes ambulatoriais adultos (com idade > 18 anos) em setembro de 2019 (antes da pandemia de COVID-19) e em setembro de 2020 (durante a pandemia de COVID-19). As imagens foram reavaliadas por um radiologista torácico, e os dados epidemiológicos foram extraídos de questionários preenchidos pelos pacientes e de encaminhamentos clínicos. Modelos de regressão foram usados para controlar fatores de confusão. **Resultados:** Foram reavaliadas 650 e 760 imagens de TC de tórax nas amostras de 2019 e 2020, respectivamente. Foram encontrados nódulos subsólidos em 10,6% dos pacientes que compuseram a amostra de 2019 e em 7,9% daqueles que compuseram a amostra de 2020 ($p = 0,10$). Nódulos subsólidos múltiplos foram encontrados em 23 e 11 dos pacientes que compuseram as amostras de 2019 e 2020, respectivamente. As mulheres constituíram a maioria da população do estudo. A média de idade foi de $62,8 \pm 14,8$ anos na amostra de 2019 e de $59,5 \pm 15,1$ anos na amostra de 2020 ($p < 0,01$). A COVID-19 foi responsável por 24% de todos os encaminhamentos para a realização de TC em 2020. **Conclusões:** Foram detectados menos nódulos subsólidos na TC de tórax de pacientes ambulatoriais durante a pandemia de COVID-19 do que antes da pandemia, embora a diferença não tenha sido significativa. Além da COVID-19, a principal diferença entre as amostras de 2019 e 2020 foi o fato de que a amostra de 2020 era mais jovem. Podemos supor que menos nódulos subsólidos serão detectados numa população com maior proporção de suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Descritores: Nódulo pulmonar solitário; Nódulos pulmonares múltiplos; Neoplasias pulmonares/diagnóstico por imagem; Tomografia computadorizada por raios X; COVID-19.

INTRODUÇÃO

Nódulos subsólidos são achados comuns na TC de tórax e representam um subconjunto de nódulos pulmonares que podem ter potencial proliferativo e devem ser monitorados quando persistentes. Os nódulos subsólidos incluem nódulos em vidro fosco (NVF) e nódulos parcialmente sólidos (NPS).^(1,2)

Em um estudo sobre o rastreamento de câncer de pulmão por meio de TC,⁽³⁾ nódulos subsólidos persistentes corresponderam a 19% de todos os resultados positivos, e a taxa de malignidade desses nódulos foi maior que a de nódulos sólidos do mesmo tamanho.

Nos últimos anos, houve um aumento da detecção de todos os tipos de nódulos pulmonares em decorrência da ampla disponibilidade de tomógrafos, dos avanços da tecnologia de TC, dos resultados positivos dos programas

de rastreamento de câncer de pulmão^(4,5) e do aumento da utilização da TC na prática clínica.⁽⁶⁾

A TC de tórax é um método rápido e não invasivo de avaliação de doenças respiratórias, amplamente usado na avaliação de pneumonia durante a pandemia de COVID-19.⁽⁷⁾ Como muitos achados de imagem foram relatados na COVID-19, a *Radiological Society of North America* publicou, em março de 2020, uma declaração de consenso de especialistas segundo os quais a apresentação típica da pneumonia por COVID-19 inclui o seguinte: opacidades em vidro fosco arredondadas e multifocais com ou sem consolidação e espessamento septal.⁽⁸⁾

O objetivo do presente estudo foi investigar se a sobreposição de achados de imagem de nódulos subsólidos e COVID-19⁽⁹⁾ poderia afetar a detecção de NVF e NPS na TC de tórax.

Endereço para correspondência:

Ana Paula Zanardo. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2400, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3314-5221. E-mail: zanardoap@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo no qual foram incluídos todos os exames de TC de tórax realizados em setembro de 2019 e em setembro de 2020 no departamento de radiologia de um hospital terciário no Sul do Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional do hospital (Protocolo n. 4.260.736, 5 de setembro de 2020) e, como se trata de um estudo retrospectivo, sem intervenção, dispensou a assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de inclusão foram idade > 18 anos e TC realizada de acordo com um protocolo padronizado de TC de tórax; os critérios de exclusão foram idade < 18 anos e TC realizada de acordo com outros protocolos (TC cardíaca e planejamento de radioterapia). Pacientes de emergência e pacientes internados não foram incluídos na avaliação, para evitar pneumonia nosocomial e outras complicações hospitalares que poderiam acrescentar fatores de confusão ao estudo.

Todas as imagens de TC foram reavaliadas por um radiologista torácico com 10 anos de experiência e acesso aos dados epidemiológicos, extraídos de questionários preenchidos pelos pacientes e de encaminhamentos clínicos. Todos os exames de TC de tórax foram realizados com um tomógrafo multidetector de 16 ou 256 canais (SOMATOM Emotion 16; Siemens Healthineers, Forchheim, Alemanha e SOMATOM Drive 256; Siemens Healthineers, respectivamente) no fim da inspiração, com ou sem contraste, na posição supina. Embora a TCAR de tórax com dose padrão tenha constituído a maioria dos exames, havia também exames de TC com contraste, TC de baixa dose e angiotomografia pulmonar. Os conjuntos de dados de imagens foram reconstruídos com espessura de corte de 1 mm; incrementos de 0,7 mm e 0,5 mm; *kernels* (filtros) de partes moles e filtro de alta resolução de pulmão.

Todas as imagens tomográficas foram avaliadas quanto à presença de nódulos subsólidos e suas características, incluindo o número de nódulos, o tamanho, a densidade (NVF puros, NVF heterogêneos e NPS), a distribuição lobar e o número de lobos afetados. Todos os nódulos foram medidos em seu diâmetro maior e menor; a janela pulmonar foi usada para o componente em vidro fosco. O componente sólido foi medido quando detectado na janela de partes moles. Nódulos múltiplos foram incluídos. Posteriormente, todas as imagens tomográficas foram avaliadas quanto à presença e quantificação de enfisema por meio de uma escala visual.⁽¹⁰⁾

Foram considerados pacientes COVID-19 aqueles encaminhados como tal para a realização de TC (sem necessariamente apresentar RT-PCR positiva). Todos os demais pacientes foram considerados pacientes não COVID-19. Embora tenha sido uma escolha arbitrária, nossa decisão baseou-se na ideia de que a suspeita de infecção por SARS-CoV-2 pode interferir na interpretação das imagens tomográficas mesmo sem confirmação

laboratorial. Além disso, optamos por não realizar o cegamento do radiologista que avaliou as imagens tomográficas. Portanto, em pacientes COVID-19, os exames tomográficos foram considerados positivos para nódulos subsólidos quando as lesões não eram típicas de COVID-19 de acordo com o consenso de especialistas da *Radiological Society of North America*, incluindo nódulos solitários e nódulos persistentes em pacientes anteriormente submetidos a exames de imagem. Nódulos múltiplos não foram considerados positivos para nódulos subsólidos, exceto em pacientes que já haviam sido submetidos a exames de imagem, os quais foram reavaliados quando disponíveis, em conformidade com as recomendações de melhores práticas. Em pacientes não COVID-19, os exames tomográficos foram considerados positivos para nódulos subsólidos quando foram encontrados um ou mais NVF ou NPS (persistentes ou novos). Em pacientes COVID-19, reavaliamos todas as imagens de TC de controle disponíveis até fevereiro de 2022.

A análise estatística foi realizada por meio do programa R, versão 4.2.3 (*R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria). As variáveis categóricas são apresentadas em forma de números absolutos (n) ou frequências relativas (%). As variáveis contínuas, tais como a idade, são apresentadas em forma de média $\pm$ dp. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para verificar a distribuição normal das variáveis. Os dados não paramétricos foram analisados por meio do teste de Wilcoxon Mann-Whitney e do teste do qui-quadrado, com nível de significância de 0,05. A regressão de Poisson com variância robusta foi usada para os modelos de regressão.

RESULTADOS

As características basais dos pacientes e o fluxograma do estudo são apresentados na Tabela 1 e na Figura 1, respectivamente.

O número de exames tomográficos foi 17% maior em setembro de 2020 do que em setembro de 2019. Naquele momento em 2020, o Brasil vivia uma transição entre o fim da primeira e o início da segunda onda da pandemia de COVID-19.⁽¹¹⁾

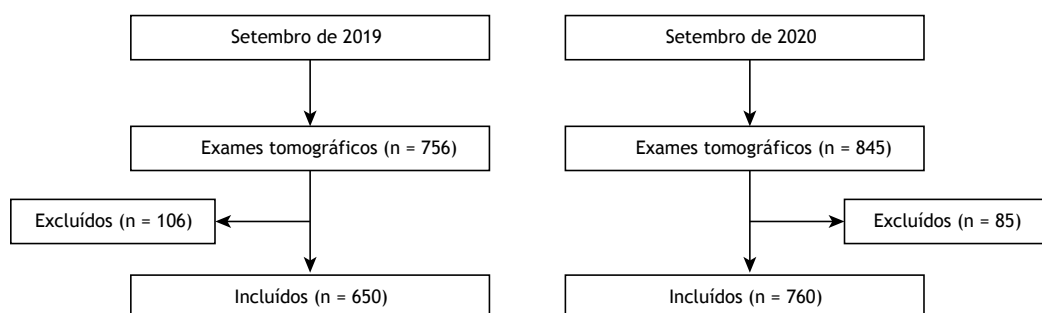
As mulheres constituíram a maioria da população do estudo. Não foram observadas diferenças significativas entre as amostras de setembro de 2019 e setembro de 2020 quanto ao sexo ($p = 0,07$). A média de idade foi de $62,8 \pm 14,8$ anos na amostra de 2019 e de $59,5 \pm 15,1$ anos na amostra de 2020 ($p < 0,01$).

A proporção de pacientes com história de câncer foi de 45,7% em 2020 e de 50,7% em 2019 ($p = 0,07$). Os tipos de câncer incluíram mama, gastrointestinal, retal, próstata, melanoma, cabeça e pescoço e pulmão, além de doenças linfoproliferativas, em estadiamento inicial ou acompanhamento. A doença pulmonar metastática esteve presente em 5,1% e 4,6% dos pacientes em seguimento oncológico, respectivamente.

Fumantes e ex-fumantes que haviam parado de fumar até 15 anos antes constituíram 24,1% da amostra

Tabela 1. Características basais dos pacientes incluídos no estudo.

Característica	Setembro de 2019	Setembro de 2020	p	COVID-19 Setembro de 2020
Exames válidos, n	650	760	-	175
Sexo feminino, %	58,2%	53,6%	0,07	52,8%
Idade, anos (média $\pm$ dp)	62,8 $\pm$ 14,8	59,5 $\pm$ 15,1	< 0,01	53,2 $\pm$ 13,5
História de câncer	50,7%	45,7%	0,07	-
Fumantes ou ex-fumantes que pararam até 15 anos antes, %	24,1%	21,1%	0,3	-
Enfisema				
Não	77,5%	80,1%		
Leve	14,3%	14,0%		
Moderado a grave	8,2%	5,7%		


Figura 1. Fluxograma do estudo.

de 2019 e 21,1% da amostra de 2020 ($p = 0,3$). O enfisema foi observado em 22,5% dos pacientes da amostra de 2019 e em 19,7% dos pacientes da amostra de 2020.

Nódulos subsólidos foram encontrados em 10,6% dos pacientes da amostra de 2019 e em 7,9% dos pacientes da amostra de 2020 ($p = 0,10$). As taxas de detecção para 2019 e 2020 foram de 1,34 e 1,23, respectivamente (IC95%: 0,96-1,86; $p = 0,084$). Após a regressão de Poisson com variância robusta para idade e sexo, a diferença permaneceu não significativa (IC95%: 0,89-1,71; $p = 0,215$).

Os pacientes com resultado positivo para nódulos subsólidos na amostra de 2019 (média de idade: 66,8 $\pm$ 13,3 anos) eram significativamente mais velhos que aqueles com resultado negativo ($p = 0,015$). Essa diferença não foi significativa nos pacientes da amostra de 2020, embora os pacientes com resultado positivo para nódulos subsólidos fossem mais velhos que aqueles com resultado negativo (61,8 $\pm$ 13,7 anos; $p = 0,186$).

Nódulos subsólidos múltiplos foram encontrados em 23 pacientes da amostra de 2019 e em 11 pacientes da amostra de 2020 (10 pacientes não COVID-19 e 1 paciente COVID-19 com dois NVF persistentes).

Os pacientes COVID-19 constituíram 24% da amostra de 2020 (mulheres: 52,8%; média de idade: 53,2 $\pm$ 13,5 anos). Se levarmos em consideração que os primeiros casos de COVID-19 no Sul do Brasil foram notificados em março de 2020, o intervalo máximo entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a coleta dos dados foi de 6 meses. Nódulos subsólidos foram

detectados em 6,7% dos pacientes COVID-19 ($n = 12$; nódulos solitários em 11; mulheres: 58%). Dos 12 pacientes, 8 apresentaram nódulos subsólidos persistentes em exames de TC realizados posteriormente (adenocarcinoma ressecado em 1; Figura 2), 3 não foram submetidos a exames de imagem de controle e 1 apresentou NVF solitário que desapareceu em 6 meses. Imagens de TC de controle estavam disponíveis em 98 dos 175 pacientes COVID-19.

Os pacientes não COVID-19 constituíram 76% da amostra de 2020; foram detectados nódulos subsólidos em 9,3%. Por meio de modelos de regressão para idade e sexo para comparar pacientes com resultado positivo para nódulos subsólidos na subpopulação com COVID-19 de 2020 e na amostra de 2019, encontramos uma taxa de detecção de 0,79 (IC95%: 0,43-1,44; $p = 0,44$) para pacientes com COVID-19. Os nódulos subsólidos foram mais comumente detectados em mulheres, independentemente de terem COVID-19 ou não ($p = 0,006$), e em pacientes mais velhos ($p = 0,010$). A Tabela 2 mostra as características dos subgrupos positivos para nódulos subsólidos nas amostras de 2019 e 2020.

DISCUSSÃO

Os nódulos subsólidos são motivo de preocupação quando persistentes, em virtude de seu potencial cancerígeno.⁽¹⁻³⁾ No entanto, há uma taxa altamente variável de lesões inflamatórias inicialmente identificadas como nódulos subsólidos em exames de imagem.

Como radiologistas torácicos, tivemos dúvidas diagnósticas ao interpretar imagens de TC de tórax

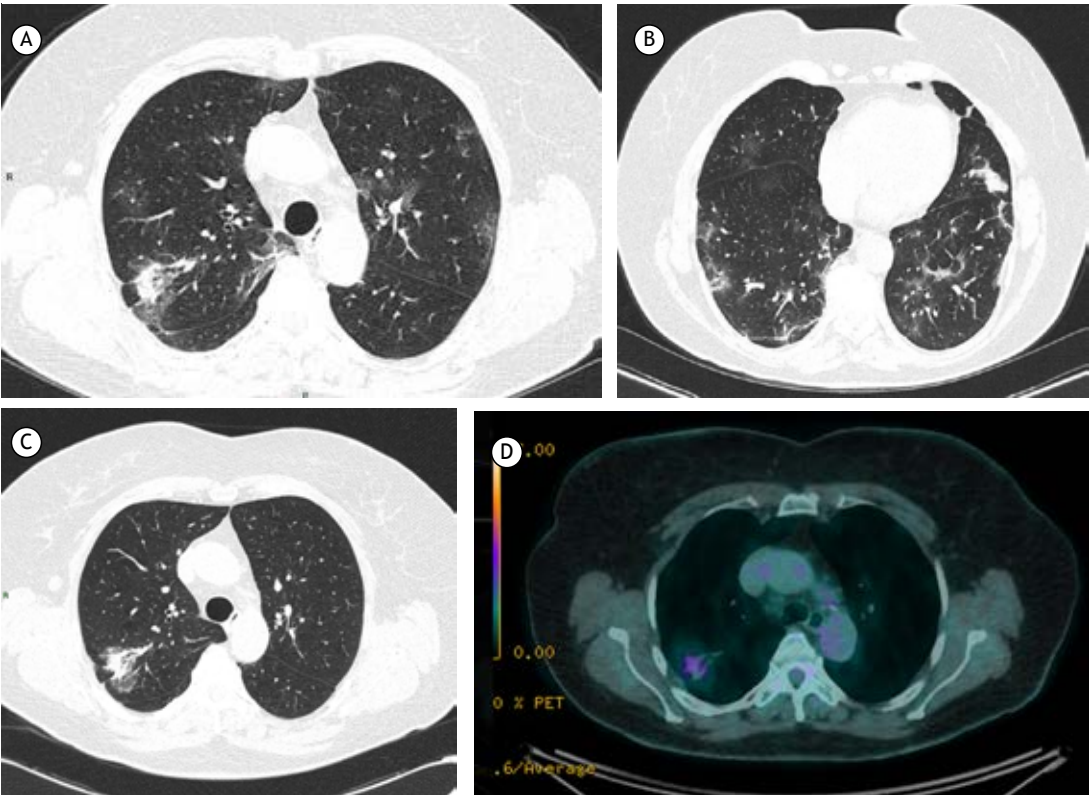


Figura 2. TC de tórax. Em A e B, nódulo parcialmente sólido no lobo superior direito na TC inicial de um paciente com COVID-19 com pneumonia e outras opacidades em vidro fosco e consolidativas. Em C e D, nódulo parcialmente sólido no lobo superior direito na TC de controle após a regressão das lesões inflamatórias virais (em C), além de captação de FDG no PET-TC (adenocarcinoma ressecado; em D).

Tabela 2. Detecção de nódulos subsólidos antes e durante a pandemia de COVID-19.

Detecção de nódulos subsólidos	Setembro de 2019	Setembro de 2020	p	COVID-19
Nódulos subsólidos, % (n/N)	10,6% (69/650)	7,9% (60/760)	0,10	6,7% (12/175)
Idade, anos (média ± dp)	69 ± 13,3*	61,8 ± 13,7**	-	-
Sexo feminino, %	73,9%	71,7%	-	58%
Sintomas†	36,2%	35%	0,9	-
Nódulo subsólido solitário	67%	72%	-	(11/12)
Nódulos subsólidos múltiplos	33%	18%	-	(1/12)
Tamanho < 20 mmª	95%	92%	-	-
Lobos superioresº	63,7%	60%	-	-

COVID-19: pacientes encaminhados como tal para realizar TC (isto é, sem necessariamente apresentar RT-PCR positiva). *p = 0,015. **p = 0,186. †Febre, dispneia e/ou tosse. ªMaior diâmetro do nódulo. ºA lesão mais suspeita encontrava-se nos lobos superiores, em conformidade com critérios de imagem.

durante a pandemia de COVID-19, especialmente quando as lesões em vidro fosco eram poucas, não periféricas ou mesmo parcialmente sólidas, em virtude da sobreposição de lesões em vidro fosco e consolidação. Embora no contexto clínico vigente a maioria das lesões provavelmente fosse inflamatória, é possível que algumas lesões subsólidas (pré) malignas possam ter passado despercebidas.

Para ter uma visão geral dessas limitações dos exames de imagem, nosso estudo buscou avaliar a detecção

de nódulos subsólidos antes e durante a pandemia de COVID-19. Optamos por investigar pacientes ambulatoriais para evitar complicações decorrentes da internação. Escolhemos o mês de setembro porque o *lockdown* (confinamento) no Brasil já havia terminado então, com a retomada parcial de consultas e exames ambulatoriais no início da segunda onda da pandemia.

Em nosso estudo, quase um quarto dos pacientes submetidos a TC de tórax ambulatorialmente em setembro de 2020 nos foram encaminhados como

pacientes COVID-19. O número de nódulos subsólidos detectados na amostra de 2020 foi inferior ao detectado na amostra pré-pandemia (2019), especialmente na subpopulação com COVID-19, incluindo lesões múltiplas. Não obstante, a diferença não foi significativa.

Um fator de confusão a considerar é que a média de idade foi menor na amostra de 2020. Isso poderia nos levar a concluir que encontramos menos nódulos subsólidos na amostra de 2020 porque ela era mais jovem. No entanto, é discutível se essa diferença de idade tem real significado clínico, porque se sabe que os nódulos subsólidos tendem a crescer lentamente ou mesmo permanecer estáveis durante anos. Também é importante observar que nódulos subsólidos solitários e múltiplos são conhecidos por serem lesões (pré) malignas potenciais, e estudos anteriores mostram que até 18% dos adenocarcinomas ressecados são múltiplos.⁽¹²⁾

As mulheres constituíram a maioria em nosso estudo e predominaram nos subgrupos positivos para nódulos subsólidos. A detecção de nódulos subsólidos em mulheres é motivo de preocupação: estudos sobre o rastreamento de câncer de pulmão mostram que o risco de câncer em nódulos não sólidos é maior nas mulheres.⁽¹³⁾ Além disso, tem aumentado a frequência de câncer de pulmão em não fumantes.⁽¹⁴⁾

Em nosso estudo, os pacientes dos subgrupos positivos para nódulos subsólidos eram mais velhos que os demais nas amostras de 2019 e 2020. A associação entre o aumento da idade e nódulos subsólidos persistentes já foi relatada em outros estudos.^(13,15)

Dos 12 pacientes positivos para nódulos subsólidos no subgrupo COVID-19, 1 apresentou um NPS que se revelou um adenocarcinoma pulmonar. O nódulo levantou suspeita apenas nos exames de imagem de controle, e não durante a pneumonia viral aguda. Há relatos semelhantes na literatura sobre câncer de pulmão e pneumonia concomitante.^(16,17) e um estudo realizado na China mostrou que o câncer de pulmão era o tipo de câncer mais comum em pacientes hospitalizados com COVID-19.⁽¹⁸⁾

Embora se saiba que a taxa de crescimento dos nódulos subsólidos é lenta,⁽¹⁹⁾ um estudo realizado por Kakinuma et al.⁽²⁰⁾ mostrou uma média de 3,6 anos até o aparecimento de um componente sólido em lesões em vidro fosco em pacientes submetidos a rastreamento de câncer de pulmão. Assim, é essencial diferenciar com precisão as lesões inflamatórias das não inflamatórias. Uma declaração de consenso a respeito do manejo de nódulos pulmonares e rastreamento de câncer de pulmão durante a pandemia de COVID-19 foi divulgada em 2020,⁽²¹⁾ abordando diversas situações clínicas; entretanto, não foram abordadas

as dificuldades em diferenciar corretamente as lesões nos exames de imagem.

Nosso estudo tem várias limitações, incluindo o desenho retrospectivo unicêntrico. Além disso, os achados das imagens reavaliadas não foram comparados com os do laudo inicial, escrito em forma de relato não estruturado. Nossa amostragem por conveniência no sistema privado de saúde é outro viés. No entanto, em um ensaio sobre o rastreamento de câncer de pulmão no Brasil, publicado recentemente,⁽²²⁾ não foram observadas diferenças significativas entre pacientes dos setores público e privado quanto à incidência de câncer de pulmão, doença granulomatosa e nódulos da categoria 4 no *Lung CT Screening Reporting and Data System*.

Em suma, a detecção e caracterização de nódulos subsólidos pulmonares na TC foram dificultadas durante a pandemia de COVID-19; foram diagnosticados menos nódulos subsólidos em pacientes COVID-19 do que em pacientes pré-pandemia de COVID-19. No entanto, as diferenças entre as duas amostras não foram significativas. Embora a TC de controle não seja recomendada e não seja custo-efetiva para todos os pacientes com diagnóstico de COVID-19, devemos considerar a possibilidade de lesões proliferativas não detectadas, especialmente em pacientes com características demográficas que aumentam a chance de nódulos subsólidos persistentes, tais como a idade > 50 anos e o sexo feminino.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer aos consultores e estatísticos que participaram do estudo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

APZ, VBB, RDG, RRR, FTH, LCAJ, JFPS, GSG e CFA: conceituação; curadoria dos dados; análise formal; investigação; metodologia; administração do projeto; recursos; validação; visualização; redação, revisão e edição do manuscrito. APZ e CFA: supervisão. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS

Os conjuntos de dados gerados ou analisados durante o estudo podem ser disponibilizados pelo autor correspondente mediante solicitação razoável.

REFERÊNCIAS

1. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
2. Kakinuma R, Noguchi M, Ashizawa K, Kuriyama K, Maeshima AM, Koizumi N, et al. Natural History of Pulmonary Subsolid Nodules: A

- Prospective Multicenter Study. *J Thorac Oncol*. 2016;11(7):1012-1028. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.04.006>
3. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen OS, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(5):1053-1057. <https://doi.org/10.2214/ajr.178.5.1781053>
 4. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
 5. Koning HJ, van der Aalst CM, Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020; 382:503-513 DOI: 10.1056/NEJMoa1911793 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>
 6. Loftus TM, Wessling EG, Cruz DS, Schmidt MJ, Kim HS, McCarthy DM, et al. Impact of the COVID pandemic on emergency department CT utilization: where do we go from here?. *Emerg Radiol*. 2022;29(5):879-885. <https://doi.org/10.1007/s10140-022-02071-z>
 7. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezaezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(1):87-93. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034>
 8. Simpson S, Kay FU, Abbata S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200152. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152>
 9. Duzgun SA, Durhan G, Demirkazik FB, Akpinar MG, Ariyurek OM. COVID-19 pneumonia: the great radiological mimicker. *Insights Imaging*. 2020;11(1):118. <https://doi.org/10.1186/s13244-020-00933-z>
 10. Lynch DA, Austin JH, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor HU, Bankier AA, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology*. 2015;277(1):192-205. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015141579>
 11. Fleckenstein FN, Maleitzke T, Böning G, Kahl V, Petukhova-Greenstein A, Kucukkaya AS, et al. Changes of radiological examination volumes over the course of the COVID-19 pandemic: a comprehensive analysis of the different waves of infection. *Insights Imaging*. 2022;13(1):41. <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01181-z>
 12. Vazquez M, Carter D, Brambilla E, Gazdar A, Noguchi M, Travis WD, et al. Solitary and multiple resected adenocarcinomas after CT screening for lung cancer: histopathologic features and their prognostic implications. *Lung Cancer*. 2009;64(2):148-154. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.08.009>
 13. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med*. 2013;369(10):910-919. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214726>
 14. Cufari ME, Prolí C, De Sousa P, Raubenheimer H, Al Sahaf M, Chavan H, et al. Increasing frequency of non-smoking lung cancer: Presentation of patients with early disease to a tertiary institution in the UK. *Eur J Cancer*. 2017;84:55-59. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.031>
 15. Guo X, Jia X, Zhang D, Feng H, Dou Y, Shi G. Indeterminate pulmonary subsolid nodules in patients with no history of cancer: growing prediction, CT pattern, and pathological diagnosis. *Diagn Interv Radiol*. 2022;28(3):230-238. <https://doi.org/10.5152/dir.2022.211100>
 16. Guarnera A, Santini E, Podda P. COVID-19 Pneumonia and Lung Cancer: A Challenge for the Radiologist Review of the Main Radiological Features, Differential Diagnosis and Overlapping Pathologies. *Tomography*. 2022;8(1):513-528. <https://doi.org/10.3390/tomography8010041>
 17. Yamanaka S, Ota S, Yoshida Y, Shinkai M. COVID-19 pneumonia and an indelible ground-glass nodule. *Respir Case Rep*. 2021;9(5):e00751. <https://doi.org/10.1002/rccr.2.751>
 18. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020;10(6):783-791. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422>
 19. Bueno J, Landeras L, Chung JH. Updated Fleischner Society Guidelines for Managing Incidental Pulmonary Nodules: Common Questions and Challenging Scenarios. *Radiographics*. 2018;38(5):1337-1350. <https://doi.org/10.1148/rg.2018180017>
 20. Kakinuma R, Muramatsu Y, Kusumoto M, Tsuchida T, Tsuta K, Maeshima AM, et al. Solitary Pure Ground-Glass Nodules 5 mm or Smaller: Frequency of Growth. *Radiology*. 2015;276(3):873-882. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015141071>
 21. Mazzone PJ, Gould MK, Arenberg DA, Chen AC, Choi HK, Detterbeck FC, et al. Management of Lung Nodules and Lung Cancer Screening During the COVID-19 Pandemic: CHEST Expert Panel Report. *Chest*. 2020;158(1):406-415. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.020>
 22. Hochhegger B, Camargo S, da Silva Teles GB, Chate RC, Szarf G, Guimarães MD, et al. Challenges of Implementing Lung Cancer Screening in a Developing Country: Results of the Second Brazilian Early Lung Cancer Screening Trial (BREL2). *JCO Glob Oncol*. 2022;8:e2100257. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00257>



Preditores de desempenho reduzido no teste de caminhada incremental em pacientes com pós-COVID-19 longa

Mustafa Engin Sahin¹, Seher Satar¹, Pınar Ergün¹

1. University of Health Sciences, Ankara Atatürk Sanatoryum Training and Research Hospital, Ankara, Turkey.

Submetido: 16 novembro 2022.

Aprovado: 12 setembro 2023.

Estudo realizado na Universidade de Ciências da Saúde, Hospital de Treinamento e Pesquisa Ankara Atatürk Sanatoryum, Ancara, Turquia.

RESUMO

Objetivo: Uma das limitações comuns após a pneumonia por COVID-19 é a diminuição da capacidade de exercício. A identificação dos fatores que afetam a capacidade de exercício e a avaliação dos pacientes em risco são importantes para determinar a estratégia de tratamento. Este estudo foi conduzido para determinar os preditores de diminuição da capacidade de exercício em pacientes pós-COVID-19 longa. **Métodos:** Foi investigada a associação da capacidade de exercício medida pelo *incremental shuttle walk test* (ISWT, teste de caminhada incremental) com idade, sexo, variáveis espirométricas, força muscular respiratória e periférica, qualidade de vida, fadiga, escala hospitalar de ansiedade e depressão, envolvimento na radiografia de tórax e status de atendimento. Os pacientes foram divididos em três grupos: pacientes ambulatoriais, pacientes internados e pacientes em UTI. A análise de regressão foi utilizada para determinar quais parâmetros eram preditores significativos da capacidade de exercício. **Resultados:** Dos 181 pacientes incluídos no estudo, 56 (31%) eram do sexo feminino. O ISWT médio em porcentagem dos valores previstos (ISWT%prev) foi de 43,20% em toda a amostra, enquanto foi de 52,89%, 43,71% e 32,21% nos grupos de pacientes ambulatoriais, internados e em UTI, respectivamente. A análise de regressão linear mostrou que os preditores de diminuição do ISWT%prev foram sexo ($\beta = 8,089$; $p = 0,002$), pontuação na escala mMRC ($\beta = -7,004$; $p \leq 0,001$), CVF%prev ($\beta = 0,151$; $p = 0,003$), e força de preensão manual ($\beta = 0,261$; $p = 0,030$). **Conclusões:** Em pacientes pós-COVID-19 longa, sexo, percepção de dispneia, padrão restritivo da função respiratória e diminuição da força muscular periférica são preditores de redução da capacidade de exercício que persiste três meses após COVID-19. Nesse contexto, sugerimos que a reabilitação pulmonar pode ser uma terapia importante para pacientes pós-COVID-19.

Descritores: COVID-19; Exercício; Força muscular; Reabilitação; Teste de caminhada.

INTRODUÇÃO

Os sintomas pós-doença aguda em pacientes com COVID-19 podem persistir por meses. O termo síndrome pós-COVID-19 longa foi proposto para descrever sintomas clínicos que duram mais de 12 semanas após o início dos sintomas agudos.⁽¹⁾ As causas subjacentes desta situação não são totalmente compreendidas. Os sintomas mais comuns são fadiga e dispneia.^(2,3) Limitações graves ocorrem em alguns desses pacientes. Uma delas é a diminuição da capacidade de exercício. Embora estudos ainda estejam em andamento, foi sugerido que vários fatores, como sequelas cardíacas, diminuição da capacidade de difusão, função pulmonar limitada e fraqueza muscular, podem ser fatores que podem limitar a capacidade de exercício.^(4,5) Em outro estudo, a capacidade de exercício reduzida três meses após infecção grave por COVID-19 foi associada com limitação respiratória e diminuição da massa e da função muscular esquelética, e não com causas cardíacas.^(6,7) Além disso, estudos em pacientes sem COVID-19 demonstraram que a diminuição da capacidade de exercício é um preditor independente de mortalidade.^(8,9) Em pacientes com doença respiratória crônica, a capacidade normal de exercício melhora a

qualidade de vida e a participação nas atividades diárias, assim como diminui os sintomas respiratórios, a ansiedade, a frequência de idas a hospitais e de internações e o isolamento social. Assim, a determinação dos fatores que afetam a limitação da capacidade de exercício e a previsão de quais pacientes estão em risco são importantes para o gerenciamento da estratégia de tratamento. A aplicação de um *incremental shuttle walk test* (ISWT, teste de caminhada incremental) não requer o uso de nenhum equipamento especializado. No entanto, o consumo máximo de oxigênio estimado (Vo_{2pico}) obtido pelo ISWT revelou uma correlação de moderada a forte com o desempenho máximo no exercício avaliado pelo teste de exercício cardiopulmonar (TECP). Descobriu-se que o ISWT é um teste confiável de capacidade de exercício cardiopulmonar, especialmente na DPOC, e produz uma resposta fisiológica semelhante ao TECP.⁽¹⁰⁾

O objetivo do nosso estudo foi examinar a relação entre a diminuição da capacidade de exercício determinada pelo ISWT e fatores clínicos, funcionais ou emocionais em uma coorte de pacientes que se recuperaram após COVID-19. Um objetivo secundário foi descobrir preditores de diminuição da capacidade de exercício em pacientes

Endereço para correspondência:

Mustafa Engin Sahin. University of Health Sciences, Ankara Atatürk Sanatoryum Training and Research Hospital, Ankara, Turkey.

Tel. 905064074328. E-mail: drenginsahin@protonmail.com

Apoio financeiro: Nenhum

pós-COVID-19 longa. Nossa hipótese foi de que a diminuição da capacidade de exercício em pacientes pós-COVID-19 estaria predominantemente relacionada à perda de força muscular.

MÉTODOS

Estudo transversal, prospectivo e unicêntrico. Entre 15 de abril de 2022 e 14 de junho de 2022, foram avaliados 217 pacientes atendidos em nosso centro de reabilitação pulmonar com queixas de dispneia e tiveram COVID-19 há pelo menos três meses, mas não mais de seis meses antes da consulta. Os pacientes foram encaminhados ao nosso centro pelos ambulatorios que visitaram para controle da COVID-19. Do total da amostra, 186 pacientes atenderam aos critérios de inclusão e aceitaram participar do estudo (Material Suplementar). Todos os pacientes consultaram um cardiologista e realizaram ecocardiogramas antes da avaliação, sendo descartada disfunção miocárdica. Três pacientes recusaram-se a participar do estudo, e 2 pacientes não foram aprovados para reabilitação pulmonar (RP) pelo cardiologista. Portanto, a amostra final foi composta por 181 pacientes.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: ter diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR entre três e seis meses antes de visitar nosso centro, ser diagnosticado com pós-COVID longa por um pneumologista, ter ≥ 18 anos de idade, dar consentimento por escrito para participar do estudo e apresentar dispneia no momento da admissão, determinada pela pontuação da escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* (mMRC) ≥ 1 . Os critérios de exclusão foram ter idade inferior a 18 anos; ter doença psiquiátrica não controlada, deficiência ortopédica, doença neurológica limitadora de movimento, malignidade ativa, hipertensão não controlada ou uma doença que reduzisse a capacidade de exercício que não COVID-19; ser atleta profissional; estar grávida; e participar de um programa de reabilitação ou de exercícios intensivos antes do ISWT.

Além dos dados demográficos, foram coletadas informações sobre comorbidades, tempo de internação hospitalar/UTI em dias, radiografia de tórax, necessidade de oxigenoterapia de longa duração (OLD), percepção de dispneia, medidas de composição corporal, quantidade de perda de peso, escore na escala de Borg, espirometria e força muscular periférica e respiratória para determinar os fatores que afetam a diminuição da capacidade de exercício dos participantes. A *hospital anxiety and depression scale* (HADS, escala hospitalar de ansiedade e depressão), a *fatigue severity scale* (FSS, escala de gravidade da fadiga) e a *Nottingham Extended Activities of Daily Living Scale* (NEADLS, escala estendida de atividades de vida diária de Nottingham) foram administradas. As radiografias de tórax foram avaliadas visualmente. Foi registrada a utilização de OLD (pacientes que iniciaram OLD no centro para onde foram encaminhados). Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com a gravidade da doença (seguimento pós-ambulatorio, pós-internação e

pós-UTI) e seus dados foram analisados. Parâmetros que poderiam estar associados à diminuição do ISWT em porcentagem do previsto (ISWT%prev) foram investigados em todos os pacientes. O termo de consentimento livre e esclarecido por escrito foi obtido de todos os pacientes. O protocolo do estudo estava em conformidade com a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do *Ankara Atatürk Sanatoryum Training and Research Hospital* (Protocolo KAEK-15/2492).

As radiografias de tórax obtidas durante o processo de internação em nosso centro foram divididas em seis zonas e seu envolvimento foi determinado (bilateral, majoritariamente nas regiões média e inferior, com distribuição periférica, com aumento de densidade irregularmente limitado e consolidações). As radiografias foram avaliadas por dois pneumologistas diferentes e os resultados foram decididos por consenso. A dispneia foi avaliada pela escala mMRC.⁽¹¹⁾ O IMC foi calculado pela fórmula massa corporal (em kg) dividida pelo quadrado da altura (em m).

A capacidade de exercício foi avaliada por meio do ISWT. O teste foi realizado de acordo com diretrizes para testes de caminhada.⁽¹²⁾ O valor previsto do ISWT foi calculado por uma equação de referência,⁽¹³⁾ que inclui idade, sexo e IMC. Os valores do ISWT foram obtidos como porcentagem do valor previsto (ISWT%prev). Além disso, o valor de Vo_{2pico} e o percentual de seu valor previsto foram calculados por meio do ISWT.⁽¹⁴⁾

A intensidade da dispneia foi medida durante o exercício utilizando a escala de Borg modificada de 0 a 10. A espirometria foi realizada para determinar CVF, VEF₁ e relação VEF₁/CVF usando um espirômetro (AS-507, Minato Medical Science, Tóquio, Japão) de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS).⁽¹⁵⁾ A força muscular respiratória foi avaliada medindo PImáx e PEmáx usando um medidor de pressão respiratória Micro-RPM (Care Fusion, Hoechberg, Alemanha). A PImáx e a PEmáx foram medidas de acordo com as recomendações da ATS/ERS.⁽¹⁶⁾ O teste foi repetido pelo menos três vezes e o melhor valor foi registrado. Para avaliar a força muscular periférica dos pacientes, foi realizado um teste de preensão manual com um dinamômetro manual (Jamar Hydraulic Hand Dynamometer, Mississauga, Canadá).⁽¹⁷⁾ O estado psicológico foi avaliado por meio da HADS,⁽¹⁸⁾ enquanto a fadiga foi avaliada por meio da FSS, e as atividades de vida diária foram avaliadas por meio da versão turca validada da NEADLS.⁽¹⁹⁾

As análises estatísticas foram realizadas com o pacote de software *IBM SPSS Statistics*, versão 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). As variáveis numéricas com distribuição normal foram expressas como médias e desvios-padrão, enquanto as variáveis com distribuição não normal foram expressas como medianas. As variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e relativas. Para determinar se as variáveis estavam normalmente distribuídas, foram utilizados métodos visuais (histogramas e gráficos de probabilidade) e analíticos (teste de Shapiro-Wilk,

coeficiente de assimetria e coeficiente de curtose). As diferenças estatísticas das variáveis quantitativas normais e não normais dos valores demográficos e basais entre os grupos estabelecidos de acordo com o status de atendimento hospitalar foram avaliadas por meio de ANOVA e do teste de Kruskal-Wallis, respectivamente. O teste de diferença honestamente significativa de Tukey e o teste de Games-Howell foram utilizados para análises *post hoc*. A correlação entre duas variáveis numéricas com distribuição normal e correlação linear foi analisada pelo coeficiente de correlação de Pearson. A correlação entre as variáveis que não apresentaram distribuição normal foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Spearman. Os preditores do ISWT%prev foram analisados por meio de análise de regressão linear. Um valor $p < 0,05$ foi utilizado para determinar a significância estatística.

RESULTADOS

Dos 181 pacientes estudados, 125 (69%) e 56 (31%) eram homens e mulheres, respectivamente. Durante o ISWT, 141 pacientes não conseguiram completar o teste, sendo que 94 desses desenvolveram fadiga nas pernas, 19 desenvolveram dispneia, 17 desenvolveram dessaturação e 3 desenvolveram taquicardia excedendo a frequência cardíaca submáxima. O Vo_{2pico} calculado a partir do ISWT esteve acima de 80% do valor previsto em apenas 5 pacientes. A média do ISWT%prev foi de $43,20\% \pm 16,19\%$ na amostra como um todo, enquanto nos homens e mulheres, respectivamente, foi de $41,39\% \pm 15,57\%$ e $47,23\% \pm 16,96\%$, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p = 0,024$). Os grupos formados por gravidade da doença foram avaliados com ANOVA de uma via. Os resultados de idade, comorbidades, IMC, escala de Borg, HADS e FSS foram semelhantes entre os grupos. Em relação às comorbidades, foram identificadas hipertensão (em 22 pacientes), diabetes mellitus (em 15), doença arterial coronariana (em 2) e apneia do sono (em 1) no grupo de pacientes ambulatoriais; enquanto hipertensão (em 35), diabetes mellitus (em 24), doença coronária (em 2), apneia do sono (em 2), insuficiência renal (em 1) e

febre familiar do Mediterrâneo (em 1) foram identificadas no grupo de pacientes hospitalizados; e hipertensão (em 15), diabetes mellitus (em 14), apneia do sono (em 2), doença arterial coronariana (em 1) e insuficiência renal (em 1) foram identificadas no grupo UTI. As Tabelas 1 e 2 fornecem informações detalhadas sobre os dados demográficos e demais parâmetros avaliados, bem como valores de p calculados por ANOVA para a amostra geral e os grupos por status de atendimento hospitalar. ANOVA e análises *post hoc* (Games-Howell) revelaram diferenças estatisticamente significativas no ISWT%prev entre os três grupos ($p < 0,001$).

Na análise de correlação, o ISWT%prev correlacionou-se com o status de atendimento hospitalar, tempo de permanência no hospital/UTI, extensão do envolvimento na radiografia de tórax, uso de OLD, escala mMRC, quantidade de perda de peso, escore na escala de Borg, espirometria, força de preensão manual e escore NEADLS. Nenhuma relação foi encontrada com fatores emocionais. A Tabela 3 mostra os parâmetros que se correlacionaram com os valores do ISWT%prev na análise de correlação realizada com toda a amostra. Na análise de correlação foi criado um modelo de regressão linear multivariada com os parâmetros que se correlacionaram com o ISWT%prev. Na análise de regressão linear múltipla, sexo, escala mMRC, CVF%prev e força de preensão manual foram os preditores do ISWT%prev. No modelo de análise de regressão do ISWT%prev, as variáveis sexo, status de atendimento hospitalar, radiografia, escala mMRC, escala de Borg, CVF%prev, força de preensão manual e NEADLS explicaram 60% do ISWT%prev reduzido (Tabela 4). A relação do ISWT%prev com o status de atendimento hospitalar, escala mMRC, CVF%prev e força de preensão manual pode ser visualizada nas Figuras 1 e 2.

DISCUSSÃO

Em nosso estudo, nosso objetivo foi identificar quais pacientes pós-COVID longa apresentavam risco de apresentar menor capacidade de exercício. Descobrimos que sexo masculino, percepção de

Tabela 1. Características demográficas e dados de atendimento hospitalar.^a

Variável	Amostra geral (N = 181)	Grupo			p	Comparação*		
		Ambulatório (n = 45; 24,9%)	Internação (n = 92; 50,8%)	UTI (n = 44; 24,3%)		p ^{1,2}	p ^{2,3}	p ^{1,3}
Sexo masculino	125 (69,1)	21 (46,7)	74 (80,4)	30 (68,2)	< 0,001	< 0,001***	0,302***	0,100***
Idade, anos	55,7 ± 10,5	54,7 ± 10,9	55,5 ± 10,9	57,3 ± 9,2	0,502	0,897**	0,651**	0,487**
Carga tabágica, anos-maço	27,9 ± 21,4	32,1 ± 18,2	31,4 ± 16,2	20,0 ± 12,1	0,030	0,341**	0,029**	0,487**
Comorbidades, sim	121(66,9)	34 (75,6)	58 (64,1)	29 (65,9)	0,381	0,355**	0,966**	0,599**
Tempo de internação hospitalar, dias	-	-	12,6 ± 8,4	35,1 ± 16,2	-	-	-	-
Tempo de internação em UTI, dias	-	-	-	18,4 ± 13,7	-	-	-	-
Radiografia, zonas	2,4 ± 1,9	1,6 ± 1,9	2,4 ± 1,8	3,1 ± 1,9	0,002	0,064**	0,128**	0,001**
OLD, sim	69 (38,12)	3 (6,7)	36 (39,1)	30 (68,2)	< 0,001	< 0,001***	0,005***	< 0,001***

OLD: oxigenoterapia de longa duração. ^aValores expressos em n (%) ou média ± DP. *Teste de Games-Howell: (1 = ambulatorio; 2 = internação; e 3 = UTI). **ANOVA ou teste de Kruskal-Wallis. ***Teste de diferença honestamente significativa de Tukey.

Tabela 2. Testes de esforço e outras medidas/questionários.^a

Variável	Amostra geral (N = 181)	Ambulatório (n = 45; 24,9%)	Grupo Internação (n = 92; 50,8%)	UTI (n = 44; 24,3%)	p	Comparação*		
						p ^{1,2}	p ^{2,3}	p ^{1,3}
mMRC (1/2/3/4)	23/44/21/12	38/58/4/0	24/44/22/10	7/30/36/27	< 0,001	< 0,001***	0,001***	< 0,001***
IMC, kg/m ²	28,9 ± 5,1	28,9 ± 4,3	28,6 ± 5,0	29,6 ± 5,9	0,531	0,939**	0,499**	0,767**
Perda peso, kg	9,3 ± 5,4	6,6 ± 2,2	8,2 ± 4,4	13,7 ± 6,8	0,003	0,379***	0,051***	0,013***
ISWT, m	345 ± 141	370 ± 91	365 ± 146	249 ± 131	< 0,001	0,282***	< 0,001***	< 0,001***
ISWT, % previsto	43,2 ± 16,2	52,9 ± 10,0	43,7 ± 15,6	32,2 ± 16,1	< 0,001	< 0,001***	< 0,001***	< 0,001***
SpO ₂ pré-ISWT	97,2 ± 1,4	97,5 ± 0,9	97,2 ± 1,4	96,7 ± 1,8	0,140	0,657**	0,397**	0,117**
SpO ₂ pós-ISWT	92,4 ± 4,4	94,4 ± 4,1	91,7 ± 4,3	90,9 ± 4,5	0,008	0,026**	0,753**	0,013**
FC pré-ISWT	88,6 ± 14,2	86,4 ± 11,2	89,7 ± 15,0	89,2 ± 16,3	0,607	0,592**	0,988**	0,771**
FC pós-ISWT	121 ± 14	121 ± 14	122 ± 16	119 ± 15	0,326	0,385**	0,979**	0,402**
Borg repouso	0 [0,0-0,5]	0 [0,0-0,5]	0 [0,0-0,5]	0 [0-1]	0,484	1,000***	0,529***	0,631***
Borg pós-ISWT	4 [3-4]	4 [2-4]	4 [3-4]	4 [3-5]	0,333	0,892***	0,223***	0,620***
Vo _{2pico} , % previsto	45,1 ± 12,5	51,6 ± 8,4	45,8 ± 12,7	36,6 ± 11,1	< 0,001	0,006***	< 0,001***	< 0,001***
CVF, % previsto	85,5 ± 22,4	94,4 ± 18,8	86,4 ± 22,5	72,1 ± 20,3	< 0,001	0,123*	0,004**	< 0,001**
VEF ₁ , % previsto	83,6 ± 21,3	88,9 ± 19,6	84,4 ± 21,2	74,9 ± 21,6	0,015	0,503*	0,073**	0,012**
VEF ₁ /CVF	79,8 ± 11,2	77,5 ± 9,1	79,2 ± 11,4	84,4 ± 12,2	0,022	0,725*	0,057**	0,022**
Plmáx, cmH ₂ O	95,5 ± 29,4	84,2 ± 26,5	99,1 ± 25,1	99,5 ± 36,6	0,046	0,056*	0,998**	0,089**
PEmáx, cmH ₂ O	122,5 ± 34,8	108,8 ± 29,7	129,5 ± 31,1	122,7 ± 41,8	0,026	0,019*	0,626**	0,230**
Teste preensão palmar, kg	31,5 ± 10,2	29,7 ± 10,8	33,7 ± 9,3	28,7 ± 10,4	0,016	0,101*	0,026**	0,895**
HADS-Ansiedade	7,1 ± 3,7	7,9 ± 3,9	6,6 ± 3,7	7,3 ± 3,6	0,148	0,138*	0,557**	0,739**
HADS-Depressão	6,9 ± 3,4	7,0 ± 3,4	6,7 ± 3,6	7,1 ± 3,3	0,854	0,918*	0,870**	0,995**
FSS	4,5 ± 1,7	4,5 ± 1,8	4,3 ± 1,7	4,6 ± 1,7	0,590	0,797*	0,595**	0,959**
NEADLS	56,8 ± 11,5	61,3 ± 5,8	56,9 ± 10,3	52,3 ± 15,8	0,002	0,010**	0,214***	0,004***

mMRC: escala modificada do *Medical Research Council*; ISWT: *incremental shuttle walk test*; Vo_{2pico}: consumo máximo de oxigênio; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; FSS: *fatigue severity score*; e NEADLS: *Nottingham Extended Activities of Daily Living Scale*. ^aValores expressos em %, média ± dp ou mediana [IQR].

*Teste de Games-Howell: (1 = ambulatório; 2 = internação; e 3 = UTI). **ANOVA ou teste de Kruskal-Wallis.

***Teste de diferença honestamente significativa de Tukey.

dispneia, função pulmonar comprometida e força muscular periférica comprometida foram os principais preditores de diminuição da capacidade de exercício. Ser do sexo masculino diminuiu o ISWT%prev em cerca de 8 unidades. Um aumento de 1 unidade na pontuação da escala mMRC foi correlacionado com uma diminuição de 7 unidades no ISWT. Além disso, aumentos de 1 unidade na CVF%prev e na força de preensão manual melhoraram o ISWT em 0,151 e 0,261 unidades, respectivamente. Como a baixa capacidade de exercício impacta negativamente a qualidade de vida dos pacientes, impedindo-os de recuperar o estado funcional pré-COVID-19, nossos resultados são cruciais para identificar pacientes no grupo de risco e permitir a aplicação precoce de terapia e medidas preventivas.

A capacidade de exercício medida com testes de campo também é utilizada para avaliar o sucesso da reabilitação pulmonar, além de diversos indicadores como dispneia e qualidade de vida. Além disso, o ISWT e os testes de caminhada de resistência são usados para prescrever exercícios. Quando os motivos para o término do teste são considerados, eles podem fornecer informações sobre causas cardíacas ou pulmonares da limitação ao exercício.

Estudos anteriores demonstraram que o desempenho do ISWT está associado com idade, VEF₁%prev e força muscular periférica em pacientes com DPOC. O ISWT

também foi associado à pressão inspiratória nasal e à força muscular periférica no câncer de pulmão.^(10,20) Idade, composição corporal, dispneia, função respiratória e atividade física na vida diária foram preditores de ISWT em bronquiectasias.⁽²¹⁾ Em nosso estudo, a idade e o IMC não se correlacionaram com o ISWT%prev. Isto pode ser devido ao fato de que pacientes com COVID-19 são expostos à doença durante um período de tempo mais curto do que aqueles com doenças crônicas. Embora os músculos respiratórios não se correlacionem com o ISWT, a correlação da força muscular periférica pode estar associada à imobilidade relacionada à doença. Finalmente, a correlação de outros parâmetros com o ISWT e preditores do ISWT foi semelhante às de doenças não COVID-19. Em um estudo de coorte prospectivo multicêntrico incluindo 1.226 pacientes hospitalizados, a dispneia pós-COVID-19 foi associada com menor desempenho no *shuttle walk test* e na CVF, mas não à limitação obstrutiva do fluxo aéreo.⁽²²⁾

Nosso estudo mostrou que ser do sexo masculino com sintomas persistentes é um preditor de redução da capacidade de exercício. Estudos anteriores revelaram que os homens têm maior probabilidade de apresentar doença mais grave.^(23,24) Em nosso estudo, as taxas de hospitalização e permanência na UTI foram maiores no sexo masculino. O menor ISWT%prev em homens pode ser devido a doenças mais graves e mais hospitalizações.

Tabela 3. Correlações do teste de caminhada incremental em % dos valores previstos com variáveis selecionadas.

Variável	Coefficiente de correlação	p
Sexo	0,167 [*]	0,025
Idade, anos	-0,103	0,167
Carga tabágica, anos-maço	-0,035	0,728
Comorbidades, sim/não	-0,107	0,154
Status atendimento	-0,449 ^{**}	< 0,001
Tempo de internação hospitalar, dias	-0,554 ^{**}	< 0,001
Tempo de internação em UTI, dias	-0,464 ^{**}	0,001
Radiografia, zonas	-0,330 ^{**}	< 0,001
OLD	-0,459 ^{**}	< 0,001
Escala mMRC	-0,680 ^{**}	< 0,001
IMC, kg/m ²	0,104	0,171
Perda peso, kg	-0,542 ^{**}	< 0,001
Borg repouso	-0,208 ^{**}	0,005
Borg pós-exercício	-0,163 [*]	0,031
CVF, % previsto	0,590 ^{**}	< 0,001
VEF ₁ , % previsto	0,554 ^{**}	< 0,001
VEF ₁ /CVF	-0,134	0,096
PI _{máx} , cmH ₂ O	0,030	0,744
PE _{máx} , cmH ₂ O	0,118	0,190
Teste preensão palmar, kg	0,238 ^{**}	0,002
HADS-Ansiedade	-0,017	0,823
HADS-Depressão	-0,081	0,287
FSS	-0,029	0,719
NEADLS	0,354 ^{**}	< 0,001

OLD: oxigenoterapia de longa duração; mMRC: escala modificada do *Medical Research Council*; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; FSS: *fatigue severity score*; e NEADLS: *Nottingham Extended Activities of Daily Living Scale*.

Tabela 4. Análises de regressão linear multivariada do teste *incremental shuttle walk* em % dos valores previstos.

Variável	Coefficiente não padronizado (β)	Coefficiente padronizado	t	p	IC95% para β	
					Limite inferior	Limite superior
Sexo	8.089	0.246	3.133	0.002	2.978	13.201
Status atendimento	-2.163	-0.099	-1.429	0.156	-5.159	0.834
Radiografia, zonas	-0.156	-0.020	-0.304	0.761	-1.172	0.860
Escala mMRC	-7.004	-0.428	-5.525	< 0.001	-9.514	-4.495
CVF, % previsto	0.151	0.220	2.991	0.003	0.051	0.251
Borg repouso	0.152	0.080	0.080	0.936	-3.620	3.925
Borg pós-exercício	-0.005	-0.001	-0.007	0.994	-1.470	1.459
Teste preensão palmar	0.261	0.166	2.192	0.030	0.025	0.496
NEADLS	0.153	0.107	1.644	0.103	-0.031	0.337

mMRC: escala modificada do *Medical Research Council*; e NEADLS: *Nottingham Extended Activities of Daily Living Scale*.

De acordo com um estudo anterior, pacientes com COVID-19 apresentaram pontuações mais altas na escala MRC, e essas pontuações aumentam de acordo com a gravidade da doença.⁽²⁵⁾ No entanto, em outro estudo, descobriu-se que a pontuação na escala MRC não diferiu entre pacientes hospitalizados e não hospitalizados.⁽²⁴⁾ Em nosso estudo, a pontuação da escala mMRC foi estatisticamente significativamente diferente entre os três grupos de gravidade. Além disso, descobriu-se que a pontuação da escala mMRC é um preditor do ISWT%prev.

Em nosso estudo, constatou-se que uma das causas que contribuíram para a redução da capacidade de exercício foi a diminuição da CVF%prev. A restrição na espirometria tem sido associada à diminuição da capacidade de exercício e ao aumento da dessaturação em pacientes com dispneia persistente pós-COVID-19.⁽²⁶⁾

Devido à dessaturação induzida pelo exercício, pacientes pós-COVID-19 com normoxêmicos em repouso também se assemelham àqueles com doença intersticial pulmonar.⁽²⁷⁾ A força dos músculos respiratórios pode ser a causa do declínio da CVF%prev. O ISWT%prev e a força muscular respiratória, entretanto, não se correlacionaram em nosso estudo. A correlação entre o ISWT%prev e os resultados radiológicos ($p = 0,001$; $r = -0,276$) nos levou a acreditar que a lesão parenquimatosa foi a causa do declínio da CVF%prev. Esse padrão restritivo aumenta com a gravidade da doença.

Atualmente, estão em andamento investigações para determinar as causas da diminuição da capacidade de exercício em pacientes pós-COVID-19. Estudos existentes indicam que a sarcopenia e a diminuição da força muscular esquelética são razões importantes para a limitação do exercício.^(6,28,29) Pode haver diversas

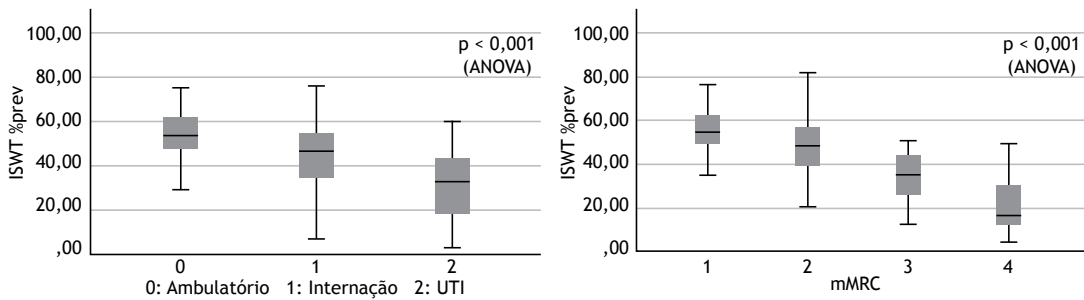


Figura 1. Incremental shuttle walk test em porcentagem do valor previsto (ISWT%prev) por status de atendimento e escore da escala modificada do Medical Research Council (mMRC).

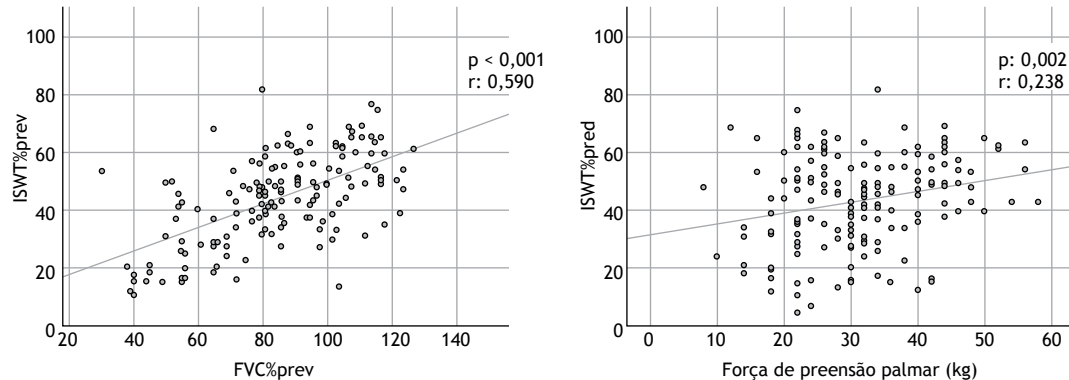


Figura 2. Incremental shuttle walk test em porcentagem do valor previsto (ISWT%prev) por CVF em percentual do valor previsto (CVF%pred) e força de preensão manual.

causas para o declínio da força muscular. Atrofia resultante de atividade física insuficiente, polineuropatia do doente crítico e danos musculares ou do sistema nervoso central causados pelo SARS-CoV-2 são causas possíveis.⁽³⁰⁾ Aumento do tempo de internação hospitalar, provável uso de corticosteroides e perda de peso com a progressão da doença representam um risco de sarcopenia e fraqueza muscular. Em nosso estudo, a média de força de preensão manual foi elevada em pacientes hospitalizados, mas deve-se ressaltar que a maioria desses pacientes era do sexo masculino. De acordo com nossos resultados, uma diminuição na força muscular periférica é um importante preditor de redução prolongada da capacidade de exercício após o terceiro mês em pacientes pós-COVID-19 longa. Em nosso estudo, a taxa de pacientes que interromperam o exercício por motivos respiratórios foi de 18,8%, enquanto o número de pacientes que desenvolveram fadiga nas pernas foi mais da metade (51,9%). Isto demonstra a importância da redução da força muscular na limitação da capacidade de exercício em pacientes com COVID-19.

Estudos anteriores mostraram que a diminuição da função pulmonar e a capacidade de exercício comprometida estavam associadas à redução da massa e função muscular esquelética três meses após a infecção por COVID-19. Não foi detectada deterioração significativa da função cardíaca.⁽⁶⁾ Em nosso estudo, à semelhança de estudos anteriores, o padrão restritivo da função respiratória e a diminuição da força muscular esquelética foram importantes preditores de redução da capacidade de exercício. Durante os testes, apenas

3 pacientes desenvolveram taquicardia superior à frequência cardíaca submáxima.

Em nosso estudo, embora o IMC tenha sido superior ao normal em todos os grupos, não houve diferenças significativas. Mesmo que a pontuação da FSS estivesse acima do limite normal em todos os grupos, não foram encontradas diferenças nem associação à capacidade de exercício. De acordo com vários estudos, a fadiga se desenvolve com maior frequência em pacientes que tiveram COVID-19 grave.⁽³¹⁾ No entanto, também existem estudos que mostram que fadiga persistente é independente da gravidade da infecção por COVID-19.⁽³²⁾ Estudos anteriores apresentaram uma relação entre capacidade máxima de exercício e atividades da vida diária. A capacidade de exercício reduzida tem um efeito negativo nas atividades diárias.⁽³³⁾ Em nosso estudo, descobrimos que a capacidade de exercício em pacientes pós-COVID-19 foi correlacionada com o escore NEADLS. Contudo, a NEADLS não foi uma preditora da capacidade de exercício.

Acreditamos que programas individualizados de reabilitação pulmonar que incluam treinamento físico adequado, bem como tratamento médico, são importantes no acompanhamento e tratamento desses pacientes.

A limitação mais importante deste estudo é o desenho unicêntrico. Porém, nosso centro é um hospital de referência e os pacientes vêm de todo o país. Outra limitação foi que nosso estudo não teve um grupo controle. Uma coorte de pacientes não COVID-19 poderia ser benéfica para comparar os resultados iniciais. Devido à pandemia em curso, a DL_{co} não pôde ser realizada neste estudo.

Conclui-se que em pacientes pós-COVID longa, o sexo masculino, a percepção de dispneia, o padrão restritivo da função respiratória e a diminuição da força muscular periférica foram preditores de redução da capacidade de exercício que persistiu após três meses. Além disso, a hospitalização foi um fator de risco para a limitação de exercícios.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MES: pesquisa bibliográfica, coleta de dados, desenho do estudo, análise de dados, preparação e revisão do

manuscrito. SS: pesquisa bibliográfica, coleta de dados, desenho do estudo, análise de dados, preparação e revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Fernández-de-Las-Peñas C. Long COVID: current definition. *Infection*. 2022;50(1):285-286. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01696-5>
- Cabrera Martimbiano AL, Pacheco RL, Bagattini AM, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14357. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14357>
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Magdy DM, Metwally A, Tawab DA, Hassan SA, Makboul M, Farghaly S. Long-term COVID-19 effects on pulmonary function, exercise capacity, and health status. *Ann Thorac Med*. 2022;17(1):28-36. https://doi.org/10.4103/atm.atm_82_21
- Clavario P, Marzo VD, Lotti R, Barbara C, Porcile A, Russo C, et al. Assessment of functional capacity with cardiopulmonary exercise testing in non-severe COVID-19 patients at three months follow-up. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.11.15.20231985>
- Ribeiro Baptista B, d'Humières T, Schlemmer F, Bendib I, Justeau G, Al-Assaad L, et al. Identification of factors impairing exercise capacity after severe COVID-19 pulmonary infection: a 3-month follow-up of prospective COVulnerability cohort. *Respir Res*. 2022;23(1):68. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01977-z>
- Mohr A, Dannerbeck L, Lange TJ, Pfeifer M, Blass S, Salzberger B, et al. Cardiopulmonary exercise pattern in patients with persistent dyspnoea after recovery from COVID-19. *Multidiscip Respir Med*. 2021;16(1):732. <https://doi.org/10.4081/mrm.2021.732>
- Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002;346(11):793-801. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011858>
- Gulati M, Black HR, Shaw LJ, Amsdorf MF, Merz CNB, Lauer MS, et al. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med*. 2005;353(5):468-475. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044154>
- Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
- Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ*. 1960;2:1665.
- Singh SJ, Jones PW, Evans R, Morgan MD. Minimum clinically important improvement for the incremental shuttle walking test. *Thorax*. 2008;63(9):775-777. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.081208>
- Probst VS, Hernandez NA, Teixeira DC, Felcar JM, Mesquita RB, Gonçalves CG, et al. Reference values for the incremental shuttle walking test. *Respir Med*. 2012;106(2):243-248. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.023>
- Singh SJ, Morgan MD, Hardman AE, Rowe C, Bardsley PA. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *Eur Respir J*. 1994;7(11):2016-2020. <https://doi.org/10.1183/09031936.94.07112016>
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624. <https://doi.org/10.1164/rccm.166.4.518>
- Fess EE, Moran CA. Clinical Assessment Recommendations. Mount Laurel (NJ): American Society of Hand Therapists; 1981.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
- Sahin F, Yilmaz F, Ozmaden A, Kotevoglun N, Sahin T, Kuran B. Reliability and validity of the Turkish version of the Nottingham Extended Activities of Daily Living Scale. *Aging Clin Exp Res*. 2008;20(5):400-405. <https://doi.org/10.1007/BF03325144>
- Steiner MC, Singh SJ, Morgan MD. The contribution of peripheral muscle function to shuttle walking performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2005;25(1):43-49. <https://doi.org/10.1097/00008483-200501000-00010>
- de Camargo AA, Amaral TS, Rached SZ, Athanasio RA, Lanza FC, Sampaio LM, et al. Incremental shuttle walking test: a reproducible and valid test to evaluate exercise tolerance in adults with noncystic fibrosis bronchiectasis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(5):892-899. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.11.019>
- Daines L, Zheng B, Elneima O, Harrison E, Lone NI, Hurst JR, et al. Characteristics and risk factors for post-COVID-19 breathlessness after hospitalisation for COVID-19. *ERJ Open Res*. 2023;9(1):00274-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00274-2022>
- Mughal MS, Kaur IP, Jaffery AR, Dalmacion DL, Wang C, Koyoda S, et al. COVID-19 patients in a tertiary US hospital: Assessment of clinical course and predictors of the disease severity. *Respir Med*. 2020;172:106130. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106130>
- Johnsen S, Sattler SM, Miskowiak KW, Kunalan K, Victor A, Pedersen L, et al. Descriptive analysis of long COVID sequelae identified in a multidisciplinary clinic serving hospitalised and non-hospitalised patients. *ERJ Open Res*. 2021;7(3):00205-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00205-2021>
- 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)
- Cortés-Telles A, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E, Pou-Aguilar YN, Wong AW, 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>
- Vitacca M, Paneroni M, Brunetti G, Carlucci A, Balbi B, Spanevello A, et al. Characteristics of COVID-19 Pneumonia Survivors With Resting Normoxemia and Exercise-Induced Desaturation. *Respir Care*. 2021;66(11):1657-1664. <https://doi.org/10.4187/respcare.09029>
- Vonbank K, Lehmann A, Bernitzky D, Gysan MR, Simon S, Schrott A, et al. Predictors of Prolonged Cardiopulmonary Exercise Impairment After COVID-19 Infection: A Prospective Observational Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:773788. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.773788>
- Clavario P, De Marzo V, Lotti R, Barbara C, Porcile A, Russo C, et al. Cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 patients at 3 months follow-up. *Int J Cardiol*. 2021;340:113-118. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.07.033>
- Orsucci D, Ienco EC, Nocita G, Napolitano A, Vista M. Neurological features of COVID-19 and their treatment: a review. *Drugs Context*. 2020;9:2020-5-1. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-5-1>
- Verveen A, Wynberg E, van Willigen HDG, Boyd A, de Jong MD, de Bree G, et al. Severe Fatigue in the First Year Following SARS-CoV-2 Infection: A Prospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(5):ofac127. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac127>
- Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>
- Tekerlek H, Cakmak A, Calik-Kutukcu E, Arkan H, Inal-Ince D, Saglam M, et al. Exercise Capacity and Activities of Daily Living are Related in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(4):208-213. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2019.06.018>



ELMO-CPAP: um suporte ventilatório inovador para síndrome do desconforto respiratório agudo por COVID-19

Andréa Mazza Beliero^{1,2,4}, Ana Paula Pires Lázaro^{3,4},
Marza de Sousa Zaranza^{1,5}, Giovanna Mazza Cruz Lima⁴,
Álvaro Rolim Guimarães⁵, Nilcyeli Linhares Aragão⁵,
Gdayllon Cavalcante Meneses⁵, Marcelo Alcantara Holanda^{5,6},
Polianna Lemos Moura Moreira Albuquerque^{4,7},
Geraldo Bezerra da Silva Júnior^{3,4},
Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes²

1. Instituto Dr. José Frota, Prefeitura Municipal de Fortaleza, Fortaleza (CE) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Saúde, Universidade de Fortaleza, Fortaleza (CE) Brasil.
4. Curso de Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade de Fortaleza, Fortaleza (CE) Brasil.
5. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.
6. Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.
7. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

Recebido: 24 julho 2023.

Aprovado: 27 outubro 2023.

Trabalho realizado no Instituto Dr. José Frota, Prefeitura Municipal de Fortaleza, Fortaleza (CE) Brasil e no Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar se o uso do ELMO, um capacete para ventilação não invasiva criado no Brasil, teve impacto positivo no prognóstico de pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica por COVID-19 grave. **Métodos:** Estudo retrospectivo com 50 pacientes críticos com COVID-19. Dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais foram coletados na admissão na UTI e antes, durante e após o uso do ELMO. Os pacientes foram divididos em dois grupos (sucesso e falha) de acordo com o desfecho. **Resultados:** O uso do ELMO melhorou parâmetros de oxigenação como Pao_2 , Fio_2 e relação Pao_2/Fio_2 , e isso contribuiu para uma redução gradual da Fio_2 , sem aumento do CO_2 , conforme determinado pela gasometria arterial. Os pacientes do grupo sucesso apresentaram sobrevida significativamente maior ($p < 0,001$), conforme determinado pela análise de Kaplan-Meier, menor necessidade de intubação ($p < 0,001$), menos dias de hospitalização e menor incidência de lesão renal aguda em comparação com os do grupo falha. **Conclusões:** A significativa melhora nos parâmetros de oxigenação, a maior sobrevida, refletida pela menor necessidade de intubação e pela taxa de mortalidade, e a ausência de lesão renal aguda sugerem que o sistema ELMO CPAP é uma ferramenta promissora para o tratamento da SDRA e de condições clínicas semelhantes.

Descritores: Síndrome do desconforto respiratório; COVID-19; Ventilação não invasiva; Unidades de terapia intensiva.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 emergiu como uma pandemia em março de 2020. A escassez de ventiladores mecânicos e de recursos humanos especializados em saúde nas UTIs foram os pontos cruciais na alocação e planejamento de recursos.⁽¹⁾ O uso de ventilação mecânica invasiva (VMI) foi muitas vezes associado a uma taxa de mortalidade extremamente alta durante a primeira e segunda ondas no Brasil, chegando a 80% e 89,5% em dois estudos observacionais.^(2,3) Portanto, estratégias de suporte respiratório não invasivo para evitar a intubação orotraqueal (IOT) foram muito necessárias durante a pandemia e, infelizmente, não estavam suficientemente disponíveis para o grande número de pacientes graves, tornando a situação ainda mais desafiadora para o sistema público de saúde brasileiro.

A infecção por COVID-19 leva à inflamação sistêmica e hipercitocinemia, causando disfunção endotelial e estado de hipercoagulabilidade.^(4,5) O espectro clínico varia de sintomas leves a complicações mais graves com envolvimento multisistêmico, como distúrbios vasculares, injúria renal aguda (IRA), insuficiência cardíaca e choque circulatório, além de sequelas neurológicas, motoras e cardiopulmonares de longa duração.^(6,7) A principal causa de admissão na UTI é a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), que muitas vezes requer suporte respiratório.⁽⁸⁾

A necessidade de estratégias alternativas de suporte respiratório levou ao desenvolvimento de tecnologias inovadoras para a abordagem desses problemas. O

Endereço para correspondência:

Andréa Mazza Beliero. Rua Cicero Alves de Souza, 126, CEP 60822-810, Fortaleza, CE, Brasil.

Tel.: 55 85 99949-1004. E-mail: andreamazza2009@hotmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Processos n. 88881.505364/2020-01 e n. 88881.507066/2020-01).

ELMO é uma nova interface do tipo capacete que oferta CPAP de alto fluxo e F_{iO_2} de até 100% para o tratamento da insuficiência respiratória aguda hipoxêmica por COVID-19. Foi originalmente desenvolvido para ser utilizado sem ventiladores e fora da UTI.^(9,10) Fornece completa vedação do pescoço e isolamento respiratório da cabeça do paciente, resultando em melhora significativa nos parâmetros de oxigenação, ausência de reinalação de dióxido de carbono e bom conforto do paciente, conforme mostrado em um estudo piloto de viabilidade.⁽¹¹⁾ Esse equipamento inovador e não invasivo foi desenvolvido no estado do Ceará em julho de 2020 por uma força-tarefa multidisciplinar de seis diferentes instituições envolvendo governo, indústria, uma escola de saúde pública e universidades (Patente n. BR 20 2020 014212 2; ANVISA 82072609001).

A presente investigação foi desenvolvida para avaliar o impacto do uso do sistema ELMO CPAP no prognóstico de pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica por COVID-19 grave e comparar as principais variáveis clínicas e laboratoriais associadas ao seu uso bem-sucedido, definido como melhora da insuficiência respiratória sem necessidade de VMI.

MÉTODOS

Desenho do estudo e pacientes com COVID-19 selecionados

Trata-se de um estudo de coorte observacional, retrospectivo e unicêntrico com pacientes críticos com COVID-19 internados na UTI do Instituto Dr. José Frota, hospital terciário localizado na cidade de Fortaleza (CE) de março a maio de 2021.

Dados sobre as características clínicas, tratamento e prognóstico desses indivíduos foram coletados e correlacionados com mortalidade, sobrevida, sequelas temporárias e permanentes em diversos órgãos e uso de terapia renal substitutiva.

A amostra foi composta por 50 pacientes adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR que apresentaram insuficiência respiratória hipoxêmica secundária à COVID-19, não apresentaram resposta à oxigenoterapia convencional (definida como incapacidade de atingir uma $SpO_2 \geq 92\%$ ou alívio clínico da taquipneia ou dispneia com o uso de cateter nasal com fluxo ≤ 5 L/min ou máscara reservatório com fluxo ≤ 10 L/min), foram internados na UTI e tinham indicação para uso do ELMO de acordo com um protocolo pré-definido. Os pacientes internados na UTI foram elegíveis para o uso do ELMO se estivessem alertas e cooperativos.

Pacientes com exacerbações de doenças pulmonares, como asma, DPOC e fibrose pulmonar, foram excluídos. Pacientes com instabilidade hemodinâmica, doença cardíaca e/ou doença renal crônica e aqueles em uso de drogas vasoativas foram excluídos; esses fatores, por si só, aumentam a gravidade da COVID-19 e a chance de necessidade de VMI. Pacientes com sinais clinicamente evidentes de fadiga muscular respiratória (respiração paradoxal ou uso vigoroso de músculos

acessórios respiratórios), náuseas, vômitos e/ou distúrbios do canal auditivo e aqueles em uso de sonda nasogástrica ou nasoenteral também foram excluídos, pois não tinham indicação para uso do capacete ELMO.

A coleta de dados foi realizada por meio de um programa de banco de dados baseado em nuvem (Sistema Epimed Monitor UTI; Epimed Solutions, Rio de Janeiro, Brasil). Foram coletados dados demográficos e epidemiológicos, como comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, alcoolismo e doenças pulmonares), tempo desde o início dos sintomas até a admissão na UTI, tempo de internação na UTI e desfecho (alta ou óbito). Dados clínicos e laboratoriais foram coletados na admissão na UTI e antes, durante e após o uso do ELMO.

A gravidade da doença dos pacientes internados na UTI foi estimada por meio do *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3) coletado na admissão. Para o diagnóstico de IRA foram utilizados os critérios *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*,⁽¹²⁾ e os níveis séricos de creatinina foram medidos três vezes nos primeiros sete dias de internação na UTI.

Os pacientes em que o uso do ELMO foi considerado bem-sucedido foram aqueles que aceitaram e se adaptaram bem ao uso do capacete por pelo menos oito horas contínuas durante pelo menos três dias e apresentaram melhora dos sinais vitais, como redução do esforço respiratório e diminuição das frequências respiratória e cardíaca, resultando em aumento da SpO_2 , além de melhora na gasometria arterial.

Os resultados clínicos foram descritos: primeiro, foram considerados a falha do uso do ELMO e o desfecho final (alta ou óbito), e, em segundo lugar, o tempo desde a admissão hospitalar até a alta ou óbito e os motivos da falha do uso do ELMO.

Para verificar os efeitos do uso do ELMO nas trocas gasosas pulmonares, foram coletadas duas amostras de gasometria arterial: uma 30 min antes do uso do ELMO e uma após 1 h de uso do ELMO. Durante o uso do ELMO, mediu-se a relação P_{aO_2}/F_{iO_2} (em mmHg/%), e a melhora dessa relação foi considerada indicativa de boa resposta à terapia. Os sinais vitais foram monitorados continuamente e registrados antes e durante o uso do ELMO e 1 h após a retirada do ELMO. Os níveis de PEEP variaram entre 5 e 12 cmH₂O, e a F_{iO_2} resultante da mistura gasosa atingiu um fluxo de 60 L/min, sendo reduzida progressivamente de acordo com a necessidade do paciente.

Mais detalhes sobre o protocolo de uso do ELMO são apresentados no arquivo suplementar.

Análise estatística

Os dados categóricos foram avaliados em forma de frequências absolutas e relativas. Para a comparação das frequências relativas entre os grupos, foi utilizado o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, de acordo com as frequências esperadas em tabelas 2×2 . As variáveis com dados contínuos foram primeiramente exploradas quanto à normalidade por meio do teste

de Shapiro-Wilk, e, para a análise da assimetria dos dados, foram utilizados histogramas e gráficos Q-Q. Os dados normais foram expressos em forma de média $\pm$ desvio-padrão, e os dados não normais, em forma de mediana e intervalo interquartil. Para comparações de dados contínuos entre grupos independentes, foi utilizado o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney, de acordo com a normalidade. Para grupos dependentes, foi utilizado o teste t pareado ou o teste de Wilcoxon (em dados não normais).

Além disso, o valor prognóstico do uso do ELMO desde a admissão na UTI para chance de sobrevivida em dois meses foi avaliado por meio da análise de Kaplan-Meier utilizando intubação e óbito como eventos dependentes. Para testar as diferenças entre os grupos quanto ao uso do ELMO, foi aplicado o teste de *log-rank* de Mantel-Cox. Os dados foram analisados por meio do programa *IBM SPSS Statistics*, versão 23.0 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob o número CAAE 67933523.1.0000.5047 e registrado na Plataforma Brasil, do Ministério da Saúde, sob o número 4.026.888. Todos os procedimentos estão de acordo com a Resolução número 466/2012, que regulamenta pesquisas envolvendo participantes humanos no Brasil. Os pacientes foram informados sobre o objetivo do estudo e, ao aceitarem participar, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início

da avaliação. Como alguns pacientes internados necessitaram de atendimento imediato na UTI e não puderam assinar o termo, ele foi assinado por um familiar.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, dos 296 pacientes internados na UTI, 53 (17,9%) preencheram os critérios para uso do ELMO; no entanto, 1 paciente foi excluído do estudo por dados incompletos, e 2 foram excluídos por terem morrido nas primeiras 48 h do estudo. Dos 50 pacientes incluídos no estudo, a maioria era do sexo masculino ($n = 31$; 62%), e a média de idade foi de $53,2 \pm 13,6$ anos. Observou-se uma taxa de sucesso de 56% (28/50 pacientes; Figura 1). As características demográficas, parâmetros ventilatórios e parâmetros ácido-base na admissão dos pacientes estão descritos na Tabela 1.

Todos os pacientes do estudo apresentavam pelo menos uma comorbidade, muitas vezes hipertensão arterial sistêmica (em 44%) e diabetes mellitus (em 20%); no entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos falha e sucesso quanto às comorbidades (Tabela 1). Os pacientes do grupo falha apresentaram maior média de SAPS 3 em comparação com os do grupo sucesso (Tabela 1). Todos os pacientes relataram dispneia na admissão, apesar de estarem em uso de oxigenoterapia. Mais da metade dos pacientes (56%) apresentava hipoxemia apesar do uso de oxigenoterapia. Não se observou hipercapnia em nenhum dos dois grupos na admissão.

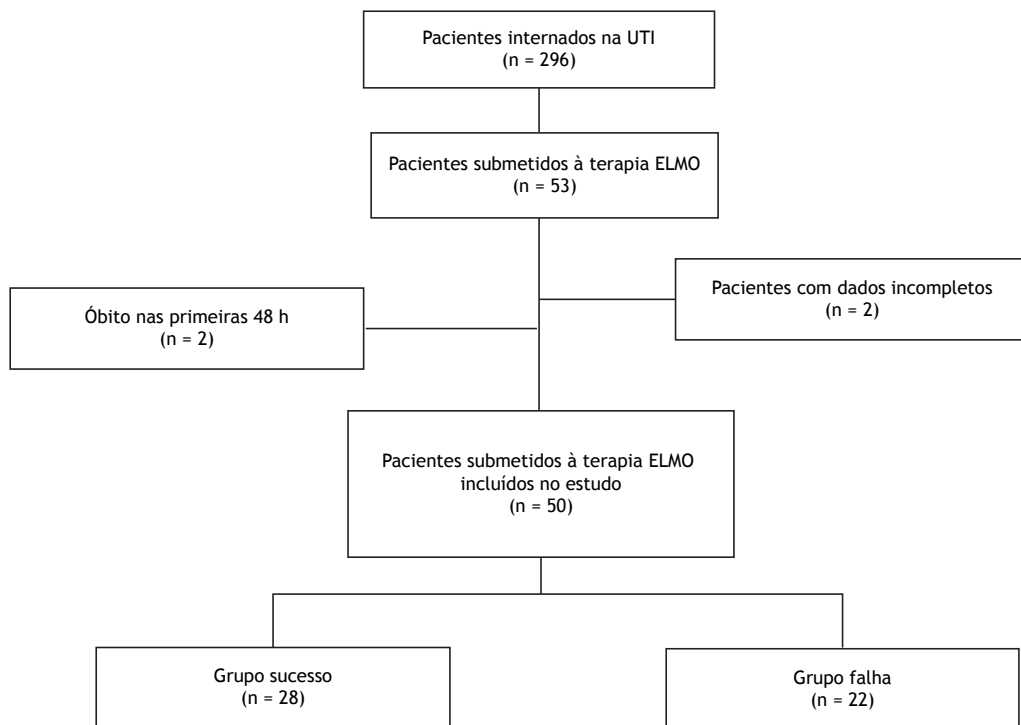


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de pacientes.

Tabela 1. Características clínicas e epidemiológicas e parâmetros bioquímicos e ventilatórios na admissão na UTI dos pacientes com COVID-19 grave que utilizaram o sistema ELMO, de acordo com o desfecho do tratamento.^a

Característica	Total (n = 50)	Grupo		p
		Falha (n = 22)	Sucesso (n = 28)	
Sexo, masculino	31 (62,0)	11 (50,0)	20 (71,4)	0,121
Idade, anos	53,2 ± 13,6	53,8 ± 12,9	52,7 ± 14,3	0,940
SAPS 3	57,21 ± 9,67	60,45 ± 9,44	53,80 ± 8,90	0,030
Doença pulmonar prévia	7 (14,0)	4 (18,2)	3 (10,7)	0,684
Diabetes mellitus	10 (20,0)	5 (22,7)	5 (17,9)	0,732
Alcoolismo	3 (6,0)	1 (4,5)	2 (7,1)	1,000
Hipertensão arterial sistêmica	22 (44,0)	11 (50,0)	11 (39,3)	0,449
Hipoxemia (Spo ₂ < 92%)	28 (56,0)	15 (68,2)	13 (46,4)	0,124
Dispneia	50 (100)	22 (100)	28 (100)	-
Parâmetros ventilatórios e bioquímicos				
Spo ₂ , mmHg	89,47 ± 14,59	84,86 ± 21,21	92,93 ± 4,05	0,147
pH	7,44 ± 0,06	7,45 ± 0,04	7,43 ± 0,07	0,102
Pao ₂ , mmHg	83,8 ± 30,8	81,6 ± 31,4	85,5 ± 30,8	0,538
Paco ₂ , mmHg	37,1 ± 9,6	35,8 ± 7,2	38,2 ± 11,2	0,443
HCO ₃ , mmol/L	24,7 ± 2,2	24,3 ± 2,2	25,0 ± 2,1	0,339
BE, mmol/L	1,2 [-0,2 a 2,3]	0,2 [-1,1 a 2,5]	1,25 [0,05-2,13]	0,292
Lactato, mmol/L	1,73 [1,13-2,17]	1,85 [1,13-2,52]	1,48 [1,09-2,13]	0,97
Sao ₂ , %	93,2 ± 4,3	92,5 ± 4,9	93,7 ± 3,8	0,049
Pao ₂ /Fio ₂	126,3 ± 42,5	126,7 ± 49,1	125,9 ± 37,4	0,435

^aValores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [IIQ]. SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*; HCO₃: bicarbonato; e BE: *base excess* (excesso de bases).

Observou-se melhora nos parâmetros de oxigenação em ambos os grupos durante o uso do ELMO, mas ela foi maior no grupo sucesso, principalmente na Pao₂ e na relação Pao₂/Fio₂. A Paco₂ não se alterou significativamente em nenhum dos dois grupos (Figura 2 e Tabela 2).

A média de dias desde o início dos sintomas até a admissão na UTI foi semelhante entre os grupos (Tabela 3). Quanto às causas da falha da terapia ELMO, observou-se que 10 indivíduos (45,4%) apresentaram sinais de *delirium*, caracterizado por agitação e alteração do nível de consciência, e, portanto, não puderam utilizar o ELMO. Além disso, 11 pacientes (50%) evoluíram com piora dos sintomas, necessitando de intubação subsequente. Dos 22 pacientes do grupo falha, apenas 1 recusou o uso do ELMO em razão de claustrofobia, sintomas de ansiedade e aumento da frequência respiratória (> 40 ciclos/min).

A mediana do tempo de internação na UTI dos pacientes dos grupos falha e sucesso foi de 19 e 15 dias, respectivamente (p < 0,05). No geral, apenas 40,9% dos pacientes do grupo falha receberam alta da UTI, enquanto todos os pacientes do grupo de sucesso receberam alta. A duração média diária do uso do ELMO foi de aproximadamente 8 h.

Observou-se que todos os pacientes que foram tratados com sucesso com a terapia ELMO CPAP sobreviveram ao longo dos dias até a alta, sem necessidade de IOT. No entanto, 59,1% dos pacientes do grupo falha morreram durante o período de

hospitalização (Tabela 3 e Figura 3). O nível de CPAP utilizado variou de 5 a 12 cmH₂O em ambos os grupos.

DISCUSSÃO

Muitos pacientes com COVID-19 apresentam sintomas leves a moderados (81%); no entanto, na presença de SDRA, a oxigenoterapia e algum tipo de suporte ventilatório são essenciais.⁽¹⁰⁾ Este estudo mostrou resultados satisfatórios com o uso do sistema ELMO CPAP em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica leve a moderada por complicações da COVID-19.

A análise dos efeitos agudos nas trocas gasosas antes e durante o uso do ELMO revelou uma melhora significativa da Sao₂, Pao₂ e relação Pao₂/Fio₂. O uso baseia-se na justificativa de que PEEP e Fio₂ são os pilares do suporte respiratório quando o uso de cateter nasal e/ou máscara reservatório falha. A melhora dos níveis de oxigênio relacionada ao uso do capacete ELMO pode ter contribuído para a sobrevivência de mais da metade dos pacientes que o utilizaram neste estudo. Pacientes com COVID-19 apresentam dano alveolar difuso, redução da complacência do sistema respiratório e comprometimento das trocas gasosas.⁽¹³⁾ Assim, o manejo adequado das pressões ofertadas durante a ventilação assistida e dos parâmetros de oxigenação é essencial para a sobrevivência desses pacientes.

No presente estudo, observamos que o sistema ELMO foi capaz de ofertar CPAP por meio de fluxo contínuo de oxigênio e ar comprimido para os pacientes que necessitaram de oxigenoterapia para hipoxemia grave,

resultando em melhora da oxigenação e das trocas gasosas, permitindo a redução gradual da F_{iO_2} e evitando os efeitos deletérios do oxigênio sem causar reinalação de dióxido de carbono ou hipercapnia. O dispositivo foi

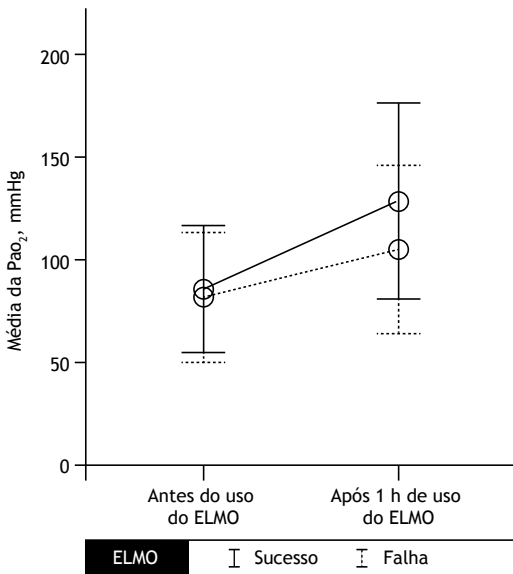


Figura 2. Box plot da P_{aO_2} antes e após 1 h de uso do ELMO, de acordo com o grupo de desfecho (falha e sucesso).

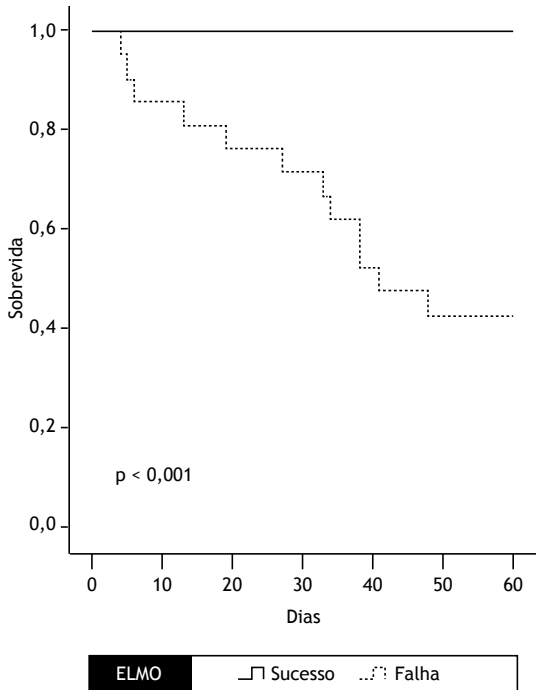


Figura 3. Chance de sobrevivência em dois meses — eventos dependentes: óbito e intubação — de acordo com o grupo de desfecho (falha e sucesso). *Teste de log-rank de Mantel-Cox.

Tabela 2. Parâmetros ventilatórios e bioquímicos dos pacientes com COVID-19 antes e durante o uso do ELMO, de acordo com o desfecho do tratamento.^a

Parâmetro	Grupo falha (n = 22)		p	Grupo sucesso (n = 28)		p
	Antes do uso do ELMO	Durante o uso do ELMO		Antes do uso do ELMO	Durante o uso do ELMO	
SaO ₂ , %	92,5 ± 4,9	95,9 ± 2,5	0,001	93,7 ± 3,8	96,2 ± 2,4	0,010
pH	7,45 ± 0,04	7,44 ± 0,04	0,567	7,43 ± 0,07	7,43 ± 0,04	0,908
Pao ₂ , mmHg	81,6 ± 31,4	104,8 ± 41,1	0,067	85,5 ± 30,8	128,1 ± 47,8	< 0,001
Paco ₂ , mmHg	35,8 ± 7,2	35,5 ± 3,1	0,694	38,2 ± 11,2	37,6 ± 5,6	0,797
HCO ₃ , mmol/L	24,3 ± 2,2	24,3 ± 2,5	0,651	25,2 ± 2,1	25,2 ± 2,2	0,48
BE, mmol/L	0,2 [-1,1 a 2,5]	0,6 [-0,5 a 3,6]	0,173	1,25 [0,05-2,13]	0,9 [0,0-2,7]	0,948
Lactato, mmol/L	1,85 [1,13-2,52]	1,6 [1,0-2,12]	0,511	1,48 [1,09-2,13]	1,66 [1,23-2,00]	0,518
Pao ₂ /Fio ₂	126,7 ± 49,1	177,08 ± 83,27	0,024	125,9 ± 37,4	217,56 ± 113,13	< 0,001

^aValores expressos em média ± dp ou mediana [IIQ]. HCO₃: bicarbonato; e BE: base excess (excesso de bases).

Tabela 3. Complicações clínicas e desfechos dos pacientes com COVID-19 grave que utilizaram o sistema ELMO na UTI de um hospital terciário na cidade de Fortaleza (CE).^a

Variável	Grupo		p
	Falha (n = 22)	Sucesso (n = 28)	
Desde o início dos sintomas até a admissão na UTI, dias	10,5 [8-13]	10 [8,5-12,0]	0,655
Desfecho final			
Alta hospitalar	9 (40,9)	28 (100)	< 0,001
Óbito	13 (59,1)	0 (0,0)	
Tempo desde a admissão até o óbito, dias	30 [9,5-38,0]	0	< 0,001
Tempo desde a admissão até a alta, dias	19 [15-30]	15 [11-16]	< 0,001
Lesão renal aguda			
Sim	12 (54,5)	0 (0,0)	< 0,001
Não	10 (45,5)	28 (100)	

^aValores expressos em n (%) ou mediana [IIQ].

utilizado com sucesso em 28 pacientes. Além disso, nosso estudo mostrou aumento significativo da mediana da relação Pao_2/Fio_2 na primeira hora de uso do ELMO.

Um estudo demonstrou que quando a relação Pao_2/Fio_2 dobrou de uma mediana de 100 mmHg para 200 mmHg e permaneceu acima de 150 mmHg durante a primeira semana, houve associação com 91% de probabilidade de recuperação do paciente sem necessidade de IOT. Esse efeito pode ser explicado pelo efeito da CPAP no recrutamento de alvéolos edematosos e/ou colapsados, com melhora imediata da relação ventilação/perfusão.⁽¹⁴⁾

Alguns estudos sustentam a hipótese de que a pressão positiva pode favorecer uma distribuição mais uniforme da perfusão, desviando o fluxo sanguíneo de áreas pulmonares com *shunt* e edema para aquelas com alta relação ventilação/perfusão.⁽¹⁵⁾

Em nosso estudo, observamos que os pacientes do grupo falha apresentavam maior gravidade de acordo com o SAPS 3 já na admissão. Embora o SAPS 3 não faça parte do protocolo ELMO, existem parâmetros semelhantes entre as formas de avaliação, como sinais vitais e uso de VMI. Em um estudo com 1.464 pacientes, o SAPS 3 demonstrou desempenho satisfatório no prognóstico de mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19 internados na UTI.⁽¹⁶⁾

Os pacientes do nosso estudo usaram o capacete ELMO por pelo menos oito horas contínuas por dia, com PEEP inicial de 5 cmH₂O, aumentada conforme a necessidade e Spo_2 . Após a retirada do capacete ELMO, os pacientes foram colocados em oxigenoterapia por cateter nasal com fluxo de 3-5 L/min, de acordo com os níveis de Spo_2 . Um estudo realizado com o mesmo capacete não mostrou efeitos adversos nesses pacientes.⁽¹¹⁾

Durante o período em que ocorreu a intervenção, houve redução do número de pacientes que necessitaram de VMI. Dos 50 pacientes que compuseram a amostra do estudo, 28 (56%) não necessitaram de VMI e receberam alta hospitalar, corroborando as recomendações de estudos anteriores, que levantaram a hipótese de uma redução de aproximadamente 60% dos casos que posteriormente necessitaram de VMI.

No presente estudo, foi possível observar que nenhum dos pacientes nos quais o ELMO foi utilizado com sucesso desenvolveu IRA. No entanto, a maioria dos pacientes do grupo falha desenvolveu IRA e alguns morreram, alinhado a estudos que correlacionaram a ocorrência de IRA, a COVID-19 e o aumento da mortalidade.⁽¹⁷⁾ Embora a VMI às vezes seja necessária como intervenção salva-vidas em pacientes críticos, sua implementação afeta o sistema renal, resultando em um risco três vezes maior de IRA,^(18,19) especialmente quando associada à VMI e PEEP elevada.^(20,21)

Os principais achados do presente estudo, como melhora nos parâmetros de oxigenação e possivelmente

melhor prognóstico dos pacientes com SDRA por COVID-19, sugerem que o novo capacete ELMO é uma inovação tecnológica promissora e com impacto positivo nesses indivíduos.

As limitações deste estudo relacionam-se principalmente à falta de um grupo controle, impossibilitando a comparação da intervenção com outros tipos de suporte ventilatório não invasivo. Em segundo lugar, este estudo foi realizado em um único centro e teve um desenho retrospectivo. Em terceiro lugar, o registro insuficiente de dados em alguns prontuários médicos limitou o acesso a informações para uma avaliação mais aprofundada. Por outro lado, o estudo acrescenta algumas informações pouco exploradas relacionadas ao uso da VNI, ao uso de um novo tipo de capacete e a seus efeitos diretos e indiretos na função renal em pacientes gravemente hipoxêmicos, estimulando a construção de estratégias alternativas que possam minimizar os efeitos indesejáveis da VMI com pressão positiva. Outra vantagem é que o ELMO pode ser utilizado fora da UTI.

Pesquisas futuras serão necessárias para avaliar diferentes grupos com quadros clínicos semelhantes de forma prospectiva e por um período maior de tempo, comparando ELMO CPAP com outros tipos de suporte respiratório a fim de verificar os efeitos clínicos em pacientes críticos com insuficiência respiratória hipoxêmica de outras etiologias.

AGRADECIMENTOS

Somos extremamente gratos a toda a equipe de profissionais do Instituto Dr. José Frota, a qual uniu forças para cuidar dos pacientes graves com COVID-19 e contribuiu para a coleta dos dados utilizados neste estudo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

AMB: concepção e planejamento do estudo, seleção e interpretação dos dados, administração do projeto. APPL, MSZ, ARG, ARG MMPD, GMCL, NLA e LCBCF: desenho do estudo, pesquisa e seleção de literatura. GBSJ, MAH e PFCBCF: revisão crítica do manuscrito. GCM: desenho do estudo, interpretação dos dados, análise formal. PLMMA: obtenção de financiamentos. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

MAH participou como revisor final deste manuscrito. No entanto, esse autor foi um dos desenvolvedores técnicos do capacete ELMO e detém o registro da patente. Os demais autores não têm conflitos de interesse a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Chang R, Elhusseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and

- outcomes-A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021;16(2):e0246318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246318>

2. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. 2021;9(4):407-418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9)
3. Porto APM, Neto JX, Moreira FJF, Júnior ABV, das Dores CCC, Júnior ARC, et al. Mortality in a swiftly repurposed hospital in northeast Brazil during the first and second COVID-19 waves: A retrospective cohort study. *IJID Reg*. 2023;7:182-190. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2023.03.009>
4. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):e46-e47. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)
5. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020 Jun;80(6):607-613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
6. Lázaro APP, Albuquerque PLMM, Meneses GC, Zaranza MS, Batista AB, Aragão NLP, et al. Critically ill COVID-19 patients in northeast Brazil: mortality predictors during the first and second waves including SAPS 3. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2022;116(11):1054-1062. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trac046>
7. Pecly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP, et al. A review of Covid-19 and acute kidney injury: from pathophysiology to clinical results. *J Bras Nefrol*. 2021;43(4):551-571. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2020-0204>
8. da Silva SJR, do Nascimento JCF, Germano Mendes RP, Guarines KM, Targino Alves da Silva C, da Silva PG, et al. Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. *ACS Infect Dis*. 2022;8(9):1758-1814. <https://doi.org/10.1021/acscinfecdis.2c00204>
9. Holanda MA, Tomaz BS, Menezes DGA, Lino JA, Gomes GC. ELMO 1.0: a helmet interface for CPAP and high-flow oxygen delivery. *J Bras Pneumol*. 2021;47(3):e20200590. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200590>
10. Mazza M, Fiorentino G, Esquinas AM. ELMO helmet for CPAP to treat COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure outside the ICU: aspects of/comments on its assembly and methodologyAuthors' replyPatient self-inflicted lung injury and positive end-expiratory pressure for safe spontaneous breathingELMO 1.0: a helmet interface for CPAP and high-flow oxygen deliveryProtecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection practical indications. *J Bras Pneumol*. 2022;48(2):e20220072. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220072>
11. Tomaz BS, Gomes GC, Lino JA, Menezes DGA, Soares JB, Furtado V, et al. ELMO, a new helmet interface for CPAP to treat COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure outside the ICU: a feasibility study. *J Bras Pneumol*. 2022;48(1):e20210349. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210349>
12. Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013;17(1):204. <https://doi.org/10.1186/cc11454>
13. Arabi YM, Aldekhyl S, Al Qahtani S, Al-Dorzi HM, Abdukahil SA, Al Harbi MK, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs Usual Respiratory Support on Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19: The HELMET-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;328(11):1063-1072. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.15599>
14. Penkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(6):546-558. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0028>
15. Coppadoro A, Benini A, Fruscio R, Verga L, Mazzola P, Bellelli G, et al. Helmet CPAP to treat hypoxic pneumonia outside the ICU: an observational study during the COVID-19 outbreak. *Crit Care*. 2021;25(1):80. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03502-y>
16. Metnitz PGH, Moreno RP, Fellinger T, Posch M, Zajic P. Evaluation and calibration of SAPS 3 in patients with COVID-19 admitted to intensive care units. *Intensive Care Med*. 2021;47(8):910-912. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06436-9>
17. Moitinho MS, Belasco AGDS, Barbosa DA, Fonseca CDD. Acute Kidney Injury by SARS-CoV-2 virus in patients with COVID-19: an integrative review. *Rev Bras Enferm*. 2020;73 Suppl 2:e20200354. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0354>
18. Camporota L, Vasques F, Sanderson B, Barrett NA, Gattinoni L. Identification of pathophysiological patterns for triage and respiratory support in COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):752-754. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30279-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30279-4)
19. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in JAMA. 2020 May 26;323(20):2098]. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
20. Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S, Bignamini A, Nava S, Maffei A, et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. *Chest*. 2010;138(1):114-120. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2290>
21. Cunha NVA, Magro MCS. Acute kidney injury in critically ill patients on positive pressure mechanical ventilation. *Acta Paul Enferm*. 2022;35:eAPE0326345. <https://doi.org/10.37689/actaape/2022AO0326345>



Recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da doença pulmonar pós-tuberculose

Denise Rossato Silva¹, Ana Paula Santos^{2,3}, Dina Visca^{4,5}, Sidney Bombarda⁶,
Margareth Maria Pretti Dalcolmo⁷, Tatiana Galvão⁸,
Silvana Spíndola de Miranda⁹, Ana Alice Amaral Ibiapina Parente¹⁰,
Marcelo Fouad Rabahi¹¹, Roberta Karla Barbosa de Sales¹²,
Giovanni Battista Migliori¹³, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello²

RESUMO

Historicamente, todos os esforços contra a tuberculose concentraram-se no diagnóstico rápido e no tratamento efetivo para quebrar a cadeia de transmissão do *Mycobacterium tuberculosis*. No entanto, nos últimos anos, têm sido encontradas mais e mais evidências sobre as dramáticas consequências da condição definida como doença pulmonar pós-tuberculose (DPPT). Aproximadamente um terço dos pacientes que sobrevivem à tuberculose pulmonar enfrenta morbidades consideráveis e persistentes, incluindo comprometimento respiratório, desafios psicossociais e redução da qualidade de vida relacionada à saúde após o término do tratamento. Diante da importante carga global e local da tuberculose, bem como da carga estimada da DPPT, considerou-se urgente o desenvolvimento de um documento de consenso por uma sociedade científica brasileira — a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) — para a prevenção e manejo dessa condição, a fim de alocar recursos de forma adequada para e nos serviços de tuberculose e servir de guia para os profissionais de saúde. Uma equipe de onze pneumologistas e um metodologista foi criada pela SBPT para revisar as evidências atuais sobre a DPPT e desenvolver recomendações adaptadas ao contexto brasileiro. O painel de especialistas selecionou os temas com base nas evidências atuais e diretrizes internacionais. Durante a primeira fase, três membros do painel redigiram as recomendações, que foram divididas em três seções: definição e prevalência de DPPT, avaliação da DPPT e manejo da DPPT. Na segunda fase, todos os membros do painel analisaram, discutiram e revisaram as recomendações até chegar a um consenso. O documento foi aprovado formalmente pela SBPT em sessão especial organizada durante o Congresso Anual da SBPT de 2023.

Descritores: Tuberculose; Transtornos pós-infecções; Gerenciamento clínico.

INTRODUÇÃO

A tuberculose, além dos problemas físicos e psicológicos associados à doença, do estigma relacionado à doença e dos consideráveis custos financeiros, também acarreta uma condição definida como doença pulmonar pós-tuberculose (DPPT), que até agora tem sido pouco estudada, mas que recentemente ganhou destaque.⁽¹⁾

Historicamente, todos os esforços contra a tuberculose concentraram-se no diagnóstico rápido e no tratamento efetivo, tentando quebrar a cadeia de transmissão do *Mycobacterium tuberculosis*. No entanto, nos últimos anos, o impacto das sequelas danosas de longo prazo causadas pela tuberculose pulmonar tem sido devidamente valorizado para pacientes individuais, seus contatos domiciliares, suas comunidades e os sistemas de saúde.⁽²⁾

Aproximadamente um terço dos pacientes que sobrevivem à tuberculose pulmonar enfrentam, após o término do tratamento, uma carga considerável e muitas vezes sub-reconhecida de morbidade persistente, incluindo comprometimento respiratório, desafios psicossociais e redução da qualidade de vida relacionada à saúde.^(3,4) Até a mortalidade é maior em pacientes com DPPT, com risco de morte até seis vezes maior do que na população em geral.^(5,6)

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
4. Dipartimento di Pneumologia Riabilitativa, Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.
5. Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Malattie Respiratorie, Università Degli Studi Dell'Insubria, Varese-Como, Italia.
6. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac – CVE-SSP-SP – São Paulo (SP) Brasil.
7. Centro de Referência Hélio Fraga, Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
8. Hospital Universitário Professor Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
9. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
10. Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
11. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.
12. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
13. Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.

Recebido: 14 agosto 2023.

Aprovado: 29 setembro 2023.

Endereço para correspondência:

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

Tel.: 55 55 3359-8241. E-mail: denise.rossato@terra.com.br

Apoio financeiro: O presente documento recebeu apoio financeiro da GSK por meio de bolsa educacional concedida à Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Apesar do recente aumento de publicações relacionadas à DPPT, os dados epidemiológicos da carga global e da morbidade associada à DPPT ainda são limitados em razão da falta de prioridade dos programas nacionais de tuberculose e da relativa complexidade da abordagem diagnóstica, que inclui, entre outros, avaliação clínica, radiológica e da função pulmonar.^(7,8)

É evidente que as sequelas de DPPT contribuem para o excesso de mortalidade e morbidade,⁽⁹⁾ causando incapacidades radiológicas e funcionais, favorecendo outras complicações (por exemplo: outras infecções, hemoptises etc.), prejudicando a qualidade de vida e, portanto, impulsionando a hospitalização e os custos para os sistemas de saúde. A avaliação e manejo precoce da morbidade por DPPT com base em recomendações sólidas de uma sociedade científica são de suma importância para garantir a alocação adequada de recursos para e nos serviços de tuberculose a fim de fornecer prevenção, diagnóstico e tratamento da DPPT com qualidade garantida.⁽³⁾

As presentes recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) se aplicam a pacientes com DPPT no contexto brasileiro. Um painel de 11 pneumologistas e um metodologista, incluindo dois especialistas internacionais, foi convidado pela SBPT para revisar o conhecimento atual sobre o tema e desenvolver recomendações específicas para o Brasil. Um painel de especialistas selecionou os temas com base nas evidências atuais e nas diretrizes internacionais disponíveis em julho de 2023. Durante a primeira fase, três membros do painel redigiram as recomendações, que foram divididas em três seções: descrição e prevalência da DPPT, avaliação da DPPT e manejo da DPPT. Na segunda fase, todos os membros do painel analisaram, discutiram e revisaram as recomendações até chegar a um consenso. O documento foi formalmente aprovado pela SBPT em sessão especial organizada durante o Congresso Anual da SBPT de 2023, realizado na cidade de Curitiba (PR).

DEFINIÇÃO

A DPPT foi definida durante o Primeiro Simpósio Internacional sobre Doença Pós-Tuberculose, realizado em Stellenbosch, África do Sul, como “evidência de anormalidade respiratória crônica, com ou sem sintomas, atribuível, pelo menos em parte, à tuberculose (pulmonar) prévia”.⁽¹⁾ A DPPT inclui uma grande variedade de sequelas pulmonares funcionais e estruturais, desde distúrbios leves a graves. Cavitação, bronquiectasias, espessamento pleural, fibrose e hipertensão pulmonar são alguns exemplos de sequelas de tuberculose. Além disso, os pacientes podem sofrer colonização e infecção por *Aspergillus fumigatus*, micobactérias não tuberculosas e outras bactérias.^(1,10-16) Os déficits de função pulmonar descritos em pacientes com DPPT incluem obstrução, restrição ou padrão misto, e aproximadamente 10% deles perdem mais da metade de sua função pulmonar.⁽¹⁷⁾

De fato, em comparação com a população em geral, os pacientes com DPPT têm duas vezes mais chances de apresentar alterações espirométricas.⁽¹⁸⁾ Como consequência das sequelas pulmonares, são frequentes os sintomas respiratórios persistentes, como dispneia, tosse, sibilância e redução da capacidade de exercício.⁽¹⁹⁾

EPIDEMIOLOGIA

Apesar do recente aumento no número de publicações relacionadas à DPPT, a real carga epidemiológica da DPPT não é bem conhecida.⁽¹²⁾ Estima-se que até 50% dos sobreviventes da tuberculose vivam com algum tipo de sequela.⁽²⁰⁾ Além disso, a taxa de mortalidade desse grupo de pacientes pode ser até 3-6 vezes maior em comparação com a da população em geral.^(5,6,21)

De acordo com estudos anteriores, a prevalência de DPPT pode variar de 18% a 87%.⁽²²⁾ Essa grande variação pode ser atribuída aos diferentes cenários analisados e aos diversos parâmetros utilizados para o diagnóstico da DPPT. Em uma comparação recente de três diferentes estudos de coorte com pacientes com DPPT no Brasil, Itália e México, os testes de função pulmonar mostraram resultados diferentes, a maioria dos quais mostrou padrões obstrutivos, mistos e normais, respectivamente.⁽²³⁾

Outro estudo utilizou padrões radiológicos para avaliar a prevalência de DPPT, e os resultados variaram de acordo com o tipo de exame (TC ou radiografia de tórax) e a alteração residual encontrada (cavitação, bronquiectasias, fibrose, nódulos, enfisema ou consolidação).⁽²⁴⁾

As possíveis diferentes formas de caracterizar e definir a DPPT dificultam a generalização de vários estudos, e poucos dados podem correlacionar danos estruturais identificados em exames radiológicos de tórax, comprometimento funcional, sintomas respiratórios e qualidade de vida. Em 2022, uma meta-análise conduzida por Maleche-Obimbo et al.⁽²⁵⁾ identificou uma prevalência combinada de função pulmonar alterada, sintomas respiratórios persistentes e alterações radiológicas de 46,7%, 41,0% e 64,6%, respectivamente. A magnitude de qualquer tipo de DPPT variou de acordo com a sorologia para HIV, os contextos geográficos, os hábitos tabagísticos e os contextos urbanos/rurais.

AValiação DA DPPT

Idealmente, todo paciente que termina o tratamento da tuberculose deve ser avaliado clinicamente para identificar sequelas pós-tuberculose o mais rápido possível.⁽²⁶⁾ Os exames/investigações essenciais recomendados para identificar a DPPT estão descritos no Quadro 1. É provável que nem todos esses exames/investigações possam ser realizados em muitos contextos. Nesse caso, alguns exames/investigações devem ser priorizados, principalmente naqueles pacientes com sintomas persistentes (Quadro 1).^(1,4,10,12,22,26-32)

Quadro 1. Exames recomendados para serem realizados ao final do tratamento da tuberculose.

Parâmetro	Ferramenta de medição
História e exame clínico	Sintomas: tosse, dispneia, sibilância ^a Exposições ambientais ^a Comorbidades ^a Exame físico: frequência respiratória, frequência cardíaca e IMC ^a
Exames de imagem de tórax	Radiografia de tórax ^a TC de tórax
Testes de função pulmonar	Espirometria, inclusive teste pré- e pós-broncodilatador ^a Pletismografia DL _{co} Teste de caminhada de seis minutos ^a
Gasometria	Gasometria arterial Oximetria de pulso ^a
Avaliação cardiopulmonar	Teste de exercício cardiopulmonar
Avaliação subjetiva	Escore de sintomas e instrumento de qualidade de vida ^a

^aExames/investigações que devem ser priorizados quando não for possível a realização de todos.

História e exame clínico

Os padrões clínicos da DPPT incluem um amplo espectro de sinais e sintomas, variando de assintomático a incapacidade grave. Os sobreviventes da tuberculose geralmente apresentam alta prevalência de manifestações respiratórias como tosse crônica e dispneia.⁽³³⁾ O exame clínico deve se concentrar na frequência respiratória, frequência cardíaca e IMC de forma rotineira.⁽¹⁾

Pacientes com alterações estruturais residuais podem apresentar exacerbações infecciosas e apresentam ainda maior risco de desenvolver tuberculose ativa novamente.⁽³⁴⁾ Doenças bacterianas, virais, fúngicas e micobacterianas não tuberculosas, que podem se complicar em razão de posterior hemoptise, podem ser graves e potencialmente fatais.⁽⁷⁾ Os pacientes também apresentam altas taxas de hospitalização e de mortalidade respiratória.⁽³³⁾

Vale ressaltar que outros fatores além de sequelas de tuberculose podem influenciar a DPPT e seus desfechos, como exposição ambiental ao tabagismo, abuso de substâncias, fumaça de biomassa e exposições ocupacionais. Além disso, as comorbidades cardiopulmonares e aquelas causadas por outras doenças também podem piorar os desfechos da DPPT.^(1,7,22)

Exames de imagem de tórax

Embora os exames de imagem de tórax sejam uma ferramenta importante para avaliar pacientes com DPPT, eles não devem ser utilizados isoladamente para definir dano pulmonar pós-tuberculose, pois os pacientes podem ser assintomáticos ou não apresentar comprometimento funcional e apresentar exames de imagem alterados indicando cura pós-tuberculose.⁽³⁵⁾

Tanto a radiografia de tórax quanto a TC de tórax são úteis na avaliação de danos estruturais pulmonares em sobreviventes de tuberculose.⁽²⁴⁾ Embora a TC tenha se mostrado mais sensível na identificação de uma gama diversificada de patologias residuais,⁽²⁴⁾ a disponibilidade, os custos e o impacto da radiação da TC devem ser levados em consideração para decidir

qual opção melhor se adapta a cada caso e cenário específico.

Os padrões radiológicos mais comuns da DPPT relatados em uma revisão sistemática foram cavitação, bronquiectasias e fibrose. Além disso, também podem ser observados nódulos, consolidação, enfisema, espessamento pleural e padrões em mosaico.⁽³⁵⁾ A Figura 1 apresenta alguns padrões radiológicos da DPPT.

Testes de função pulmonar

Em 2015, um estudo denominado *Burden of Obstructive Lung Disease*⁽¹¹⁾ avaliou a associação entre comprometimento da função pulmonar e história de tuberculose em uma grande amostra internacional de base populacional e constatou que a tuberculose prévia associou-se tanto à obstrução do fluxo aéreo quanto à restrição espirométrica, devendo ser considerada uma causa potencialmente importante de doença obstrutiva e de redução da função pulmonar.

Até o momento, não há consenso sobre qual distúrbio é mais prevalente em indivíduos com sequelas de tuberculose. Um recente estudo de coorte prospectivo realizado no Malauí mostrou que 34,4% dos participantes apresentavam alterações na espirometria ao final do tratamento antituberculose.⁽³³⁾ Após 3 anos, 27,9% ainda apresentavam alterações nos testes de função pulmonar, principalmente de natureza obstrutiva (15,8%).⁽³³⁾

O processo de cicatrização pelo qual os pulmões passam durante e após o tratamento antituberculose pode causar danos estruturais, levando à perda de tecido parenquimatoso e a padrão restritivo na espirometria. É menos claro quais mecanismos causam obstrução do fluxo aéreo associada à tuberculose. As duas hipóteses mais aceitas são (i) o desenvolvimento de doenças das vias aéreas (bronquiectasias e estenose brônquica) e (ii) fatores imunológicos que podem induzir hiper-responsividade brônquica.⁽¹¹⁾

Portanto, sempre que a pletismografia ou as medidas de volumes pulmonares forem viáveis, elas devem complementar a espirometria para confirmar padrões obstrutivos, restritivos ou mesmo mistos de doença

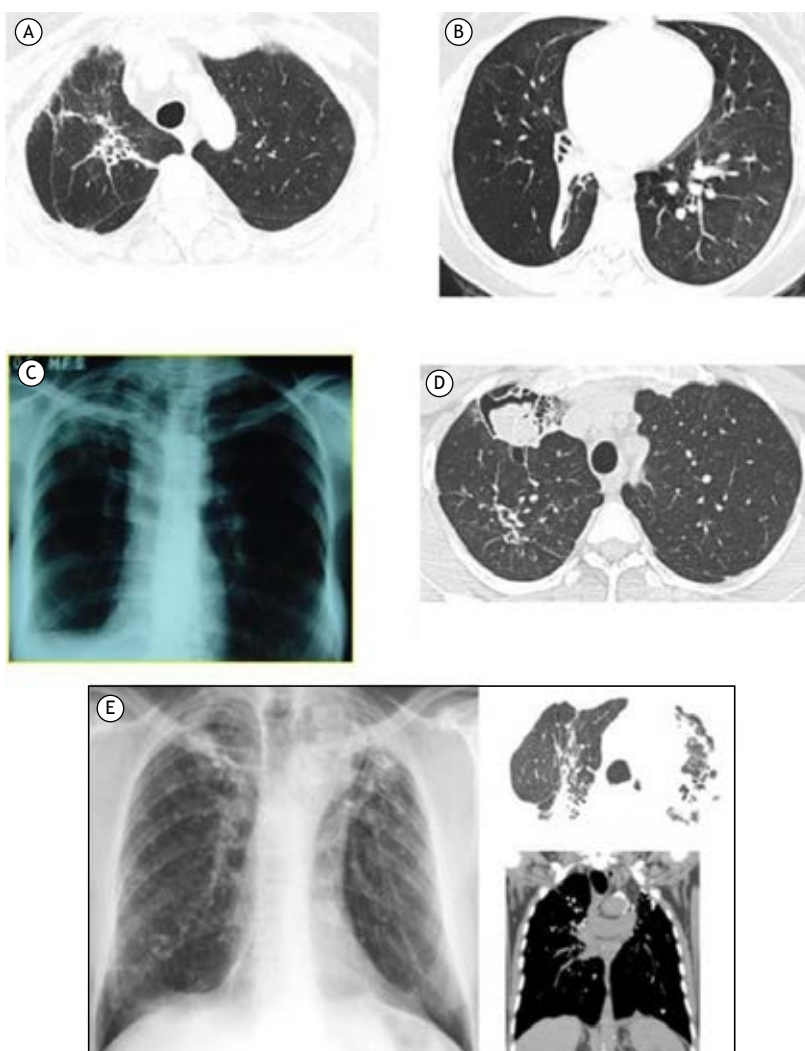


Figura 1. Padrões radiológicos da doença pulmonar pós-tuberculose. Em A, TC de tórax mostrando opacidade densa e irregular com bronquiectasias do hilo até o ápice pulmonar direito, associada a espessamento pleural apical, elevação do hilo e redução volumétrica desse lado. Em B, TC de tórax mostrando opacidade consolidada com aspecto fibroatelectático no lobo inferior direito, acometendo predominantemente os segmentos basais anterior, lateral e posterior, determinando a redução volumétrica desse lobo e destacando bronquiectasias associadas no segmento basal anterior. Bronquiolectasia cilíndrica no segmento superior do lobo inferior direito. Em C, radiografia de tórax mostrando opacidade fibrótica no lobo superior direito com espessamento pleural e redução volumétrica do pulmão direito, levando à elevação da cúpula frênica direita. Em D, TC de tórax mostrando lesão residual escavada no segmento anterior do lobo superior direito preenchida por conteúdo móvel à mudança de decúbito, corroborando repercussões de acometimento infeccioso fúngico saprofítico sobreposto. Em E, exames de imagem mostrando atelectasia laminar confluyente, perda volumétrica e distorção arquitetural nos lobos superiores, com calcificações de permeio, favorecendo alterações crônicas/residuais.

pulmonar, já que o tipo de defeito ventilatório pode ser heterogêneo e variar em diferentes populações.⁽²³⁾

Reduções da DLco podem ocorrer mesmo em pacientes com espirometria normal e podem ser uma ferramenta melhor para a avaliação da função pulmonar em pacientes com DPPT.⁽³⁶⁾ Além disso, também podem se correlacionar com o teste de exercício cardiopulmonar e prever o consumo de oxigênio quando esse teste não estiver disponível.⁽³⁷⁾

Assim como para a avaliação de outras doenças pulmonares e cardíacas, o teste de caminhada de seis minutos (TC6) auxilia na avaliação de pacientes com

DPPT. Esse teste é barato, simples e muito útil para estudar limitações funcionais em sobreviventes de tuberculose e para elaborar programas de reabilitação adequados para pacientes com DPPT.⁽³⁸⁾

Gasometria

Em pacientes com incapacidades clínicas, radiológicas e/ou funcionais graves, a gasometria arterial (quando possível) ou mesmo a medição da saturação de oxigênio por oximetria de pulso podem identificar pacientes hipoxêmicos.

As indicações de oxigenoterapia domiciliar devem ser as mesmas que as para os pacientes com doenças

crônicas das vias aéreas, ou seja, $Pao_2 < 55$ mmHg, $SpO_2 < 88\%$ em ar ambiente, Pao_2 entre 56 e 59 mmHg associada a *cor pulmonale* e/ou hematócrito $> 55\%$.⁽³⁹⁾

Teste de exercício cardiopulmonar

O teste de exercício cardiopulmonar fornece uma avaliação global das respostas integrativas ao exercício que envolvem os sistemas cardiovascular, respiratório, muscular e metabólico durante o esforço, sendo considerado o padrão ouro para avaliação funcional cardiorrespiratória.⁽⁴⁰⁾

Em 2022, Curry et al.⁽³⁷⁾ constataram que, embora estatisticamente significativas, as correlações de quaisquer padrões de função pulmonar, se medidos por espirometria, DL_{CO} ou mesmo pletismografia, com o consumo de oxigênio medido no teste de exercício cardiopulmonar, que é considerado o padrão ouro para medição da capacidade pulmonar, eram fracas.⁽¹⁾ Apesar de sua importância, o teste de exercício cardiopulmonar nem sempre está disponível.

Escores de sintomas e de qualidade de vida

Escores de gravidade específicos ainda não estão disponíveis para pacientes com DPPT, mas há consenso sobre a urgência de um sistema de pontuação que avalie mortalidade, qualidade de vida relacionada à saúde, taxa de declínio da função pulmonar, exacerbações/hospitalizações e recidiva de tuberculose.⁽¹⁾

Diferentes questionários de qualidade de vida relacionada à saúde estão disponíveis e devem ser utilizados no acompanhamento de pacientes com DPPT, como o *St George's Respiratory Questionnaire* e o *Short-Form Health Survey* (com 12 ou 36 questões).^(1,26)

Considerações específicas para crianças

A avaliação ao final do tratamento deve seguir as mesmas recomendações propostas para adultos, embora faltem dados relativos a crianças. A TC de tórax geralmente não é indicada por causa da exposição à radiação, mas pode ser considerada em casos com sintomas crônicos e alterações radiológicas a fim de avaliar a extensão da doença e/ou excluir outros diagnósticos. Os testes de função pulmonar devem ser considerados em todas as crianças de 4 a 6 anos de idade com comprometimento pulmonar grave. Em crianças ≥ 4 anos de idade, a capacidade de exercício

pode ser avaliada por meio do TC6. Questionários de qualidade de vida como o EQ-5D-Y e o instrumento *Toddler and Infant* (TANDI) podem ser utilizados com adaptações locais para crianças mais jovens.⁽²⁶⁾

MANEJO DA DPPT

Atualmente, não existem diretrizes baseadas em evidências para o manejo da DPPT, mas a crescente literatura científica sobre o tema tem levantado várias questões que podem auxiliar no acompanhamento desses pacientes.^(2,26)

Tratamento inalatório e oral

Para aqueles com doença obstrutiva funcional estabelecida, os broncodilatadores inalatórios podem ser úteis para reduzir os sintomas de dispneia e prevenir o declínio da função pulmonar.⁽⁷⁾ Apesar da ausência de evidências para se recomendar o uso rotineiro de broncodilatadores na DPPT, pequenos estudos sugeriram que os β_2 -agonistas de longa duração e os antagonistas muscarínicos de longa duração podem melhorar a função pulmonar e a dispneia.^(7,24)

Os corticosteroides inalatórios devem ser evitados, pois podem aumentar a frequência de exacerbações e o risco de doenças micobacterianas.^(41,42) No entanto, seguindo as recomendações aplicadas às bronquiectasias não císticas, em casos de DPPT associada à asma, a corticoterapia inalatória pode se justificar.⁽²⁴⁾ Da mesma forma, para inflamação crônica em pacientes com bronquiectasias não fibrose cística, recomenda-se o uso de macrolídeos por um período mínimo de 6-12 meses em pacientes com bronquiectasias e pelo menos duas exacerbações por ano.⁽³⁹⁾

Complicações infecciosas

A abordagem clínica das exacerbações de etiologia infecciosa e não infecciosa deve ser a mesma aplicada a bronquiectasias não fibrose cística.⁽³⁹⁾

Além das infecções respiratórias de etiologia bacteriana e viral, as complicações fúngicas são frequentes nas sequelas pulmonares pós-tuberculose. O *Aspergillus* sp. pode se apresentar de diferentes formas e com diferentes níveis de gravidade desde apenas colonização na forma de bola fúngica (aspergiloma) até infiltração do parênquima pulmonar e/ou tecido pleural com

Quadro 2. Indicações de reabilitação pulmonar.

- Comprometimento da função pulmonar com obstrução ou restrição do fluxo aéreo (ou alterações mistas) e resposta ao broncodilatador e/ou comprometimento da DL_{CO}
- Gasometria alterada: $Pao_2 < 80$ mmHg e/ou $Paco_2 > 45$ mmHg e/ou dessaturação noturna e dessaturação induzida pelo exercício
- Comprometimento da capacidade de exercício
- Sintomas respiratórios persistentes (dispneia, tosse, escarro, sibilância, dor torácica e fadiga)
- Tosse ineficaz e/ou dificuldade em eliminar secreções brônquicas
- Pelo menos uma internação ou duas exacerbações nos últimos 12 meses
- Presença de comorbidades, incluindo DPOC, asma, bronquiectasias, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar e/ou necessidade de cirurgia
- Comprometimento da qualidade de vida

Quadro 3. Principais componentes de um programa de reabilitação.

Componente	Indicação	Métodos	
		Intervenção	Adaptação a contextos e situações especiais
Exercício aeróbico: treinamento de resistência	Comprometimento da capacidade de exercício, limitada pela dispneia e/ou outros sintomas respiratórios Restrição nas atividades cotidianas ^(11,32)	- Esteira e/ou cicloergômetro 30 min 2-5 vezes/semana durante 4-8 semanas - Intensidade regulada de acordo com o consumo máximo de oxigênio, equação de Lupton ou em 80% da frequência cardíaca máxima ajustada para dispneia - Pacientes internados, ambulatoriais ou telemonitoramento - Sugerir programa de manutenção	- Caminhada livre 30 min 2-5 vezes/semana durante 4-8 semanas - Intensidade regulada de acordo com a percepção da dispneia - Pacientes ambulatoriais ou domiciliares - Sugerir programa de manutenção
Treinamento de força: extremidades superiores e inferiores (evidências limitadas para tuberculose)	Redução da massa muscular e da força dos músculos periféricos; fraqueza dos músculos inferiores com risco de quedas Comprometimento das atividades cotidianas que envolvem as extremidades superiores (incluindo vestir-se, tomar banho e realizar tarefas domésticas) ⁽¹¹⁾	- Pesos livres (halteres e tornozeleiras) 20-30 min 2-5 vezes/semana durante 4-8 semanas 2-3 séries de 6-12 repetições - Intensidade regulada em 80% da contração voluntária máxima e/ou ajustada para fadiga muscular - Pacientes internados, ambulatoriais ou telemonitoramento - Sugerir programa de manutenção	- Pesos livres (halteres e tornozeleiras) 20-30 min 2-5 vezes/semana durante 4-8 semanas 2-3 séries de 6-12 repetições - Intensidade regulada de acordo com a percepção de fadiga muscular - Pacientes ambulatoriais ou domiciliares - Sugerir programa de manutenção
Treinamento muscular inspiratório (evidências limitadas para tuberculose)	Comprometimento da função muscular respiratória, alteração da mecânica respiratória, diminuição da complacência da parede torácica ou hiperinsuflação pulmonar	- Dispositivo de limiar de carga, indivíduo sentado e utilizando clipe nasal - Treinamento intervalado: séries de 10 repetições do exercício intercaladas por pausas de 10 segundos 15-20 min 2-5 vezes/semana durante 4-8 semanas - Cargas de 30% a 80% da pressão inspiratória máxima	Não se aplica
Técnicas de limpeza das vias aéreas	Secreções ou tampões mucosos de difícil remoção; exacerbações brônquicas frequentes ($\geq$ 2/ano) Diagnóstico concomitante de bronquiectasias	- Escolha a técnica adequada para o indivíduo entre as disponíveis, com base na capacidade respiratória, reologia do muco, colaboração do paciente e preferências do paciente 15-30 min uma ou mais vezes/dia - Escolha a duração do tratamento com base no problema crônico (de longo prazo) ou agudo (de curto prazo) - Sugerir programa de manutenção quando necessário	- Choose the suitable technique for the subject among those available, based on respiratory capacity, mucus rheology, patient collaboration, and patient preferences 15-30 min uma ou mais vezes/dia - Escolha a duração do tratamento com base no problema crônico (de longo prazo) ou agudo (de curto prazo) - Sugerir programa de manutenção quando necessário

Continua...▶

Quadro 3. Principais componentes de um programa de reabilitação. (Continuação...)

Componente	Indicação	Intervenção	Métodos
Oxigenoterapia de longa duração (evidências limitadas para tuberculose)	Hipoxemia em repouso apesar da condição estável e terapia médica ideal (pressão parcial de oxigênio < 55 mmHg ou ≤ 60 mmHg com evidência de edema periférico, policitemia [hematócrito ≥ 55%] ou hipertensão pulmonar)	• Titular o fluxo de oxigênio para manter a saturação de oxigênio > 92-93% • A oxigenoterapia de longa duração deve ser iniciada com fluxo de 1 L/min e titulada em incrementos de 1 L/min até que a saturação de oxigênio em repouso seja > 90% • Uma gasometria arterial deve então ser realizada para confirmar que a pressão parcial de oxigênio alveolar ≥ 60 mmHg em repouso foi alcançada • Oximetria ambulatorial e oximetria noturna podem ser realizadas para permitir a prescrição de fluxos mais precisos para o exercício e o sono, respectivamente • Fornecer educação formal aos pacientes encaminhados para casa • Agendar reavaliação periódica em 3 meses	• Titular o fluxo de oxigênio para manter a saturação de oxigênio > 92-93%. • A oxigenoterapia de longa duração deve ser iniciada com taxa de fluxo de 1 L/min e titulada em incrementos de 1 L/min até que saturação de oxigênio em repouso seja > 90% • Pacientes não hipercápnicos que iniciaram a oxigenoterapia de longa duração devem ter o fluxo aumentado em 1 L/min durante o sono na ausência de contraindicações • Oximetria ambulatorial pode ser realizada para permitir a prescrição de fluxos mais precisos para o exercício • Fornecer educação formal aos pacientes encaminhados para casa • Agendar reavaliação periódica em 3 meses
Ventilação mecânica não invasiva de longa duração (evidências limitadas para tuberculose)	Hipercapnia crônica estável (pressão parcial de dióxido de carbono > 45-60 mmHg) apesar da terapia médica ideal A ventilação não invasiva pode ser aplicada durante o treinamento aeróbico em caso de falta de ar grave ou redução da resistência ao exercício	• Não iniciar a ventilação não invasiva de longa duração durante a admissão por insuficiência respiratória hipercápnica aguda ou crônica, favorecendo a reavaliação 2-4 semanas após a resolução • Titular os parâmetros da ventilação não invasiva • Titular a máscara • Planejar a educação • Considerar ventilação não invasiva durante o exercício • Agendar uma reunião educativa e verificar a capacidade do indivíduo e/ou cuidador de manejar a ventilação não invasiva em casa	• Provavelmente não se aplica
Apoio nutricional	Desnutrição (IMC < 16 kg/m ² ou < 17 kg/m ² em pacientes com coinfeção tuberculose-HIV, pacientes com tuberculose multirresistente ou em gestantes ou lactantes)	• Avaliação nutricional • Tratamento personalizado: alimentos e suplementos médicos • Deve-se avaliar a necessidade de incentivo financeiro e acesso a transporte	• Avaliação nutricional • Tratamento personalizado: alimentos e suplementos médicos • Deve-se avaliar a necessidade de incentivo financeiro e acesso a transporte
Apoio psicológico	Isolamento social, depressão e/ou ansiedade Comprometimento do estado de saúde e/ou da qualidade de vida apesar do tratamento farmacológico ideal Baixa adesão ao tratamento médico	• Avaliação psicológica • Apoio psicológico • Considerar grupo de autoajuda	• Avaliação psicológica • Apoio psicológico • Considerar grupo de autoajuda

min: minutos.

Quadro 4. Avaliação da efetividade da reabilitação pulmonar.

Exames/investigações essenciais e condicionais	Adaptação a contextos e situações especiais
Função pulmonar	
- Espirometria (VEF₁, CVF, VEF₁/CVF) - Pletismografia	Espirometria (VEF ₁ , CVF, VEF ₁ /CVF)
Trocas gasosas	
- Pao₂ - Paco₂ - Oximetria de pulso (SpO₂, % dessaturação) - DLco, Kco	Oximetria de pulso (SpO₂, % dessaturação)
Capacidade de exercício	
- TC6 - Vo₂máx - ISWT - TSL-5	- TC6 - TSL-5
Qualidade de vida relacionada à saúde	
- EUROHIS-QoL 8 - SGRQ - WHOQOL-BREF - Pediátrica: EQ-5D-Y e TANDI	- EUROHIS-QoL 8 - SGRQ - WHOQOL-BREF - Pediátrica: EQ-5D-Y e TANDI
Sintomas autorrelatados	
- mMRC - EVA - Escala de Borg modificada	- mMRC - EVA - Escala de Borg modificada
Exacerbações infecciosas agudas (por exemplo: nas bronquiectasias) que requerem tratamento com antibióticos e/ou esteroides	
Número de episódios	Número de episódios
Hospitalização	
Número de episódios/dias de internação	Número de episódios/dias de internação
Mortalidade	
Número de óbitos	Número de óbitos

Kco: coeficiente de transferência de monóxido de carbono; TC6: teste de caminhada de seis minutos; ISWT: *incremental shuttle walk test* (teste de caminhada incremental); TSL-5: teste de sentar e levantar de 5 repetições; EUROHIS-QoL: *European Health Interview Survey-Quality of Life* (Inquérito Europeu de Entrevistas de Saúde-Qualidade de Vida); SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*; WHOQOL-BREF: *World Health Organization Quality of Life Instrument, brief version* (Instrumento de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde, versão abreviada); TANDI: (instrumento) *Toddler and Infant* (Crianças Pequenas e Bebês); mMRC: (escala) modificada do *Medical Research Council*; e EVA: escala visual analógica.

destruição e novas cavidades (aspergilose pulmonar crônica).^(7,32) Os critérios diagnósticos para esta última apresentação incluem a presença de sintomas respiratórios ou constitucionais há pelo menos 3 meses, achados radiológicos sugestivos e evidências sorológicas ou microbiológicas de *Aspergillus* sp. O tratamento dos aspergilomas em pacientes assintomáticos pode ser apenas de “observação”; entretanto, o manejo cirúrgico é necessário em casos com múltiplos episódios de hemoptise. Por outro lado, a invasão e destruição do parênquima pulmonar exigirão manejo antifúngico.⁽³²⁾ A prescrição de antifúngicos orais de longo prazo, como itraconazol na dose de 400 mg/dia ou voriconazol na dose de 400 mg/dia, administrados por pelo menos 6 meses, é a terapia de primeira linha recomendada para aspergilose pulmonar crônica e tem sido associada a melhora na qualidade de vida, alívio dos sintomas e atraso na progressão da doença.⁽⁴³⁾

Reabilitação pulmonar

Ex-pacientes de tuberculose com achados clínicos, funcionais ou radiológicos compatíveis com DPPT devem

ser avaliados com vistas à reabilitação pulmonar (RP).⁽²⁶⁾ O Quadro 2 apresenta detalhadamente as indicações de RP, incluindo comprometimento da função pulmonar e/ou da DLco⁽⁴⁴⁾; alterações na gasometria e/ou dessaturação noturna e dessaturação induzida pelo exercício⁽⁴⁵⁾; comprometimento da capacidade de exercício^(1,38,46,47); sintomas respiratórios persistentes⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾; tosse ineficaz e/ou dificuldade de eliminação de secreções brônquicas^(52,53); pelo menos uma internação ou duas exacerbações nos últimos 12 meses^(1,28,54,55); presença de comorbidades, incluindo DPOC, asma, bronquiectasias, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar e/ou necessidade de cirurgia^(11,18,56); e comprometimento da qualidade de vida.⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾

O programa de RP deve ser coordenado de acordo com a organização local dos serviços de saúde, levando em consideração critérios de viabilidade, efetividade e custo-efetividade.⁽²⁶⁾ Os principais componentes do programa de RP estão resumidos no Quadro 3.

A avaliação da efetividade da RP deve ser realizada comparando as variáveis centrais antes e depois da RP,⁽²⁶⁾ conforme apresentado no Quadro 4.

Vacinação

Tal como acontece com outras doenças respiratórias crônicas, a DPPT pode causar complicações infecciosas, e algumas delas podem ser prevenidas com vacinação. As vacinas contra influenza, pneumococos e COVID-19 devem ser recomendadas para pacientes com DPPT.

A vacinação contra influenza deve ser repetida anualmente seguindo as campanhas locais de vacinação. Para a prevenção pneumocócica, a Associação Brasileira de Imunizações recomenda a vacina pneumocócica conjugada 13-valente ou a vacina pneumocócica conjugada 15-valente, que tem efeito imunogênico mais forte o uso depende da disponibilidade e, 6 meses a 1 ano depois, a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente, que pode ser reforçada com uma segunda dose administrada 5 anos depois.⁽²⁴⁾

Existem algumas vacinas recomendadas para a população em geral (ou grupos etários específicos) das quais os pacientes com DPPT provavelmente se beneficiarão, como aquelas contra tétano, difteria, coqueluche, sarampo e herpes zoster. A vacinação contra o sarampo é recomendada se não houver evidência de imunidade (por exemplo: nascimento antes de 1957, comprovação de vacinação contra sarampo-caxumba-rubéola ou evidência laboratorial de imunidade ou doença). Pacientes com DPPT > 50 anos de idade também podem se beneficiar da vacinação contra herpes zoster. A vacina contra tétano-difteria-coqueluche é recomendada para a população em geral e deve ser considerada para pacientes com DPPT não previamente vacinados; além disso, as doses de reforço devem ser repetidas a cada 10 anos em adultos.⁽⁶⁰⁾

Educação e aconselhamento para pacientes com DPPT

Todo paciente que participa de um programa de RP deve ser submetido a aconselhamento e educação em saúde. Os pacientes devem ser educados sobre os princípios básicos da doença (epidemiologia, aspectos clínicos, transmissão, diagnóstico e tratamento); sintomas comuns que podem apresentar após a doença aguda; como monitorar e manejar os sintomas em casa e quando devem procurar um serviço de saúde/chamar

um médico; e riscos de reinfeção e como podem gerir esse risco. Além disso, os pacientes devem ser aconselhados sobre os benefícios de um estilo de vida saudável (como atividade física, nutrição adequada e cessação do tabagismo). A telessaúde, vídeos e cartilhas podem ser utilizados para a educação do paciente. Os familiares dos pacientes também devem ser incentivados a participar. O aconselhamento/educação em saúde deve incluir a manutenção dos resultados obtidos com a RP, por meio de um plano de acompanhamento.^(26,61)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

À medida que mais e mais evidências estão disponíveis sobre as consequências deletérias da DPPT, o desenvolvimento de um consenso direcionado a essa condição tornou-se uma prioridade para a SBPT. Aproximadamente um terço dos pacientes que sobrevivem à tuberculose pulmonar pode enfrentar uma morbidade considerável e contínua, e as presentes recomendações aplicam-se a eles. No presente manuscrito, elaborado por 11 pneumologistas e um metodologista com vasta experiência nessa área, foram feitas recomendações para prevenção, diagnóstico e manejo, e as últimas diretrizes internacionais foram adaptadas ao contexto brasileiro.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer o apoio de Lia D'Ambrosio (Grupo de Consultoria em Saúde Pública, Lugano, Suíça) e Rosella Centis (*Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS, Tradate, Itália*), que forneceram comentários úteis sobre o manuscrito.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DRS, APS, GBM e FCQM: redação do manuscrito. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Allwood BW, van der Zalm MM, Amaral AFS, Byrne A, Datta S, Egere U, et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(8):820-828. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0067>
2. van Kampen SC, Wanner A, Edwards M, Harries AD, Kirenga BJ, Chakaya J, et al. International research and guidelines on post-tuberculosis chronic lung disorders: a systematic scoping review. *BMJ Glob Health*. 2018;3(4):e000745. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-000745>
3. van Kampen SC, Wanner A, Edwards M, Harries AD, Kirenga BJ, Chakaya J, et al. International research and guidelines on post-tuberculosis chronic lung disorders: a systematic scoping review. *BMJ Glob Health*. 2018;3(4):e000745. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-000745>
4. Nightingale R, Carlin F, Meghji J, McMullen K, Evans D, van der Zalm MM, et al. Post-TB health and wellbeing. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023;27(4):248-283. <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0514>
5. Romanowski K, Baumann B, Basham CA, Ahmad Khan F, Fox GJ, Johnston JC. Long-term all-cause mortality in people treated for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(10):1129-1137. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30309-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30309-3)
6. Ranzani OT, Rodrigues LC, Bombarda S, Minto CM, Waldman EA, Carvalho CRR. Long-term survival and cause-specific mortality of patients newly diagnosed with tuberculosis in São Paulo state, Brazil, 2010-15: a population-based, longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(1):123-132. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30518-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30518-3)
7. Allwood BW, Byrne A, Meghji J, Rachow A, van der Zalm MM, Schoch OD. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge. *Respiration*. 2021;100(8):751-763. <https://doi.org/10.1159/000512531>
8. Visca D, D'Ambrosio L, Centis R, Pontali E, Tiberi S, Migliori GB.

- Post-TB disease: a new topic for investigation-and why it matters. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(4):258-261. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0040>
9. Dodd PJ, Yuen CM, Jayasooriya SM, van der Zalm MM, Seddon JA. Quantifying the global burden of tuberculosis survivors: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(7):984-992. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30919-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30919-1)
 10. Pasipanodya JG, McNabb SJ, Hilsenrath P, Bae S, Lykens K, Vecino E, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis and its contribution to TB burden. *BMC Public Health.* 2010;10:259. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-259>
 11. Amaral AF, Coton S, Kato B, Tan WC, Studnicka M, Janson C, et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur Respir J.* 2015;46(4):1104-1112. <https://doi.org/10.1183/13993003.02325-2014>
 12. Allwood BW, Stolbrink M, Baines N, Louw E, Wademan DT, Lupton-Smith A, et al. Persistent chronic respiratory symptoms despite TB cure is poorly correlated with lung function. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(4):262-270. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0906>
 13. Menzies NA, Quaife M, Allwood BW, Byrne AL, Coussens AK, Harries AD, et al. Lifetime burden of disease due to incident tuberculosis: a global reappraisal including post-tuberculosis sequelae [published correction appears in *Lancet Glob Health.* 2022 Mar;10(3):e336]. *Lancet Glob Health.* 2021;9(12):e1679-e1687. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00367-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00367-3)
 14. Pontali E, Silva DR, Marx FM, Caminero JA, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Breathing Back Better! A State of the Art on the Benefits of Functional Evaluation and Rehabilitation of Post-Tuberculosis and Post-COVID Lungs. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(11):754-763. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.05.010>
 15. Martinez-Garcia MA, Guan WJ, de-la-Rosa D, Athanazio R, Oscullo G, Shi MX, et al. Post-TB bronchiectasis: from pathogenesis to rehabilitation. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2023;27(3):175-181. <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0566>
 16. Hsu D, Irfan M, Jabeen K, Iqbal N, Hasan R, Migliori GB, et al. Post tuberculosis treatment infectious complications. *Int J Infect Dis.* 2020;92S:S41-S45. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.032>
 17. Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, Munguia G, Garmon R, Bae S, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest.* 2007;131(6):1817-1824. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2949>
 18. Tiberi S, Torrico MM, Rahman A, Krutikov M, Visca D, Silva DR, et al. Managing severe tuberculosis and its sequelae: from intensive care to surgery and rehabilitation. *J Bras Pneumol.* 2019;45(2):e20180324. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180324>
 19. Migliori GB, Caminero Luna J, Kurhasani X, van den Boom M, Visca D, D'Ambrosio L, et al. History of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of pulmonary sequelae of tuberculosis. *Presse Med.* 2022;51(3):1041-12. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2022.104112>
 20. Mpagama SG, Msaji KS, Kaswaga O, Zurba LJ, Mbelele PM, Allwood BW, et al. The burden and determinants of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(10):846-853. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0278>
 21. Miller TL, Wilson FA, Pang JW, Beavers S, Hoger S, Sharnprapai S, et al. Mortality hazard and survival after tuberculosis treatment. *Am J Public Health.* 2015;105(5):930-937. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302431>
 22. Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, Bisson GP. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *Eur Respir Rev.* 2018;27(147):170077. <https://doi.org/10.1183/16000617.0077-2017>
 23. Silva DR, Freitas AA, Guimarães AR, D'Ambrosio L, Centis R, Muñoz-Torrico M, et al. Post-tuberculosis lung disease: a comparison of Brazilian, Italian, and Mexican cohorts. *J Bras Pneumol.* 2022;48(2):e20210515.
 24. Meghji J, Simpson H, Squire SB, Mortimer K. A Systematic Review of the Prevalence and Pattern of Imaging Defined Post-TB Lung Disease. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161176. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161176>
 25. Maleche-Obimbo E, Odhiambo MA, Njeri L, Mburu M, Jaoko W, Were F, et al. Magnitude and factors associated with post-tuberculosis lung disease in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Glob Public Health.* 2022;2(12):e0000805. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000805>
 26. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, Zampogna E, Schaaf HS, van der Zalm MM, et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(10):797-813. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0425>
 27. Chesov D, Butov D, Reimann M, Heyckendorf J, Myasoedov V, Butov T, et al. Impact of lung function on treatment outcome in patients with TB. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(4):277-284. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0949>
 28. Muñoz-Torrico M, Rendon A, Centis R, D'Ambrosio L, Fuentes Z, Torres-Duque C, et al. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis? *J Bras Pneumol.* 2016;42(5):374-385. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000226>
 29. Tiberi S, Torrico MM, Rahman A, Krutikov M, Visca D, Silva DR, et al. Managing severe tuberculosis and its sequelae: from intensive care to surgery and rehabilitation. *J Bras Pneumol.* 2019;45(2):e20180324. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180324>
 30. Muñoz-Torrico M, Cid-Juárez S, Gochicoa-Rangel L, Torre-Bouscolet L, Salazar-Lezama MA, Villarreal-Velarde H, et al. Functional impact of sequelae in drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(7):700-705. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0809>
 31. Ross J, Ehrlich RI, Hnizdo E, White N, Churchyard GJ. Excess lung function decline in gold miners following pulmonary tuberculosis. *Thorax.* 2010;65(11):1010-1015. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.129999>
 32. Bongomin F. Post-tuberculosis chronic pulmonary aspergillosis: An emerging public health concern. *PLoS Pathog.* 2020;16(8):e1008742. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008742>
 33. Nightingale R, Chinoko B, Lesosky M, Rylance SJ, Mnesa B, Banda NPK, et al. Respiratory symptoms and lung function in patients treated for pulmonary tuberculosis in Malawi: a prospective cohort study. *Thorax.* 2022;77(11):1131-1139. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217190>
 34. Marx FM, Floyd S, Ayles H, Godfrey-Faussett P, Beyers N, Cohen T. High burden of prevalent tuberculosis among previously treated people in Southern Africa suggests potential for targeted control interventions. *Eur Respir J.* 2016;48(4):1227-1230. <https://doi.org/10.1183/13993003.00716-2016>
 35. Singh S, Allwood BW, Chiyak TL, Kheylans L, Naidoo CC, Moodley S, et al. Immunologic and imaging signatures in post tuberculosis lung disease. *Tuberculosis (Edinb).* 2022;136:102244. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2022.102244>
 36. Gupta MB, Bagri S, Garg A, Singh DK, Choudhary P, Sahni S. Pulmonary function in cured pulmonary tuberculosis cases. *Indian J Tuberc.* 2022;69(4):535-538. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2021.08.024>
 37. Curry BD, van T Wout E, Maasdorp E, Nortje A, Iruen EM, Maree D, et al. Correlation between lung function tests and peak oxygen consumption in post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2022;26(3):259-267. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0504>
 38. Sivarajini S, Vanamail P, Eason J. Six minute walk test in people with tuberculosis sequelae. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2010;21(3):5-10. <https://doi.org/10.1097/01823246-201021030-00002>
 39. Pereira MC, Athanazio RA, Dalcin PTR, Figueiredo MRF, Gomes M, Freitas CG, et al. Brazilian consensus on non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Bras Pneumol.* 2019;45(4):e20190122. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190122>
 40. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 May 15;167(2):211-277. <https://doi.org/10.1164/rccm.167.2.211>
 41. Venkitakrishnan R, Ramchandran D, Augustine J, Cleetus M. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis-How bad is the risk? *Indian J Tuberc.* 2022;69(2):128-130. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2021.06.010>
 42. Martínez-García MÁ, Oscullo G, García-Ortega A, Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. Inhaled Corticosteroids in Adults with Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis: From Bench to Bedside. A Narrative Review. *Drugs.* 2022;82(14):1453-1468. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01785-1>
 43. Bongomin F, Harris C, Hayes G, Kosmidis C, Denning DW. Twelve-month clinical outcomes of 206 patients with chronic pulmonary aspergillosis. *PLoS One.* 2018;13(4):e0193732. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193732>
 44. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
 45. Crapo RO, Jensen RL, Hegewald M, Tashkin DP. Arterial blood gas

- reference values for sea level and an altitude of 1,400 meters. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1525-1531. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.5.9806006>
46. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
 47. Jones SE, Kon SS, Canavan JL, Patel MS, Clark AL, Nolan CM, et al. The five-repetition sit-to-stand test as a functional outcome measure in COPD. *Thorax*. 2013;68(11):1015-1020. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203576>
 48. Grønseth R, Vollmer WM, Hardie JA, Ólafsdóttir IS, Lamprecht B, Buist AS, et al. Predictors of dyspnoea prevalence: results from the BOLD study. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1610-1620. <https://doi.org/10.1183/09031936.00036813>
 49. 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>
 50. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-381. <https://doi.org/10.1249/00005768-198205000-00012>
 51. Gift AG. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehabil Nurs*. 1989;14(6):323-325. <https://doi.org/10.1002/fj.2048-7940.1989.tb01129.x>
 52. Sancho J, Servera E, Díaz J, Marín J. Comparison of peak cough flows measured by pneumotachograph and a portable peak flow meter. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004;83(8):608-612. <https://doi.org/10.1097/01.PHM.0000133431.70907.A2>
 53. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624. <https://doi.org/10.1164/rccm.166.4.518>
 54. Kim SJ, Lee J, Park YS, Lee CH, Lee SM, Yim JJ, et al. Effect of airflow limitation on acute exacerbations in patients with destroyed lungs by tuberculosis. *J Korean Med Sci*. 2015;30(6):737-742. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.6.737>
 55. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2023 May 29]. 2020 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report. Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
 56. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968;16(5):622-626. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x>
 57. Datta S, Gilman RH, Montoya R, Quevedo Cruz L, Valencia T, Huff D, et al. Quality of life, tuberculosis and treatment outcome; a case-control and nested cohort study. *Eur Respir J*. 2020;56(2):1900495. <https://doi.org/10.1183/13993003.00495-2019>
 58. Silva PA, Soares SM, Santos JF, Silva LB. Cut-off point for WHOQOL-bref as a measure of quality of life of older adults. *Rev Saude Publica*. 2014;48(3):390-397. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2014048004912>
 59. Jo YS, Park S, Kim DK, Yoo CG, Lee CH. The cutoff point of clinical chronic obstructive pulmonary disease questionnaire for more symptomatic patients. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):38. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0601-0>
 60. Nasiri MJ, Silva DR, Rommasi F, Zahmatkesh MM, Tajabadi Z, Khelghati F, et al. Vaccination in post-tuberculosis lung disease management: A review of the evidence [published online ahead of print, 2023 Sep 5]. *Pulmonology*. 2023;S2531-0437(23)00129-0. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2023.07.002>
 61. Siddiq MAB, Rathore FA, Clegg D, Rasker JJ. Pulmonary Rehabilitation in COVID-19 patients: A scoping review of current practice and its application during the pandemic. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2020;66(4):480-494. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2020.6889>



Uso de elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor em indivíduos com fibrose cística com pelo menos um alelo F508del: revisão sistemática e meta-análise

Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho¹, Rodrigo Abensur Athanasio²,
Carolina Rodrigues Tonon³, Juliana Carvalho Ferreira², Suzana Erico Tanni³

1. Unidade de Pneumologia Pediátrica, Instituto da Criança e do Adolescente, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, (SP) Brasil.

Recebido: 27 maio 2023.

Aprovado: 11 agosto 2023.

Trabalho realizado na Unidade de Pneumologia Pediátrica, Instituto da Criança e do Adolescente, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito do tratamento com a combinação de três moduladores da proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR, reguladora de condutância transmembrana em fibrose cística) — elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (ETI) — sobre desfechos clínicos importantes em indivíduos com fibrose cística.

Métodos: Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados que compararam o uso de ETI em indivíduos com fibrose cística com pelo menos um alelo *F508del* com o uso de placebo ou de um comparador ativo com outras combinações de moduladores da CFTR. O estudo foi realizado seguindo as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e a metodologia *Patients of interest, Intervention to be studied, Comparison of interventions, and Outcome of interest* (PICO). Foram realizadas buscas nos seguintes bancos de dados: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e ClinicalTrials.gov, desde a sua criação até 26 de dezembro de 2022. O risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta de risco de viés da Cochrane, e a qualidade das evidências foi determinada com base no sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). **Resultados:** Foram identificados 54 estudos na busca primária. Destes, 6 preencheram os critérios de inclusão e foram analisados (1.127 pacientes: 577 pacientes intervenção e 550 pacientes controle). A meta-análise revelou que o uso de ETI aumentou o VEF₁ em porcentagem do previsto [diferença de risco (DR): +10,47%; IC95%: 6,88-14,06], reduziu o número de exacerbações pulmonares agudas (DR: -0,16; IC95%: -0,28 a -0,04) e melhorou a qualidade de vida (DR: +14,93; IC95%: 9,98-19,89) e o IMC (DR: +1,07 kg/m²; IC95%: 0,90-1,25). Os eventos adversos não diferiram entre os grupos (DR: -0,03; IC95%: -0,08 a 0,01), e nenhum dos estudos relatou óbitos. **Conclusões:** Nossos achados demonstram que o tratamento com ETI melhora substancialmente os desfechos clinicamente significativos centrados no paciente.

Descritores: Fibrose cística/terapia; Regulador de condutância transmembrana em fibrose cística; Moduladores de transporte de membrana.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética que resulta na disfunção da proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR, reguladora de condutância transmembrana em fibrose cística), um canal de cloreto e bicarbonato expresso na porção apical das células epiteliais de vários órgãos do corpo humano.⁽¹⁾ A disfunção da proteína CFTR resulta em manifestações clínicas diversas e potencialmente graves, envolvendo principalmente os sistemas respiratório, gastrointestinal e reprodutivo, reduzindo a qualidade e a expectativa de vida.⁽²⁾ Mais de 2.000 variantes foram descritas como relacionadas à FC ou a manifestações semelhantes à FC, e a variante mais comum em todo o mundo tem pelo menos um alelo *F508del*,⁽³⁾ relatado em aproximadamente 60% dos indivíduos com FC no Brasil.⁽⁴⁾

Descrita há mais de 70 anos, a FC ainda é uma condição sem cura definitiva, embora tenha hoje um horizonte terapêutico e prognóstico totalmente diferente e muito mais favorável para os indivíduos afetados do que no passado.⁽⁵⁾ Esse novo cenário de esperança foi criado principalmente pela descoberta de moduladores da proteína CFTR, pequenas moléculas que demonstraram ser capazes de resgatar a função ou expressão da proteína.⁽⁶⁾ O primeiro modulador de CFTR descrito, o ivacaftor, interage com as proteínas CFTR mutantes expressas na superfície celular e aumenta a atividade do canal; foi, portanto, rotulado como “potencializador”.⁽⁷⁾ Como as proteínas mutantes *F508del* apresentam processamento e trânsito anormal no retículo endoplasmático, o uso de moléculas capazes de aumentar a expressão proteica é fundamental para resgatar a função da CFTR⁽⁸⁾; alguns desses compostos,

Endereço para correspondência:

Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho. Unidade de Pneumologia Pediátrica, Instituto da Criança e do Adolescente, ICR-HCFMUSP, Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 647, Cerqueira Cesar, CEP 05409-011, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2661-8500. E-mail: luizvic@me.com
Apoio financeiro: Nenhum.

chamados de “corretores”, também foram identificados (lumacaftor, tezacaftor e elexacaftor).⁽⁹⁾ No entanto, as proteínas mutantes *F508del* resgatadas por esses corretores não exibem suficiente atividade de canal quando expressas na superfície celular, e há, portanto, a necessidade de combinar pelo menos um corretor e um potencializador para promover uma função significativa da CFTR.⁽⁸⁾

Os resultados iniciais das terapias combinadas em pacientes com FC homozigotos *F508del* mostraram melhora menos expressiva da função pulmonar em comparação com os efeitos do ivacaftor para os portadores de variantes de regulação (*gating*).⁽⁶⁾ Um passo adiante foi o reconhecimento de que mutantes *F508del* CFTR têm mais de um defeito crítico que precisa ser resolvido para superar o controle da qualidade de proteínas no retículo endoplasmático e resultar na expressão da CFTR na membrana celular.^(10,11) Esses achados levaram a ensaios clínicos que testaram a combinação de dois corretores e um potencializador (ivacaftor) para resgatar mutantes *F508del* CFTR, a combinação elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (ETI).⁽¹²⁾

Os resultados iniciais dos estudos sobre o uso de ETI para indivíduos com FC com variantes *F508del* CFTR foram promissores, e mesmo pacientes com apenas uma cópia do alelo variante combinada com outro alelo variante de função mínima mostraram melhora substancial em desfechos importantes como função pulmonar, qualidade de vida, nutrição e frequência das exacerbações.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Posteriormente, também foram publicados os resultados iniciais de estudos importantes, de estudos de extensão e de intervenções em diferentes faixas etárias.^(15,16)

No Brasil, diretrizes de prática clínica publicadas recentemente⁽¹⁷⁾ com foco no tratamento da FC não incluíram questões sobre o uso de ETI em pacientes com FC, pois suas questões clínicas foram elaboradas antes que essa combinação de medicamentos estivesse disponível no país. No entanto, essa realidade está mudando rapidamente, e já que as mutações *F508del* CFTR são o tipo de mutação causadora de FC mais prevalente em todo o mundo, é importante estimar o efeito cumulativo de ETI sobre desfechos clínicos importantes em pacientes com FC. Portanto, realizamos uma revisão sistemática e meta-análise sobre os efeitos de ETI em pacientes com FC com pelo menos um alelo *F508del*.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada seguindo as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).⁽¹⁸⁾

O protocolo do estudo seguiu o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE), e a questão de interesse seguiu a metodologia *Patients of interest, Intervention to be studied, Comparison of interventions, and Outcome of interest* (PICO). Com o uso de moduladores da CFTR altamente efetivos como intervenção de interesse, a

estrutura PICO foi a seguinte: Pacientes: pacientes com FC; Intervenção: uso de elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor; Comparação: outros moduladores ou placebo; e Desfecho: taxa de mortalidade por qualquer causa, exacerbações pulmonares agudas, eventos adversos, função pulmonar (medida pelo VEF₁), qualidade de vida (medida pela pontuação no domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire*) e IMC.

Nosso objetivo foi incluir todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre o tema. Não foram impostas restrições quanto à data de publicação, idioma, faixa etária ou disponibilidade dos textos completos dos artigos. O protocolo foi registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; protocolo n. 2023 CRD42023386782).

Dois autores elaboraram estratégias de busca que foram revisadas e aprovadas pela equipe, selecionaram fontes de informação e realizaram buscas sistemáticas nos seguintes bancos de dados: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e ClinicalTrials.gov. Para cada banco de dados, foi utilizada uma estratégia específica de busca: (Fibrosis Cystic OR Mucoviscidosis OR Pulmonary Cystic Fibrosis OR Pancreatic Cystic Fibrosis OR Fibrocystic Disease of Pancreas OR Pancreas Fibrocystic Disease OR Pancreas Fibrocystic Diseases OR Cystic Fibrosis of Pancreas) AND (elexacaftor ivacaftor tezacaftor OR elexacaftor ivacaftor tezacaftor drug combination OR Trikafta OR VX445). Para o *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, foi utilizada a seguinte estratégia: fibrosis cystic AND elexacaftor ivacaftor tezacaftor.

Dois pesquisadores, de forma independente, selecionaram e extraíram dados dos estudos incluídos. Primeiro, os artigos foram selecionados pelo título e resumo. Em seguida, os textos completos foram avaliados para inclusão ou exclusão, e as divergências foram resolvidas por consenso ou após discussão com um terceiro pesquisador. Dados referentes à autoria, ano de publicação, descrição dos pacientes, intervenções (ETI e controle), números absolutos de cada desfecho e tempo de acompanhamento foram extraídos dos estudos de forma independente por dois pesquisadores, e os valores extraídos foram comparados.

O risco de viés dos ECR e outros elementos fundamentais foram avaliados por meio da ferramenta modificada de risco de viés da Cochrane (RoB 2, do inglês *risk of bias*),^(19,20) sendo classificados como muito grave, grave ou não grave. A avaliação do risco de viés foi realizada de forma independente por dois revisores, e, em caso de discordância, um terceiro revisor deliberou a avaliação. A qualidade das evidências foi extrapolada a partir do risco de viés e classificada com base na abordagem GRADE como muito baixa, baixa ou alta, utilizando o programa *GRADEpro Guideline Development Tool* (McMaster University, Hamilton, ON, Canadá).⁽²¹⁾

Os desfechos categóricos foram expressos por grupo (ETI e controle) assim como o risco calculado em porcentagem (dividindo-se o número de eventos pelo número total de pacientes em cada grupo). Quando

a DR entre os grupos foi significativa, o IC95% foi expresso, e calculou-se o número necessário para tratar ou o número necessário para causar dano. Os desfechos contínuos foram expressos por grupo (ETI e controle) como média e desvio-padrão e como diferença de risco entre os grupos.

Utilizamos o modelo de efeito fixo ou aleatório na meta-análise para avaliar o efeito de ETI vs. controle nos desfechos de interesse quando esses dados estavam disponíveis em pelo menos dois ECR. Os efeitos foram relatados em forma de DR e IC95%; os IC95% que incluíram o número 0 indicaram que não houve diferença entre os braços ETI e controle quanto ao efeito. A DR expressa o tamanho do efeito absoluto em comparação com o risco relativo ou a razão de chances, e essa técnica pode ser utilizada quando o desfecho binário for zero em ambos os braços do estudo. A heterogeneidade dos efeitos entre os estudos foi quantificada pelo coeficiente I^2 ($I^2 > 50\%$ indica alta heterogeneidade). Para a meta-análise, utilizamos

o programa *Review Manager*, versão 5.4 (RevMan 5; *Cochrane Collaboration*, Oxford, Reino Unido).⁽²²⁾

RESULTADOS

Foram identificados 54 estudos nos bancos de dados selecionados. Após a eliminação das duplicatas e a inclusão dos estudos que preencheram os critérios de elegibilidade, 12 estudos foram selecionados para avaliação dos textos completos. Destes, 6 foram excluídos (Figura 1). Portanto, 6 ECR envolvendo 1.127 indivíduos, dos quais 577 e 550 pertenciam aos grupos intervenção e controle, respectivamente, foram incluídos na meta-análise,^(12-16,23) como mostra detalhadamente a Tabela 1.

Um estudo⁽¹²⁾ incluiu apenas adultos (≥ 18 anos de idade; $N = 123$), e um⁽¹⁶⁾ incluiu crianças de 6-12 anos ($N = 121$). Outros 4 estudos incluíram indivíduos ≥ 12 anos de idade com FC. A duração do acompanhamento foi de 24 semanas em 4 estudos e de 4-8 semanas

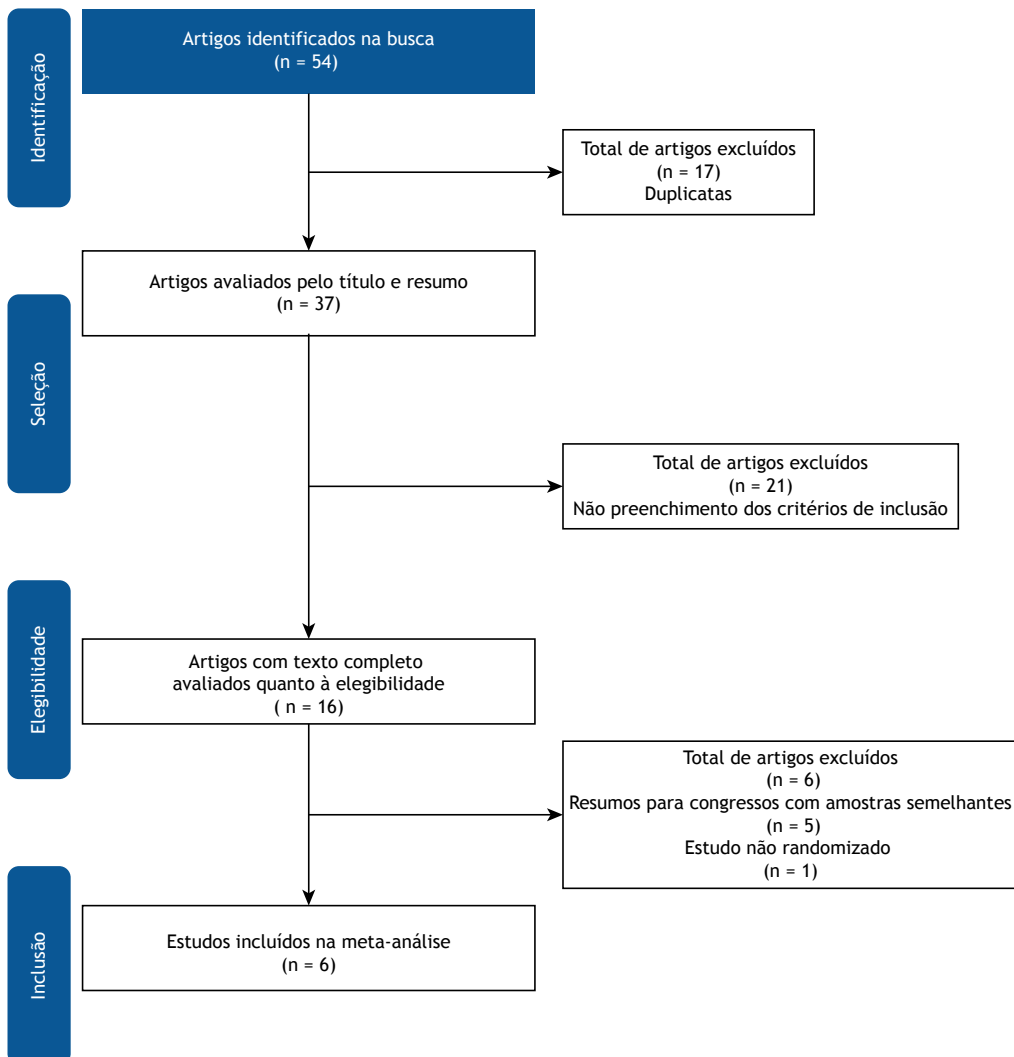


Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos de acordo com as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).⁽¹⁸⁾

Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos na meta-análise.

Estudo	Delineamento	População	Intervenção (N)	Comparador (N)	Desfecho	Duração
Barry et al. ⁽²³⁾ (NCT04058353) América do Norte, Europa e Austrália	ECR duplo-cego de fase 3 com braço de controle ativo	Indivíduos ≥ 12 anos de idade com FC e genótipos <i>F508del-gating</i> ou <i>F508del-função residual</i>	ETI E: 200 mg uma vez ao dia; I: 150 mg a cada 12 h; T: 100 mg uma vez ao dia (N = 132)	TI ou I I: 150 mg a cada 12 h; T: 100 mg uma vez ao dia (N = 126)	VEF ₁ %, concentração de cloreto no suor, pontuação no domínio respiratório do CFQ, eventos adversos	8 semanas
Heijerman et al. ⁽¹⁴⁾ (NCT03525548) Bélgica, Países Baixos, Reino Unido e EUA (NCT03525574-extensão)	ECR duplo-cego de fase 3 com braço de controle ativo Extensão aberta	Indivíduos ≥ 12 anos de idade com FC e homozigotos para a mutação <i>F508del</i> , VEF ₁ 40-90%, FC estável	ETI E: 200 mg uma vez ao dia; I: 150 mg a cada 12 h; T: 100 mg uma vez ao dia (N = 55)	TI T: 100 mg uma vez ao dia; I: 150 mg a cada 12 h (N = 52)	VEF ₁ %, concentração de cloreto no suor, pontuação no domínio respiratório do CFQ, eventos adversos	4 semanas Extensão de 96 semanas
Keating et al. ⁽¹²⁾ (NCT03227471) EUA, Países Baixos, Bélgica e Austrália	ECR duplo-cego de fase 2 com braço de controle ativo ou placebo	Indivíduos ≥ 18 anos de idade com FC Pacientes com genótipo <i>F508del-FM</i> foram randomizados para receber terapia tripla ou placebo tripla (controle)	Genótipo <i>F508del-FM</i> : ETI E: 50, 100 ou 200 mg uma vez ao dia; I: 150 mg a cada 12 h; T: 100 mg uma vez ao dia (n = 53) ou VX-445 em combinação tripla com T e VX-561 (n = 22) Homozigotos para <i>F508del</i> : ETI E: 200 mg/dia v.o.; T: 100 mg/dia; I: 150 mg a cada 12 h (n = 21) [64 pacientes receberam E 200 mg/dia v.o.] (N = 96)	Genótipo <i>F508del-FM</i> : placebo (n = 12) ou VX-445 em combinação tripla (n = 8) Homozigotos para <i>F508del</i> : TI I: 150 mg a cada 12 h; T: 100 mg uma vez ao dia (n = 7) (N = 27)	VEF ₁ %, pontuação no domínio respiratório do CFQ, eventos adversos	4 semanas

Continua...▶

Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos na meta-análise. (Continuação...)

Estudo	Delineamento	População	Intervenção (N)	Comparador (N)	Desfecho	Duração
Mall et al. ⁽¹⁶⁾ (NCT04353817) Austrália, Canadá, Dinamarca, França, Alemanha, Israel, Países Baixos, Espanha, Suíça e Reino Unido	ECR duplo-cego de fase 3 controlado por placebo	Crianças de 6-12 anos de idade com FC e genótipos <i>F508del</i> -FM, FEV ₁ 40-90%, FC estável	Crianças < 30 kg: E: 100 mg uma vez ao dia; T: 50 mg uma vez ao dia; I: 75 a cada 12 h Criança ≥ 30 kg: E: 200 mg uma vez ao dia; T: 100 mg uma vez ao dia; I: 150 a cada 12 h	Placebo (N = 61)	VEF ₁ %, índice de depuração pulmonar, concentração de cloreto no suor, pontuação no domínio respiratório do CFQ, eventos adversos	24 semanas
Middleton et al. ⁽¹³⁾ (NCT03525444) EUA, Europa e Austrália Extensão (NCT03525574)	ECR duplo-cego de fase 3 controlado por placebo Extensão aberta	Indivíduos ≥ 12 anos de idade com FC e heterozigotos para o genótipo <i>F508del</i> -FM, VEF ₁ 40-90%, FC estável	ETI E: 200 mg uma vez ao dia; I: 150 mg a cada 12 h; T: 100 mg uma vez ao dia (N = 201)	Placebo (N = 204)	VEF ₁ %, exacerbações, IMC, concentração de cloreto no suor, pontuação no domínio respiratório do CFQ, eventos adversos	24 semanas Extensão de 96 semanas
Sutharsan et al. ⁽¹⁵⁾ (NCT04105972) Austrália, Bélgica, Alemanha e Reino Unido	ECR duplo-cego de fase 3 com braço de controle ativo	Indivíduos ≥ 12 anos de idade com FC e homozigotos para <i>F508del</i> , VEF ₁ 40-90%, FC estável	ETI E: 200 mg uma vez ao dia; I: 150 mg a cada 12 h; T: 100 mg uma vez ao dia (N = 87)	TI I: 150 mg a cada 12 h; T: 100 mg uma vez ao dia (N = 88)	VEF ₁ %, concentração de cloreto no suor, pontuação no domínio respiratório do CFQ, eventos adversos	24 semanas

ECR: ensaio clínico randomizado; FC: fibrose cística; E: elexacaftor; T: tezacaftor; I: ivacaftor; CFQ: *Cystic Fibrosis Questionnaire*; e FM: função mínima.

em outros 2. Dois estudos relataram extensão de 96 semanas no acompanhamento.^(13,14) A maioria dos estudos utilizou um grupo comparador ativo (tezacaftor/ivacaftor), e apenas 2^(13,16) compararam ETI com placebo (N = 526). As características de cada estudo, o risco de viés e a qualidade das evidências são apresentados nas Tabelas 1, 2 e 3, respectivamente. Consideramos grave o risco de viés nos estudos incluídos, o que não sustenta suas conclusões sobre o tratamento. A qualidade das evidências no grupo ETI variou de acordo com o desfecho analisado: exacerbações (baixa), VEF₁ (muito baixa), IMC (muito baixa), qualidade de vida (muito baixa), eventos adversos (moderada) e número de óbitos (moderada).

Os estudos não relataram óbitos durante o período de acompanhamento. Portanto, foi impossível estimar o impacto na mortalidade com qualidade de evidência moderada. Os resultados da meta-análise revelaram uma melhora estatisticamente significativa no domínio respiratório do questionário de qualidade de vida (DR: +14,93; IC95%: 9,98-19,89), com qualidade de evidência muito baixa (Figura 2A); um efeito estatisticamente significativo no VEF₁ no grupo ETI (DR: +10,47%; IC95%: 6,88-14,06), com qualidade de evidência muito baixa (Figura 2B); e também uma diferença estatisticamente significativa no IMC (DR: +1,07 kg/m²; IC95%: -0,90 a 1,25), com qualidade de evidência muito baixa (Figura 2C). Observamos também uma redução estatisticamente significativa do número de exacerbações pulmonares agudas (DR: -0,16; IC95%: -0,28 a -0,04), com qualidade de evidência baixa (Figura 3A), mas nenhum impacto significativo na ocorrência de efeitos adversos (DR: -0,03; IC95%: -0,08 a 0,01), com qualidade de evidência moderada (Figura 3B).

DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática e meta-análise sobre a eficácia e segurança da combinação de três moduladores da CFTR (ETI) em pacientes com FC com pelo menos um alelo *F508del*, constatamos que o tratamento com ETI, comparado ao tratamento com placebo ou outros moduladores da CFTR, reduziu as exacerbações e melhorou a função pulmonar, o IMC e a qualidade de vida. Não houve diferenças significativas quanto a eventos adversos e mortalidade.

Nossos achados apoiam a adoção da terapia combinada ETI para pacientes com FC com pelo menos um alelo *F508del*, já que essa combinação levou a uma substancial melhora dos desfechos clinicamente significativos e centrados no paciente, sem impacto significativo nos eventos adversos. Uma revisão sistemática anterior sobre a terapia tripla para pacientes com FC, também incluindo 6 estudos, encontrou resultados semelhantes.⁽²⁴⁾ No entanto, 1 dos estudos incluídos utilizou uma combinação diferente de moduladores (VX-659 em vez de elexacaftor, combinado com ivacaftor e tezacaftor),⁽²⁵⁾ e como a busca foi limitada a dezembro de 2021, não incluiu o

Tabela 2. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na meta-análise.^a

Estudo	Randomização	Alocação	Cegamento duplo	Observador	Perdas	Prognóstico característico	Desfecho	IDT	Cálculo do tamanho da amostra	Ensaio interrompido antes do previsto
Barry et al. ⁽²³⁾										
Heijerman et al. ⁽¹⁴⁾										
Keating et al. ⁽¹²⁾										
Mall et al. ⁽¹⁶⁾										
Middleton et al. ⁽¹³⁾										
Sutharsan et al. ⁽¹⁵⁾										

IDT: intenção de tratar. ^aVermelho = risco de viés; amarelo = incerto; verde = sem risco de viés.

Tabela 3. Qualidade das evidências sobre o uso da combinação tripla elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor em pacientes com fibrose cística.

N. de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza			N. de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
			Inconsistência	Indirectness	Imprecisão	Outras considerações	Elaxacaftor + tezacaftor + ivacaftor	Placebo ou controle ativo	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)	
Mortalidade											
6	ensaios randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhuma	0/577 (0,0%)	0/550 (0,0%)	não estimável	⊕⊕⊕⊕ Moderada	CRÍTICO
Eventos adversos											
6	ensaios randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhuma	470/577 (81,5%)	464/550 (84,4%)	não estimável	⊕⊕⊕⊕ Moderada	CRÍTICO
Qualidade de vida											
6	ensaios randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhuma	577	550	-	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Exacerbações pulmonares											
6	ensaios randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhuma	65/577 (11,3%)	165/550 (30,0%)	não estimável	⊕○○○ Baixa	IMPORTANTE
VEF ₁											
6	ensaios randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhuma	577	550	-	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
IMC											
3	ensaios randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhuma	343	344	-	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

pp: pontos percentuais.
a. Randomização e nenhuma menção à intenção de tratar.
b. Alta heterogeneidade.
c. Amplo intervalo de confiança.

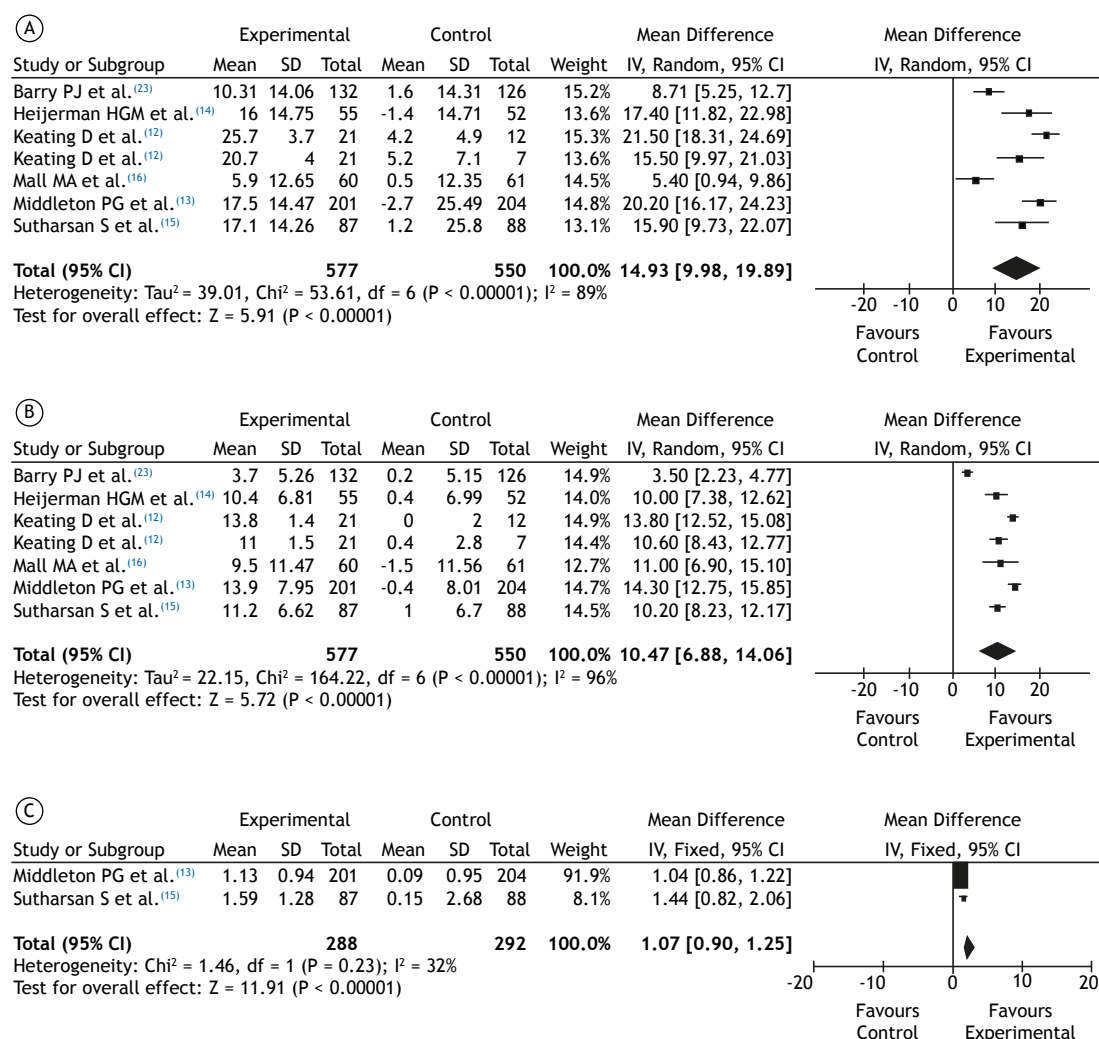


Figura 2. Gráficos de floresta dos estudos incluídos que avaliaram a eficácia de elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor vs. placebo em indivíduos com fibrose cística com pelo menos um alelo F508del. Em A, qualidade de vida determinada pela pontuação no domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire*; in B, VEF₁ em porcentagem do previsto; e, em C, IMC. IV: inverso da variância; e df: graus de liberdade.

estudo de Mall et al. ⁽¹⁶⁾ publicado em 2022 e incluído em nosso estudo. A semelhança dos achados reforça a robustez dos dados que apoiam a efetividade clínica da terapia ETI.

Diretrizes recentes de prática clínica da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia abordando outros tratamentos comuns para FC ⁽¹⁷⁾ não incluíram o tratamento com ETI, pois as questões clínicas foram formuladas antes de a terapia ETI estar disponível no Brasil. Portanto, esta revisão sistemática e meta-análise complementa os achados das diretrizes de prática clínica ⁽¹⁷⁾ e oferece informações robustas à literatura científica que podem apoiar decisões na área de saúde no Brasil e em outros países. A magnitude do impacto clínico observado com o tratamento com ETI em pacientes com FC com pelo menos um alelo F508del foi notável e comparável à observada com ivacaftor para pacientes com mutações de regulação (gating) da CFTR. ⁽²⁶⁾

Nossos resultados também vão ao encontro dos achados de estudos observacionais recentes sobre ETI em cenários da vida real. ^(27,28) Uma análise interina de um estudo baseado em registros, publicada recentemente on-line, relatou o impacto do tratamento com ETI em mais de 16.000 indivíduos norte-americanos com FC referente aos primeiros 2 anos de acompanhamento. ⁽²⁷⁾ O tratamento com ETI foi associado à melhora significativa e sustentada da função pulmonar e à redução das exacerbações pulmonares agudas e das internações hospitalares. Além disso, não foram identificadas novas preocupações de segurança, e houve uma taxa de mortalidade 72% menor e uma taxa de transplante pulmonar 85% menor em relação ao ano anterior à disponibilização de ETI. ⁽²⁷⁾ Achados semelhantes foram descritos em uma coorte francesa de 245 pacientes com FC e função pulmonar gravemente comprometida, os quais experimentaram uma redução da oxigenoterapia suplementar de longa

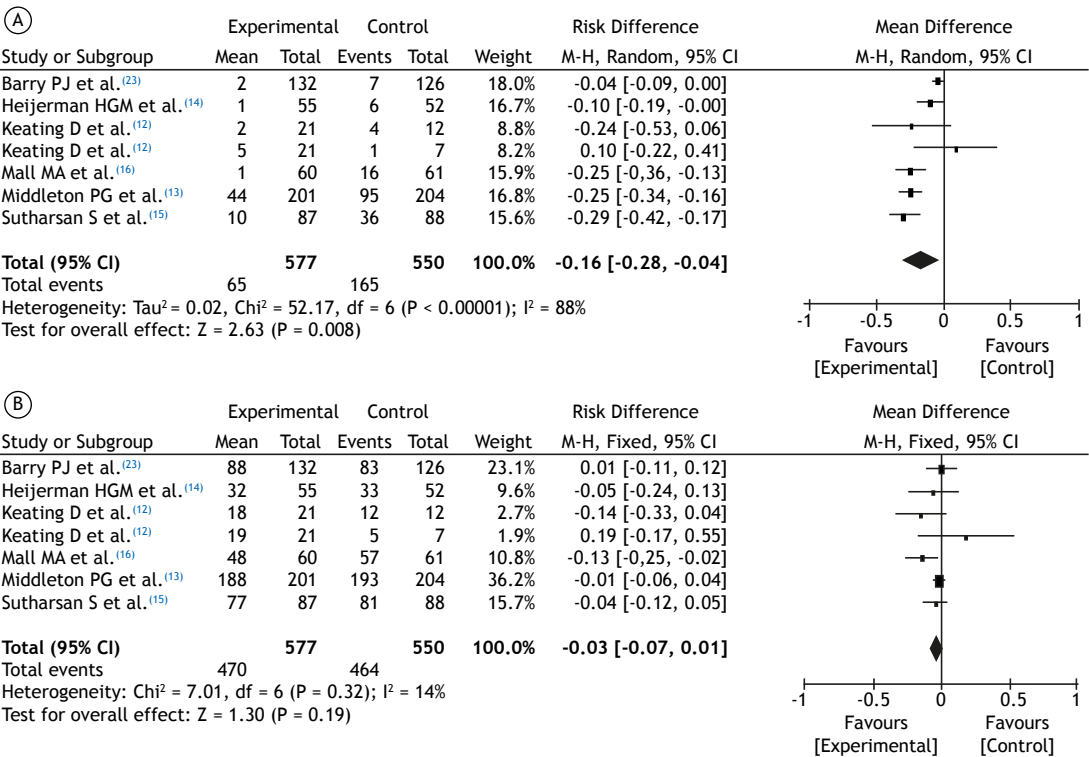


Figura 3. Gráficos de floresta dos estudos incluídos que avaliaram a eficácia de elexacftor + tezacaftor + ivacaftor vs. placebo em indivíduos com fibrose cística com pelo menos um alelo *F508del*. Em A, exacerbações pulmonares agudas; e, em B, eventos adversos. M-H: (método de) Mantel-Haenszel; e df: graus de liberdade.

duação, da ventilação não invasiva e da necessidade de alimentação por sonda enteral, além de redução na listagem para transplante pulmonar.⁽²⁸⁾

Os dados combinados dos ECR incluídos nesta meta-análise indicam que o ganho médio na função pulmonar (VEF₁ em porcentagem do previsto) com a terapia ETI foi de +10,4%. Esse resultado é clinicamente significativo e superior ao da maioria das terapias adotadas para tratar doenças pulmonares relacionadas à FC, como dornase alfa (+5,8%)⁽²⁹⁾ e azitromicina (+6,2%),⁽³⁰⁾ e comparável ao da tobramicina inalada para pacientes com infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* (+10%).⁽³¹⁾ Esse ganho na função pulmonar é ainda mais impressionante se levarmos em conta que a função pulmonar média da atual população com FC incluída nos estudos sobre ETI é muito maior do que no passado,⁽³²⁾ tornando uma melhora dessa magnitude ainda mais notável. Os resultados de eficácia mesmo em indivíduos com FC com apenas um alelo *F508del* combinado com qualquer mutação funcional mínima⁽¹³⁾ também são notáveis e indicam que a quantidade mínima de CFTR funcional necessária para resultar em um impacto clínico significativo pode realmente ser cerca de 10-30% da função da CFTR, conforme estimado anteriormente.⁽³³⁾

A redução das exacerbações pulmonares agudas e a melhora no domínio respiratório dos questionários de qualidade de vida são muito consistentes entre os estudos; todos os 6 estudos mostraram melhora da

qualidade de vida, e 5 mostraram redução do número de exacerbações. As exacerbações agudas na FC estão associadas a vários resultados negativos, como aumento do número de dias perdidos de trabalho ou escola, perda de peso, pior qualidade de vida e aumento dos custos dos cuidados de saúde,⁽³⁴⁾ e, portanto, são um desfecho centrado no paciente muito importante na FC. Embora nenhum dos estudos incluídos tenha sido delineado ou tenha tido poder suficiente para estimar o efeito de ETI na mortalidade, o achado de que ETI reduz as exacerbações enfatiza o potencial impacto dessa terapia na sobrevida em longo prazo. Constatamos que os eventos adversos de ETI foram semelhantes aos de outras opções de tratamento ou placebo. A maioria dos estudos relatou apenas efeitos adversos leves e transitórios, sendo os mais preocupantes as erupções cutâneas, as alterações da função hepática e os efeitos psiquiátricos, como a ansiedade.⁽³⁵⁾ Esses efeitos foram descritos como reversíveis com a interrupção temporária do medicamento e, na maioria dos casos, não resultaram na interrupção definitiva do tratamento, permitindo sua continuação após alguns dias ou semanas.⁽³⁵⁾

Nossos achados têm implicações importantes para pacientes com FC, já que outras opções de tratamento são escassas. Estudos iniciais de combinações de dois medicamentos para pacientes com FC com mutações *F508del* CFTR mostraram um impacto modesto na função pulmonar ou nas dosagens de cloreto no suor,⁽³⁶⁾ enquanto o uso de lumacaftor como corretor

resultou em preocupações de segurança.⁽³⁷⁾ No entanto, a combinação de lumacaftor e ivacaftor era a única opção para indivíduos jovens (2-5 anos de idade) com FC homozigotos para F508del até maio de 2023, quando a terapia ETI foi aprovada pela *Food and Drug Administration* para tratar esses pacientes após a publicação dos resultados de um estudo aberto de fase 3.⁽³⁸⁾ Como a doença pulmonar precoce ocorre em alguns pacientes com um impacto clínico significativo,⁽³⁹⁾ são imperativos mais estudos sobre moduladores da CFTR em crianças mais jovens com FC.

Nosso estudo apresenta várias limitações. Em primeiro lugar, foram incluídos apenas ECR. Novos dados provenientes de estudos de vida real estão expandindo significativamente o conhecimento sobre a efetividade dos novos tratamentos na população com FC,^(27,40-42) e esses estudos devem ser considerados em futuras análises sobre os benefícios dessas intervenções para a saúde. Em segundo lugar, foram incluídos apenas 6 estudos. No entanto, a FC é uma doença rara, e ETI é uma medicação nova e cara, que está disponível há apenas alguns anos. Em terceiro lugar, não tivemos poder suficiente para detectar o impacto de ETI na mortalidade, pois todos os estudos acompanharam os pacientes durante apenas algumas semanas/meses e geralmente relataram apenas alguns óbitos ou nenhum óbito. Além disso, os dados referentes aos benefícios

e riscos do uso de ETI em indivíduos com FC com função pulmonar preservada e boa qualidade de vida eram limitados. Por fim, nosso estudo não inclui uma análise de custo-efetividade.

O atual custo anual por paciente do tratamento com ETI pago por países com acordos negociados é superior a US\$ 250.000, o que é muito caro para governos e planos de saúde privados em países de baixa e média renda, como o Brasil.⁽⁴³⁾ Enquanto estão em andamento negociações entre os governos e a empresa, os nossos achados destacam a efetividade de ETI na melhora dos resultados centrados no paciente e podem ajudar a embasar futuras políticas de saúde pública para o fornecimento de cuidados baseados em evidências para os indivíduos com FC que vivem nesses países, mudando o panorama da sobrevida em longo prazo na FC.⁽⁴⁴⁾

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

LVRFSF e RAA: concepção do estudo. CRT, JCF e SET: coleta e análise dos dados. Todos os autores contribuíram para a redação e revisão do manuscrito e aprovaram a versão final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15010. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.10>
- O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-1904. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60327-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60327-5)
- Bobadilla JL, Macek M Jr, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations—correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*. 2002;19(6):575-606. <https://doi.org/10.1002/humu.10041>
- da Silva Filho LVR, Maróstica PJC, Athanazio RA, Reis FJC, Damaceno N, Paes AT, et al. Extensive CFTR sequencing through NGS in Brazilian individuals with cystic fibrosis: unravelling regional discrepancies in the country. *J Cyst Fibros*. 2021;20(3):473-484. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.08.007>
- Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2019 Dec;7(12):e40]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):65-124. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30337-6)
- Habib AR, Kajbafzadeh M, Desai S, Yang CL, Skolnik K, Quon BS. A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis. *Sci Rep*. 2019;9(1):7234. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43652-2>
- Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(2):175-184. <https://doi.org/10.1164/rccm.201404-0703OC>
- Mall MA, Mayer-Hamblett N, Rowe SM. Cystic Fibrosis: Emergence of Highly Effective Targeted Therapeutics and Potential Clinical Implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1193-1208. <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1943SO>
- Capurro V, Tomati V, Sondo E, Renda M, Borrelli A, Pastorino C, et al. Partial Rescue of F508del-CFTR Stability and Trafficking Defects by Double Corrector Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5262. <https://doi.org/10.3390/ijms22105262>
- Mendoza JL, Schmidt A, Li Q, Nuvaqa E, Barrett T, Bridges RJ, et al. Requirements for efficient correction of ΔF508 CFTR revealed by analyses of evolved sequences. *Cell*. 2012;148(1-2):164-174. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.023>
- Rabeh WM, Bossard F, Xu H, Okiyoned T, Bagdany M, Mulvihill CM, et al. Correction of both NBD1 energetics and domain interface is required to restore ΔF508 CFTR folding and function. *Cell*. 2012;148(1-2):150-163. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.024>
- Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1612-1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807120>
- Middleton PG, Mall MA, Dřevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-1819. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>
- Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elxacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694]. *Lancet*. 2019;394(10212):1940-1948. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32597-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32597-8)
- Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, et al. Efficacy and safety of elxacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(3):267-277. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00454-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00454-9)
- Mall MA, Brughra R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(11):1361-1369. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0392OC>
- Athanazio RA, Tanni SE, Ferreira J, Dalcin PTR, Fuccio MB, Esposito C, et al. Brazilian guidelines for the pharmacological treatment of the pulmonary symptoms of cystic fibrosis. Official document of the

- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT, Brazilian Thoracic Association). *J Bras Pneumol*. 2023;49(2):e20230040. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20230040>
18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
 19. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
 20. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021;12(1):55-61. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
 21. GRADEpro GDT [homepage on the Internet]. Hamilton, Canada: McMaster University and Evidence Prime; c2021. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. Available from: <https://www.gradepro.org/>
 22. Review Manager (RevMan) [Computer Program]. version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020.
 23. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021;385(9):815-825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100665>
 24. Wang Y, Ma B, Li W, Li P. Efficacy and Safety of Triple Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Patients With Cystic Fibrosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2022;13:863280. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.863280>
 25. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF, et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1599-1611. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807119>
 26. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663-1672. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105185>
 27. Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, Sahota G, Xuan F, Chin A, et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study [published online ahead of print, 2023 Mar 22]. *J Cyst Fibros*. 2023;S1569-1993(23)00066-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.03.002>
 28. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(1):64-73. <https://doi.org/10.1164/rccm.202011-4153OC>
 29. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-642. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409083311003>
 30. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(13):1749-1756. <https://doi.org/10.1001/jama.290.13.1749>
 31. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):23-30. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901073400104>
 32. Goss CH, Sykes J, Stanojevic S, Marshall B, Petren K, Ostrenga J, et al. Comparison of Nutrition and Lung Function Outcomes in Patients with Cystic Fibrosis Living in Canada and the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):768-775. <https://doi.org/10.1164/rccm.201707-1541OC>
 33. Goss CH. Acute pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(6):792-803. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697975>
 34. Amaral MD. Processing of CFTR: traversing the cellular maze—how much CFTR needs to go through to avoid cystic fibrosis?. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(6):479-491. <https://doi.org/10.1002/ppul.20168>
 35. Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, Drumond S, Castelletti CHM, Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(3):410. <https://doi.org/10.3390/ph16030410>
 36. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373(3):220-231. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547>
 37. McColley SA. A safety evaluation of ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(5):709-715. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1165666>
 38. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, et al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(1):59-67. <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0084OC>
 39. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):148-157. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70026-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70026-2)
 40. Greenawald L, Shenoy A, Elidemir O, Livingston F, Schaeffer D, Chidekel A. Real World Effectiveness of Ivacaftor in Pediatric Cystic Fibrosis Patients. *Pediatric Pulmonology*. 2018;53(S2):157. <https://doi.org/10.1002/ppul.24152>
 41. Burgel PR, Munck A, Durieu I, Chiron R, Mely L, Prevotat A, et al. Real-Life Safety and Effectiveness of Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(2):188-197. <https://doi.org/10.1164/rccm.201906-1227OC>
 42. Bell SC, Mainz JG, MacGregor G, Madge S, MacEy J, Fridman M, et al. Patient-reported outcomes in patients with cystic fibrosis with a G551D mutation on ivacaftor treatment: results from a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):146. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0887-6>
 43. Zampoli M, Kashirskaya N, Karadag B, Filho LVRFDS, Paul GR, Noke C. Global access to affordable CFTR modulator drugs: Time for action!. *J Cyst Fibros*. 2022;21(3):e215-e216. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.03.006>
 44. da Silva Filho LVRF, Zampoli M, Cohen-Cymbereknoh M, Kabra SK. Cystic fibrosis in low and middle-income countries (LMIC): A view from four different regions of the world. *Paediatr Respir Rev*. 2021;38:37-44. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.07.004>



Eficácia do uso de máscaras durante o surto de COVID-19 em estudos de coorte e caso-controle: uma revisão sistemática e meta-análise

Idevaldo Floriano¹, Antônio Silvino^{1,2}, Hélio Arthur Bacha³, Alexandre Naime Barbosa⁴, Suzana Tanni⁵, Wanderley Marques Bernardo^{2,6}

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

Recebido: 1 março 2023.

Aprovado: 6 setembro 2023.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia do uso de máscaras na prevenção da infecção por COVID-19.

Métodos: Revisão sistemática e meta-análise de estudos de coorte e caso-controle, considerando o melhor nível de evidência disponível. Bancos de dados eletrônicos (MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e *ClinicalTrials.gov*) foram pesquisados para identificar estudos que avaliassem a eficácia do uso de máscaras em comparação com ausência de seu uso durante a pandemia de COVID-19. O risco de viés e a qualidade da evidência foram avaliados usando a ferramenta *Cochrane risk of bias* e *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*.

Resultados: Dos 1.028 estudos identificados, 9 preencheram os critérios de inclusão (2 estudos de coorte e 7 estudos de caso-controle) e foram incluídos na análise. A meta-análise usando apenas estudos de coorte mostrou diferenças estatisticamente significativas: o uso de máscara de tecido diminuiu 21% [(*risk difference* = -0,21 (IC 95%: -0,34 a -0,07); $I^2 = 0\%$; $p = 0,002$] o risco de infecção por COVID-19, mas a qualidade da evidência foi baixa. Em relação aos estudos caso-controle, o uso de máscara cirúrgica reduziu a chance de infecção por COVID-19 [OR = 0,51 (IC 95%: 0,37-0,70); $I^2 = 47\%$; $p = 0,0001$], assim como o uso de máscara respiratória N95 [OR = 0,31 (IC 95%: 0,20-0,49); $I^2 = 0\%$; $p = 0,00001$], ambos com baixa qualidade de evidência.

Conclusões: Nesta revisão sistemática com meta-análise, demonstramos a eficácia do uso de máscaras na prevenção da infecção por SARS-CoV-2 independentemente do tipo de máscara (máscara cirúrgica descartável, máscaras comuns, incluindo máscaras de tecido, ou respiradores N95), embora os estudos avaliados apresentassem evidências de baixa qualidade e vieses importantes.

Descritores: Agentes antivirais; COVID 19; SARS-CoV-2; Máscaras.

INTRODUÇÃO

Após o primeiro caso de COVID-19 em novembro de 2019, a pandemia se espalhou amplamente pelo mundo, causando inúmeras mortes por SDRA relacionada ao SARS-CoV-2. A transmissão de vírus respiratórios como o SARS-CoV-2 pode ocorrer por meio de gotículas de saliva, contatos interpessoais ou superfícies contaminadas,^(1,2) e pode ser evitada por barreiras e proteção por distanciamento social.

No início da pandemia, houve um aumento repentino e acentuado no consumo de equipamentos de proteção individual (EPI), que, associados ao distanciamento social, eram os únicos métodos para prevenir a propagação do vírus antes da disponibilidade da vacina. Com o advento das vacinas, houve uma redução acentuada nas taxas de infecção e mortalidade, mas essas ainda eram elevadas. Atualmente, o uso de EPI é adaptativo considerando as recomendações dos órgãos de saúde locais e as taxas de incidência de COVID-19. A OMS⁽³⁾ e os *U.S. Centers for Disease Control and Prevention*⁽⁴⁾ reconhecem que

o uso de máscaras bem ajustadas e a manutenção do distanciamento social, como evitar ambientes lotados ou fechados, bem como limpar as mãos regularmente e cobrir espirros e tosse, reduzem a transmissão da COVID-19. As máscaras podem ser usadas para proteger pessoas saudáveis ou para prevenir a transmissão. Por outro lado, existe uma preocupação relacionada com a real eficácia dos diferentes tipos de máscaras na redução da transmissão da COVID-19. Comercialmente, existem três tipos de máscaras comumente vendidas para proteção contra contaminação aérea: máscaras faciais de tecido, usadas pela população em geral; máscaras faciais médicas (máscaras faciais cirúrgicas), usadas por agentes de saúde; e respiradores N95 ou equivalentes, usados por profissionais de saúde na presença de contaminantes aerossóis.

Revisões sistemáticas anteriores na literatura sobre o tema⁽⁵⁻⁷⁾ não levaram em consideração a relação entre o tipo de vírus respiratório e sua taxa de infecção respiratória, o que impactou diretamente os resultados. Além disso,

Endereço para correspondência:

Idevaldo Floriano. Rua Marcos Vedovello, 89. CEP 13840-221. Mogi-Guaçu, SP, Brasil.
Tel.: 55 19 3981-4992. E-mail: idfloriano@hotmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

esses estudos tinham desenhos de estudo diferentes, criando vieses e reduzindo a qualidade e a confiabilidade dos dados obtidos. Para melhorar as informações sobre a eficácia das máscaras utilizadas durante a pandemia de COVID-19, esta revisão sistemática foi realizada com uma seleção de estudos publicados durante a pandemia, que foram estratificados de acordo com os tipos de máscaras (máscaras de tecido, máscaras cirúrgicas e respiradores N95) usados em todo o mundo, bem como os tipos de desenho do estudo.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.⁽⁸⁾

Crítérios de elegibilidade

O protocolo deste estudo foi baseado na metodologia PICO (**P**acientes de interesse, **I**ntervenção a ser estudada, **C**omparação da intervenção e Resultado [**O**utcome] de interesse). Portanto, o enquadramento PICO no presente estudo foi o seguinte: Pacientes: adultos em risco de serem infectados pelo SARS-CoV-2; Intervenção: uso de máscaras faciais; Comparação: indivíduos que não usavam máscara; e Resultado: infecção por COVID-19. Estudos observacionais (coorte ou caso-controle) foram incluídos neste estudo e não foram impostas restrições quanto à data de publicação, idioma ou disponibilidade do texto completo.

Fontes de informação e estratégia de busca

Dois autores desenvolveram uma estratégia de busca que foi revisada e aprovada pela equipe, selecionaram fontes de informação e pesquisaram sistematicamente as seguintes bases de dados: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e *ClinicalTrials.gov*, bem como literatura cinzenta. A principal estratégia de busca utilizada foi a seguinte: "(mask OR masks OR N95 OR (Respiratory Protective Devices OR Respiratory Protective Device) OR face shield) AND (COVID OR COV OR CORONAVIRUS OR SARS) AND (random*) OR therapy/broad[filter] OR comparative study OR comparative studies). A estratégia de busca incluiu estudos publicados até 1º de novembro de 2022.

Seleção de estudos

Dois pesquisadores independentes selecionaram e extraíram os dados dos estudos incluídos. Primeiramente, os estudos foram selecionados com base em seus títulos e resumos. Em segundo lugar, os textos completos foram avaliados para inclusão ou exclusão, e as divergências foram resolvidas por consenso ou após discussão com um terceiro pesquisador.

Coleta de dados e resultados investigados

Dados referentes à autoria, ano de publicação, descrição dos pacientes, intervenções (uso de máscara ou controle), números absolutos de cada desfecho

e período de acompanhamento foram extraídos dos estudos.

Risco de viés e qualidade da evidência

O risco de viés para estudos de coorte e caso-controle foi avaliado por meio da ferramenta atual recomendada pela *Cochrane Collaboration* para estimar a eficácia e a segurança de estudos intervencionistas não randomizados, denominada *Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions*.⁽⁹⁾ Essa ferramenta avalia sete domínios de viés, classificados pelo tempo de ocorrência, assim como outros elementos fundamentais, e são expressos como de baixo risco, risco moderado, risco grave, risco crítico ou nenhuma informação.

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores independentes e, em caso de discordância, um terceiro revisor deliberou sobre a avaliação. A qualidade da evidência foi extrapolada a partir do risco de viés e foi descrita utilizando a terminologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*^(10,11) como muito baixa, baixa, moderada ou alta; a qualidade da evidência foi descrita por *GRADEpro Guideline Development Tool* (McMaster University, Hamilton, ON, Canadá) para meta-análises.

Síntese dos resultados e análise estatística

Os desfechos categóricos foram expressos por grupo (uso de máscaras ou controle): número de eventos e risco calculado em porcentagem (dividindo o número de eventos pelo número total de indivíduos em cada grupo) para estudos de coorte e caso-controle. A eficácia do uso de máscara facial para prevenir a transmissão de infecções respiratórias por COVID-19 em ambientes comunitários foi avaliada usando ORs e seus respectivos IC95% para estudos de caso-controle. Para estudos de coorte, os efeitos das meta-análises foram relatados como *risk difference* (RD, diferença de risco) ou OR e IC95% correspondentes. O uso de RD mostra o tamanho do efeito absoluto na meta-análise quando comparado com o risco relativo ou o OR, e esta técnica pode ser usada quando o resultado binário é zero em ambos os braços do estudo. Utilizamos o modelo de efeito fixo ou de efeito aleatório na meta-análise para avaliar o efeito da intervenção versus controle no desfecho quando esses dados estavam disponíveis em pelo menos dois estudos. A heterogeneidade dos efeitos entre os estudos foi quantificada utilizando a estatística I^2 ($I^2 > 50\%$ indicando alta heterogeneidade). Para a meta-análise, foi utilizado o software Review Manager, versão 5.4 (RevMan 5; Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido).⁽¹²⁾ Os resultados foram expressos utilizando um desenho metodológico (estudo de coorte observacional).

RESULTADOS

Um fluxograma da busca bibliográfica e do processo de triagem é mostrado na Figura 1. A estratégia de busca identificou 1.367 estudos e, após a triagem de títulos e resumos, identificamos 57 citações potencialmente

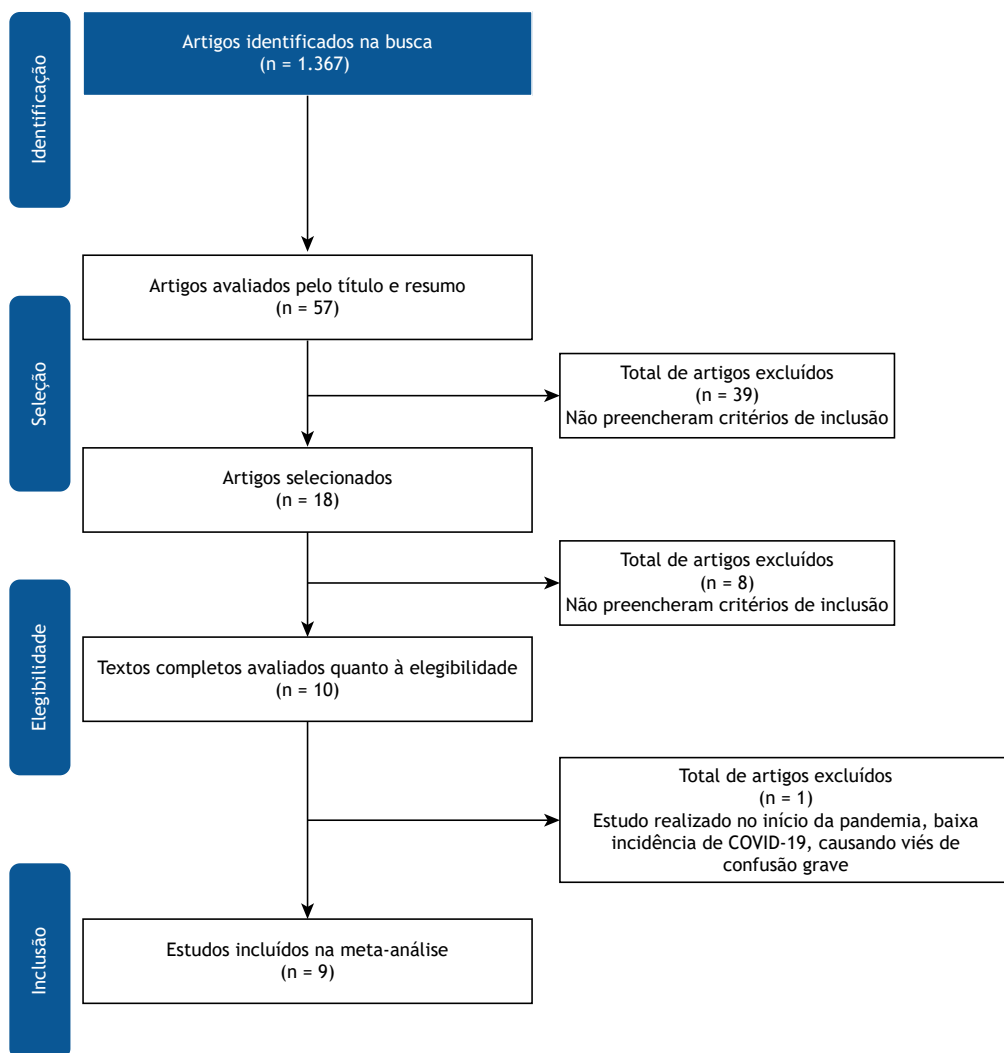


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

elegíveis. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, recuperamos 18 citações para análise do texto completo, e 9 estudos⁽¹³⁻²¹⁾ foram incluídos nesta revisão sistemática, sendo 2 estudos de coorte^(13,14) e 7 estudos caso-controle.⁽¹⁵⁻²¹⁾ A lista de estudos excluídos e os motivos de sua exclusão estão disponíveis no material suplementar. As características dos estudos incluídos estão descritas na Tabela 1. O risco de viés e a qualidade das evidências estão descritos nas Tabelas 2 e 3, respectivamente. Nenhum viés de publicação foi identificado.

Um total de 2.803 participantes (192 nos estudos de coorte e 2.611 nos estudos de caso-controle) foi incluído na análise (uso de máscara ou não) em termos de eficácia para diminuir os índices de infecção por COVID-19.

Em relação ao risco de viés, todos os estudos incluídos apresentaram vieses altos ou críticos devido à confusão, seleção de participantes ou perda de dados. No geral, os estudos foram considerados com alto risco de viés

(Tabela 2): um risco grave em 5 estudos e um risco moderado em 3 estudos.

Os estudos de coorte avaliaram 192 participantes sobre a eficácia do uso de máscara (máscaras cirúrgicas descartáveis ou máscaras comuns, incluindo máscaras de tecido) na prevenção da infecção por COVID-19. O uso de máscaras foi associado a uma redução importante (em 21%) no risco de infecção por COVID-19 [RD = -0,21 (IC95%: -0,34 a -0,07); $I^2 = 0\%$; $p = 0,002$], indicando que era necessário que 5 participantes usassem máscaras para evitar 1 caso de COVID-19, com baixa qualidade de evidência (Figura 2).

Seis estudos caso-controle incluíram 729 indivíduos no grupo intervenção e 1.074 no grupo controle. A meta-análise mostrou que a chance de se contrair infecção por COVID-19 foi 0,49 vezes menor naqueles que usaram máscaras [OR = 0,51 (IC95%: 0,37-0,70); $I^2 = 47\%$, $p = 0,0001$] quando comparados com o grupo controle, com baixa qualidade de evidência (Figura 3). O uso específico das máscaras N95 foi

Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Seguimento
Andrejko et al. ⁽¹⁵⁾	Caso-controle	2.749 participantes do estado da Califórnia, EUA, foram avaliados entre 18 de fevereiro e 1 de dezembro de 2021. Todos os participantes relataram ter estado em locais públicos fechados até 14 dias da testagem para SARS-CoV-2	Uso de máscaras (algodão, cirúrgica ou N95/KN95.	Sem uso de máscaras	Infecção por COVID-19	14 dias
Chen et al. ⁽¹³⁾	Coorte	Fatores de risco foram avaliados em 105 profissionais de saúde que tiveram contato com 4 indivíduos positivos para COVID-19 em lares de idosos na China	Uso de máscaras (não cirúrgicas descartáveis, cirúrgicas ou N95)	Sem uso de máscaras	Características demográficas, sintomas clínicos e infecção por COVID-19	14 dias
Doung-Ngern et al. ⁽¹⁶⁾	Caso-controle	1.050 pessoas que frequentaram empresas públicas, casas noturnas e ringues de boxe na Tailândia entre 1º de março e 30 de maio de 2020 foram entrevistadas por telefone	Uso de máscaras cirúrgicas	Sem uso de máscaras	Infecção por COVID-19	21 dias
Guo et al. ⁽¹⁷⁾	Caso-controle	72 cirurgiões ortopédicos trabalhando em hospitais em Wuhan, China, entre 31 de dezembro de 2019 e 24 de fevereiro de 2020	Uso de máscaras N95	Sem uso de máscaras	Infecção por COVID-19	N/A
Heinzerling et al. ⁽¹⁸⁾	Caso-controle	37 trabalhadores hospitalares, com contato com o primeiro caso de SARS-CoV-2 na Califórnia, EUA.	Uso de máscaras cirúrgicas	Sem uso de máscaras	Infecção por COVID-19	N/A
Khalil et al. ⁽¹⁹⁾	Caso-controle	190 médicos que trabalharam em hospitais em Bangladesh entre maio e junho de 2020	Uso de máscaras da comunidade e N95	Sem uso de máscaras	Infecção por COVID-19	N/A
Rebmann et al. ⁽²⁰⁾	Caso-controle	9.335 alunos da Universidade de St. Louis, EUA. foram testados por PCR, resultando em 265 casos positivos para COVID-19, e 378 alunos que tiveram contato próximo com casos positivos entre janeiro e maio de 2021 (26 casos e 352 controles)	Uso de máscaras cirúrgicas	Sem uso de máscaras	Infecção por COVID-19	N/A
Wang et al. ⁽¹⁴⁾	Coorte retrospectivo	124 famílias com casos de infecção por COVID-19 em familiares; comportamentos de higiene, proteção individual e distanciamento social foram avaliados	Uso de máscaras da comunidade	Sem uso de máscaras	Infecção por COVID-19	14 dias
Wang et al. ⁽²¹⁾	Caso-controle	493 médicos e enfermeiros trabalhando no Hospital Universitário de Zhongnan, Wuhan, China, entre 2 e 22 de janeiro de 2020	Uso de máscaras N95	Sem uso de máscaras N95	Infecção por COVID-19	N/A

Tabela 2. Risco de viés dos estudos incluídos na análise.

	Domínios do risco de viés							
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Geral
Chen, 2020 ⁽¹³⁾	+	+	+	-	-	+	+	-
Doung, 2020 ⁽¹⁶⁾	+	-	+	-	+	+	+	+
Guo, 2020 ⁽¹⁷⁾	+	-	+	-	+	+	+	-
Heinzerling, 2020 ⁽¹⁸⁾	-	-	+	+	+	+	+	-
Khalil, 2020 ⁽¹⁹⁾	+	+	+	+	+	+	+	+
Rebmann, 2020 ⁽²⁰⁾	+	+	+	+	+	+	+	+
Wang X, 2020 ⁽²¹⁾	+	-	+	+	+	+	+	+
Wang Y, 2020 ⁽¹⁴⁾	+	+	+	+	+	+	+	+
Andrejko, 2020 ⁽¹⁵⁾	+	-	+	+	+	+	+	-

Estudo

Avaliação
 + Crítico
 + Sério
 + Moderado
 + Baixo

Domínios:
 D1: Viés de confusão
 D2: Viés de seleção dos participantes
 D3: Viés de classificação das intervenções
 D4: Viés em virtude de desvios das intervenções pretendidas
 D5: Viés em virtude de dados incompletos
 D6: Viés de aferição dos desfechos
 D7: Viés de seleção do resultado relatado

De acordo com Sterne et al.⁽⁹⁾

Tabela 3. Resumo dos resultados e análise da certeza das evidências (GRADE) do uso de máscaras durante o surto de COVID-19.

Desfecho	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência
	Risco de não uso de máscaras	Risco de uso de máscaras			
Uso de máscaras cirúrgicas durante a pandemia de SARS-CoV-2 Caso-controle	Menor 0 por 1.000	Menor 0 por 1,000 (0 a 0)	RR 0,63 (0,51 to 0,79)	729 casos 1.074 controles (6 estudos observacionais)	⊕⊕⊕⊕ Baixa ^a
Uso de máscaras N95 durante a pandemia de SARS-CoV-2 Caso- controle	Menor 0 por 1.000	Menor 0 por 1,000 (0 a 0)	RR 0,54 (0,42 a 0,69)	414 casos 391 controles (4 estudos observacionais)	⊕⊕⊕⊕ Baixa ^a
Uso de máscaras cirúrgicas descartáveis ou máscaras comuns, incluindo máscaras de tecido, durante a pandemia de SARS-CoV-2 Coorte	368 por 1.000	154 por 1,000 (92 a 268)	RR 0,42 (0,25 a 0,73)	192 (2 estudos observacionais)	⊕⊕⊕⊕ Baixa ^b

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*; e RR: razão de risco. *O risco no grupo intervenção (e seu IC95%) baseia-se no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e seu IC95%).

Explicações:

a. Estudos de caso-controle com vieses graves nos domínios de viés de confusão e seleção de pacientes.

b. Estudos de coorte com viés de confusão, desvio da intervenção pretendida, dados faltantes e domínios de seleção de participantes.

avaliado em 4 estudos caso-controle, que incluíram 414 participantes no grupo N95 e 395 no grupo controle. O grupo N95 mostrou ter uma chance 0,69 menor de adquirir infecção por COVID-19 em comparação com aqueles que não usaram máscaras [OR = 0,31 (IC95%: 0,20-0,49); $I^2 = 0\%$, $p = 0,00001$], com baixa qualidade de evidência (Figura 3).

Resumo das evidências

- O uso de máscaras (máscaras cirúrgicas descartáveis ou máscaras comuns, incluindo máscaras de tecido) causou uma redução de 21% no risco de infecção por COVID-19 [RD = -0,21 (IC95%: -0,34 a -0,07); $I^2 = 0\%$, $p = 0,002$] nos estudos de coorte incluídos, com baixa qualidade de evidência

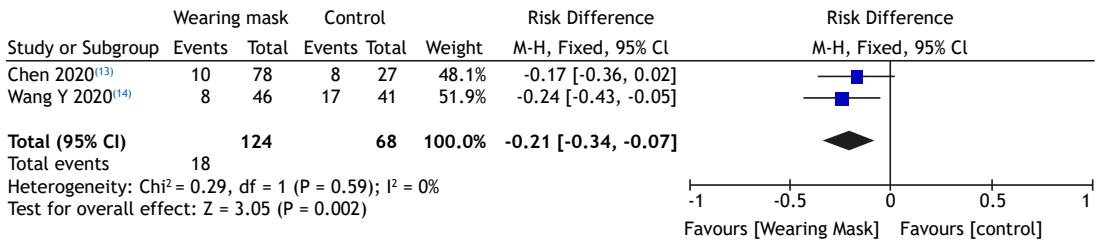


Figura 2. Gráfico de floresta de comparação: uso de máscaras cirúrgicas descartáveis ou máscaras comuns, incluindo máscaras de tecido vs. grupo controle em relação à infecção por COVID-19 (estudos de coorte).

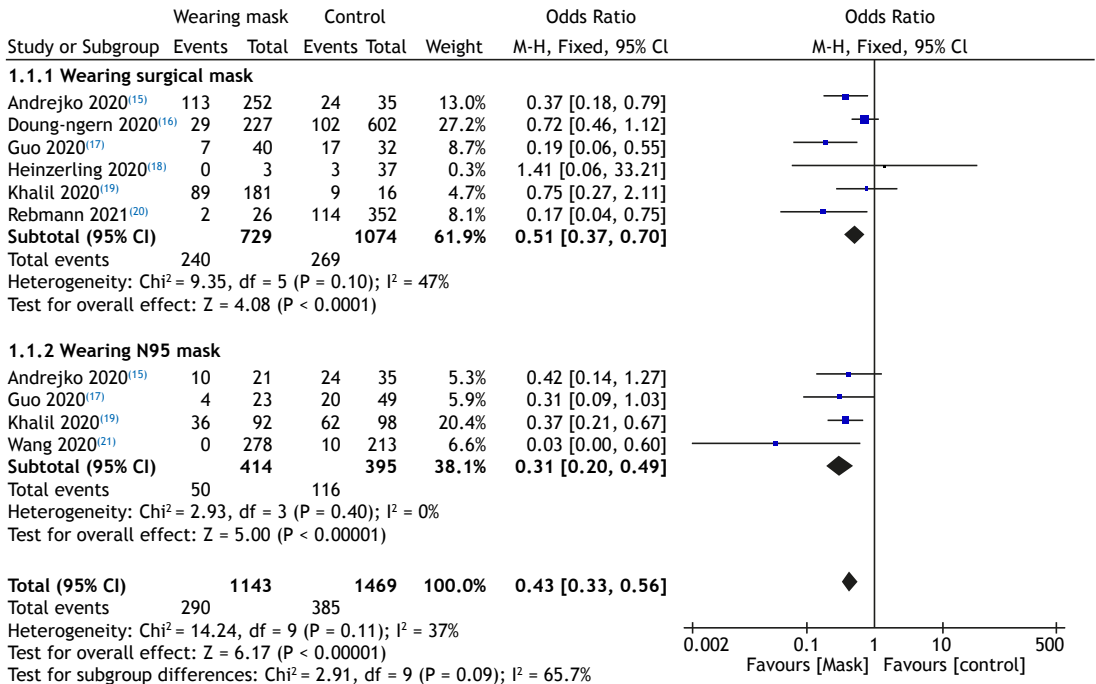


Figura 3. Gráfico de floresta de comparação: uso de máscaras cirúrgicas ou máscaras N95 vs. grupo controle em relação à infecção por COVID-19 (estudos caso-controle).

- O uso de máscaras cirúrgicas diminuiu a chance de infecção por COVID-19 em 49% [OR = 0,51 (IC95%: 0,37-0,70); $I^2 = 47\%$, $p = 0,00001$] nos estudos caso-controle incluídos, com baixa qualidade de evidência
- O uso de máscaras N95 demonstrou um efeito protetor significativo na diminuição (em 69%) da chance de infecção por COVID-19 [OR = 0,31 (IC95%: 0,20-0,49); $I^2 = 0\%$; $p = 0,00001$] nos estudos caso-controle incluídos, com baixa qualidade de evidência

DISCUSSÃO

Nossa revisão sistemática demonstra uma redução no risco de infecção por COVID-19. Ao avaliar diferentes subgrupos de desenhos de estudo (estudos de coorte cuja intervenção foi o uso de máscaras cirúrgicas descartáveis, máscaras comuns, incluindo máscaras de tecido, ou máscaras N95; e estudos de caso-controle cuja intervenção foi o uso de máscaras cirúrgicas ou máscaras N95), obtivemos uma redução relevante no

risco de infecção por COVID-19, independentemente do tipo de máscara, mas a certeza da evidência foi baixa.

Comparando os nossos resultados com os de outras revisões sistemáticas, podemos afirmar que o uso de máscaras pode contribuir para a redução da infecção por COVID-19. A literatura prévia estudou o efeito do uso de máscaras em diferentes cenários, diferentes tipos de aerossóis infecciosos e diferentes taxas de infecção. É importante promover conhecimento e educação confiáveis à sociedade sobre o uso de máscaras faciais como instrumento de proteção individual. O Japão é um dos países que educou culturalmente a sua população no uso de máscaras para proteger os outros quando apresenta sintomas respiratórios. No entanto, essa não é a única instrução que podemos fornecer para a proteção contra a infecção por COVID-19. Precisamos nos lembrar de manter o distanciamento social, a higiene das mãos e outras medidas essenciais.

Xu et al.⁽²²⁾ demonstraram que ambientes internos podem conter altas taxas de dispersantes de aerossóis,

o que pode promover altas taxas de transmissão viral; contudo, ao usar uma máscara N95 ou uma máscara cirúrgica, o nível de aerossóis pode ser reduzido significativamente. Da mesma forma, Araújo et al.⁽⁵⁾ demonstraram que o uso de máscaras faciais em um cenário comunitário pode diminuir significativamente as infecções virais. Além disso, as máscaras cirúrgicas oferecem maior proteção quando comparadas às máscaras de tecido. Por outro lado, para conseguir uma redução significativa na transmissão da COVID-19, mais de metade da população precisa usar máscaras. Portanto, é importante que a taxa de transmissão da infecção seja considerada pelas recomendações de saúde pública quanto ao uso de máscaras. Hoje em dia, ao observarmos uma nova cepa de SARS-CoV-2 mais transmissível, uma baixa taxa de vacinação e/ou a falta de uso de máscaras faciais podemos aguardar desfechos mais críticos, como aumentos no número de internações e mortes novamente.

Quando avaliamos o uso de máscaras sem estratificar o tipo específico de máscara ou o desenho do estudo, houve uma redução de 57% na chance de infecção por COVID-19 (Figura 3). Em relação à comparação entre máscaras cirúrgicas e N95, independente do desenho do estudo, encontramos reduções de 49% e 69% na chance de infecção por COVID-19, respectivamente. A diferença de proteção entre máscaras cirúrgicas e N95 se deve à diferença na permeabilidade do material utilizado em sua fabricação, pois o material utilizado nas máscaras N95 é menos impermeável que o utilizado nas máscaras cirúrgicas, oferecendo maior proteção. Porém, existem vieses, como tempo de uso, treinamento para uso e número de vezes de exposição a contaminantes e a locais com maior chance de contaminação, que são fatores determinantes para maior ou menor proteção na utilização de EPI.

Esta revisão sistemática teve algumas limitações: a primeira e principal limitação é a enorme variabilidade na

incidência viral (ou seja, falta de estimativas preliminares do número básico de reprodução [R_0] do SARS-CoV-2); a avaliação da eficácia do uso de máscara pode estar diretamente correlacionada à adesão, tempo de uso, tipo de local de exposição, incidência de infecção por COVID-19 no local do estudo, tipo de máscara, distanciamento social e outros fatores. Além disso, os estudos incluídos nesta revisão foram realizados durante a pandemia de COVID-19; no entanto, o R_0 de cada estudo provavelmente foi diferente, fato que pode causar resultados bastante diferentes. Além disso, a maioria dos estudos incluídos foi considerada como tendo um sério risco de viés e baixa qualidade de evidência.

Devido à dificuldade em realizar ensaios clínicos randomizados de boa qualidade durante uma pandemia que se espalhou rapidamente pelo mundo, precisávamos trabalhar com as melhores evidências disponíveis.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de máscaras mostrou eficácia na prevenção do SARS-CoV-2, independente do tipo de máscara (máscaras cirúrgicas descartáveis, máscaras comuns, inclusive máscaras de tecido, ou máscaras N95). No entanto, a certeza da evidência era baixa.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

IF, AS, HAB, AN, ST e WMB: concepção e desenho do estudo. SE e AS: coleta de dados. IF, AS e WB: análises estatísticas e interpretação de dados. WMB e SET: redação do manuscrito. IF, AS, SET, HAB, AN, ST e WMB: revisão crítica e aprovação da versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSES

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Canini L, Andréoletti L, Ferrari P, D'Angelo R, Blanchon T, Lemaître M, et al. Surgical mask to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. *PLoS One*. 2010;5(11):e13998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013998>
2. Cowling BJ, Zhou Y, Ip DK, Leung GM, Aiello AE. Face masks to prevent transmission of influenza virus: a systematic review. *Epidemiol Infect*. 2010;138(4):449-456. <https://doi.org/10.1017/S0950268809991658>
3. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2020 [cited 2020 Apr 8]. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: When and how to use masks. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks>
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [homepage on the Internet]. Atlanta: CDC; c2019 [cited 2020 Apr 8]. Recommendation regarding the use of cloth face coverings, especially in areas of significant community-based transmission. Available: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-facecover.html>
5. Araujo CM, Guariza-Filho O, Gonçalves FM, Basso IB, Schroder AGD, Cavalcante-Leão BL, et al. Front lines of the COVID-19 pandemic: what is the effectiveness of using personal protective equipment in health service environments? a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2022;95(1):7-24. <https://doi.org/10.1007/s00420-021-01775-y>
6. Cocite D, Napoletano A, Gianola S, Del Monaco A, D'Angelo D, Fauci A, et al. Face Mask Use in the Community for Reducing the Spread of COVID-19: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:594269. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.594269>
7. Chou R, Dana T, Jungbauer R, Weeks C, McDonagh MS. Masks for Prevention of Respiratory Virus Infections, Including SARS-CoV-2, in Health Care and Community Settings: A Living Rapid Review. *Ann Intern Med*. 2020;173(7):542-555. <https://doi.org/10.7326/M20-3213>
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
9. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
10. GRADE Working Group [homepage on the Internet]. c2021 [cited 2021 Aug 1]. GRADE. Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>
11. GRADEpro GDT [homepage on the Internet]. Hamilton, Canada:

- McMaster University and Evidence Prime; c2021. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. Available from: <https://www.gradepr.org/>
12. Review Manager (RevMan) [Computer Program]. version 5.4. The Cochrane Collaboration; 2020.
13. Chen Y, Tong X, Wang J, Huang W, Yin S, Huang R, et al. High SARS-CoV-2 antibody prevalence among healthcare workers exposed to COVID-19 patients. *J Infect.* 2020;81(3):420-426. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.067>
14. Wang Y, Tian H, Zhang L, Zhang M, Guo D, Wu W, et al. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ Glob Health.* 2020;5(5):e002794. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002794>
15. Andrejko KL, Pry JM, Myers JF, Fukui N, DeGuzman JL, Openshaw J, et al. Effectiveness of Face Mask or Respirator Use in Indoor Public Settings for Prevention of SARS-CoV-2 Infection - California, February-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(6):212-216. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7106e1>
16. Doung-Ngern P, Suphanchaimat R, Panjagampatthana A, Janekrongtham C, Ruampoom D, Daochaeng N, et al. Case-Control Study of Use of Personal Protective Measures and Risk for SARS-CoV 2 Infection, Thailand. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(11):2607-2616. <https://doi.org/10.3201/eid2611.203003>
17. Guo X, Wang J, Hu D, Wu L, Gu L, Wang Y. Survey of COVID-19 Disease Among Orthopaedic Surgeons in Wuhan, People's Republic of China. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(10):847-854. <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00417>
18. Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, Xu K, Perkins KM, Resseger H, et al. Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient - Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(15):472-476. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e5>
19. Khalil MM, Alam MM, Arefin MK, Chowdhury MR, Huq MR, Chowdhury JA, et al. Role of Personal Protective Measures in Prevention of COVID-19 Spread Among Physicians in Bangladesh: a Multicenter Cross-Sectional Comparative Study. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(10):1733-1739. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00471-1>
20. Rebmann T, Loux TM, Arnold LD, Charney R, Horton D, Gornall A. SARS-CoV-2 Transmission to Masked and Unmasked Close Contacts of University Students with COVID-19 - St. Louis, Missouri, January-May 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(36):1245-1248. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7036a3>
21. Wang X, Pan Z, Cheng Z. Association between 2019-nCoV transmission and N95 respirator use. *J Hosp Infect.* 2020;105(1):104-105. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.02.021>
22. Xu H, Gan Y, Zheng D, Wu B, Zhu X, Xu C, et al. Relationship Between COVID-19 Infection and Risk Perception, Knowledge, Attitude, and Four Nonpharmaceutical Interventions During the Late Period of the COVID-19 Epidemic in China: Online Cross-Sectional Survey of 8158 Adults. *J Med Internet Res.* 2020;22(11):e21372. <https://doi.org/10.2196/21372>



Exposição ao radônio: uma importante causa de câncer de pulmão em não fumantes

Marilyn Urrutia-Pereira¹, José Miguel Chatkin²,
Herberto José Chong-Neto³, Dirceu Solé⁴

1. Departamento de Medicina, Universidade Federal do Pampa – UNIPAMPA – Uruguaiana (RS) Brasil.
2. Disciplina de Medicina Interna e Pneumologia, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.
4. Disciplina de Pediatria, Escola Paulista de Medicina – EPM – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 18 junho 2023.

Aprovado: 6 setembro 2023.

RESUMO

A exposição ao radônio pode ter impacto na saúde humana. Esta é uma revisão não sistemática de artigos escritos em inglês, espanhol, francês ou português publicados na última década (2013-2023), utilizando bancos de dados como PubMed, Google Acadêmico, EMBASE e SciELO. Os termos de busca selecionados foram radônio, saúde humana, doenças respiratórias, crianças e adultos. Após a análise dos títulos e resumos, os pesquisadores inicialmente identificaram 47 estudos, que foram posteriormente reduzidos para 40 após a exclusão de revisões, dissertações, teses e estudos de caso-controle. Os estudos mostraram que ambientes fechados como residências e locais de trabalho apresentam maiores níveis de radônio do que ambientes externos. Além disso, o radônio é uma das principais causas de câncer de pulmão, especialmente em não fumantes. Também foi observada associação entre exposição ao radônio e desenvolvimento de outras doenças pulmonares, como asma e DPOC. É crucial aumentar a conscientização do público e implementar medidas governamentais de controle para reduzir a exposição ao radônio. É fundamental quantificar os níveis de radônio em todos os tipos de edifícios e treinar profissionais para realizar essas medições segundo padrões de eficácia comprovada. Os profissionais de saúde também devem ser informados sobre essa ameaça e receber formação adequada para lidar com os efeitos do radônio na saúde humana.

Descritores: Radônio; Neoplasias pulmonares; Fatores de risco.

INTRODUÇÃO

O radônio é um gás radioativo incolor e inodoro que possui meia-vida de 3,83 dias. É formado a partir da decomposição radioativa do urânio das águas subterrâneas, do solo ou das rochas, e seus produtos também são incolores, insípidos e inodoros.^(1,2)

As concentrações de radônio em ambientes internos (casas e edifícios) variam e são influenciadas por várias condições: (a) características geológicas do local (permeabilidade das rochas, teor de urânio e tipo de solo onde o edifício está localizado); (b) caminhos que o radônio encontra para se infiltrar em residências e em edifícios comerciais ou não comerciais; (c) emissão de radônio de materiais de construção e ornamentação (como pisos e paredes de granito); (d) taxa de troca de ar entre áreas internas e externas, que depende do tipo de edifício, dos sistemas de ventilação e da estanqueidade (vedação) do edifício.⁽³⁾

Os sintomas inespecíficos experimentados pelos ocupantes em virtude do tempo passado em um edifício com má qualidade do ar interno são coletivamente chamados de "síndrome do edifício doente".⁽⁴⁾ O radônio é prejudicial à saúde dos indivíduos expostos a ele. Conhecer os riscos dessa exposição é fundamental para evitar danos à saúde.⁽⁵⁾

O radônio penetra nos edifícios através de rachaduras em pisos ou juntas de paredes, espaços ao redor de canos e fios, pequenos poros em paredes feitas de blocos de concreto e paredes ou tetos abertos. Geralmente atinge concentrações mais altas em porões e em cômodos em contato direto com o solo, mas concentrações significativas também podem ser encontradas acima do piso térreo.⁽³⁾ Essas concentrações podem variar entre edifícios adjacentes e dentro da mesma estrutura de um dia para o outro, ou mesmo dentro de horas.⁽³⁾

A unidade de medida do radônio é o Becquerel por metro cúbico (Bq/m³),⁽⁶⁾ e a concentração média de radônio ao ar livre varia de 5 Bq/m³ a 15 Bq/m³; entretanto, é maior em espaços fechados, especialmente se forem mal ventilados. Em edifícios como escolas, escritórios e residências, as concentrações de radônio variam de 10 Bq/m³ a mais de 10.000 Bq/m³.^(7,8)

A OMS recomenda que as concentrações de radônio em ambientes internos não ultrapassem 100 Bq/m³.⁽⁴⁾ É aconselhável que o nível de referência não ultrapasse 300 Bq/m³.^(7,8) Segundo a Comissão Internacional de Proteção Radiológica,⁽⁹⁾ a dose efetiva global atribuída a esse tipo de radiação é estimada em 2,4 mSv/ano. A soma das doses equivalentes nos tecidos ou órgãos é a dose efetiva.

Endereço para correspondência:

Herberto José Chong-Neto. Rua Padre Camargo, 453, Alto da Glória, CEP 80060-240, Curitiba, PR, Brasil.
Tel.: 55 41 3208-6500. E-mail: h.chong@uol.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

O Projeto Planalto de Poços de Caldas,⁽¹⁰⁾ uma iniciativa pioneira no Brasil, tem como objetivo fornecer informações confiáveis, tecnicamente precisas e eticamente seguras para alertar os profissionais de saúde e a população sobre os efeitos da radiação do radônio na saúde. O estudo identificou três locais com doses médias acima de 10 mSv/ano, a saber: o Morro do Ferro (na zona rural da cidade de Poços de Caldas), o Morro do Taquari e uma mina de urânio (ambos na zona rural de cidade de Caldas).⁽¹⁰⁾

A segunda parte desse projeto (2004-2013) identificou que 21% dos domicílios pesquisados apresentavam concentração de radônio superior a 200 Bq/m³, apontando para a necessidade de implementação de um modelo permanente de vigilância da exposição à radiação natural.⁽¹¹⁾

Em muitos países, a água potável é obtida de fontes subterrâneas, como nascentes e poços. Frequentemente, essas fontes apresentam maiores concentrações de radônio do que as águas superficiais de reservatórios, rios ou lagos. O radônio dissolvido na água potável é liberado no ar de ambientes internos; assim, a quantidade inalada através da respiração é mais significativa do que a ingerida por meio da água potável.⁽³⁾

Esses dados são confirmados por um estudo realizado em Porto Alegre (RS) que determinou as concentrações de radônio em amostras de água obtidas de aquíferos (fraturados pré-cambrianos e porosos cenozóicos) que alimentam essa cidade; constatou-se que mais da metade das amostras analisadas atingiram até 500 BqL,⁽¹²⁾ valor acima do limite máximo determinado como seguro pela OMS.⁽³⁾

Segundo as propriedades do radônio, todos os edifícios são fontes potenciais desse gás, e sua concentração é única para cada ambiente. As pessoas que vivem ou trabalham nesses edifícios podem estar expostas a níveis muito altos, o que torna o problema mais complexo e de difícil abordagem.⁽⁶⁾

IMPACTOS DA EXPOSIÇÃO AO RADÔNIO NA SAÚDE HUMANA

A exposição ao radônio dentro da residência pode causar sérios problemas de saúde. López et al. mostraram que as concentrações de radônio podem ser maiores em edifícios residenciais do que em edifícios públicos.⁽¹³⁾

É possível que a renovação do ar interno em edifícios residenciais ocorra apenas por um curto período, pois pode ocorrer ventilação inadequada à noite, durante o inverno ou durante o dia quando as pessoas estão fora. Isso foi confirmado durante a determinação das concentrações de radônio em residências canadenses: até três vezes maiores do que em edifícios escolares, 4,7 vezes maiores do que em outros edifícios públicos e locais de trabalho internos e 12 vezes maiores do que no ar de ambientes externos.⁽¹⁴⁾

Crianças em idade escolar expostas a medianas iguais ou superiores às concentrações recomendadas de material

particulado fino, benzeno, limoneno, ozônio e radônio em ambiente escolar apresentaram significativamente mais sintomas sistêmicos, oculares e de vias aéreas superiores/inferiores (síndrome da escola doente) em comparação com indivíduos não expostos.^(4,15)

Em escolas infantis, as concentrações de radônio em ambientes internos também são influenciadas pelos tipos de ventilação, pelo regime de frequência e pelas características do edifício.⁽¹⁶⁾ Davis et al. constataram que as concentrações de radônio nas salas de aula diminuíram quando os sistemas de ventilação das escolas estavam ligados.⁽¹⁷⁾ Branco et al. relataram que as concentrações de radônio em creches e escolas primárias de Portugal estavam relacionadas com o ano de construção dos edifícios.⁽¹⁸⁾

Vários fatores foram identificados como capazes de interferir nas concentrações de radônio em ambientes internos: número de ocupantes, ventilação, localização dos ambientes no edifício⁽¹⁹⁾ e fatores relacionados à construção, pois construções localizadas no mesmo substrato geológico, mas com diferentes tipos de materiais de construção podem apresentar diferentes concentrações internas de radônio.^(20,21) Além disso, a duração da exposição ao radônio também tem fundamental relevância. As crianças, por terem maior expectativa de vida, se expostas continuamente, apresentam maior risco de desenvolver câncer ao longo da vida.^(22,23)

Outro tema destacado recentemente é o viés de ocupação no ambiente residencial. Casas recém-construídas são habitadas principalmente por pessoas mais jovens, que parecem estar expostas a maiores taxas de radiação (5,01 mSv/ano). Por outro lado, casas construídas há muitos anos são ocupadas por pessoas mais velhas que estão expostas a menores taxas de radiação (3,45-4,22 mSv/ano).⁽²⁴⁾ Essa observação é importante e reforça a citação anterior de que a exposição ao radônio quando se é mais jovem pode representar maior risco de problemas de saúde ao longo da vida.^(22,23)

Um estudo realizado na região metropolitana do Recife (PE) constatou que as concentrações de radônio variaram de 2 a 1.174 Bq/m³ em residências de áreas com afloramentos de fosforito uranífero, aumentando em 10-16% o risco de desenvolvimento de neoplasia pulmonar relacionada ao radônio.⁽²⁵⁾ Os autores constataram que a maioria dos domicílios avaliados tinha hábitos que contribuíam para o acúmulo de gases em ambientes internos, como manter as janelas fechadas por muitas horas durante o dia.⁽²⁵⁾

Altos níveis de radônio também foram documentados em grandes cidades, levando à maior exposição para uma população mais ampla.⁽⁸⁾ Uma pesquisa realizada por Petroni & Lima⁽²⁶⁾ em 35 edifícios comerciais e residenciais com ar condicionado na cidade de São Paulo (SP) indicou que 3% deles apresentavam concentrações de radônio acima das recomendações da OMS.⁽³⁾ O estudo em questão constatou a presença de radônio (acima de 4 mSv/ano) em alguns edifícios.

A população deve estar ciente dos impactos da exposição residencial ao radônio na saúde. Os profissionais de saúde devem incentivar o acesso a informações sobre os riscos à saúde decorrentes dessa exposição e informar sobre o monitoramento dos níveis residenciais de radônio fornecido pelos órgãos públicos.⁽²⁷⁾

CÂNCER DE PULMÃO E RADÔNIO

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer no mundo, além de ser um problema de saúde pública. O tabagismo é identificado como o principal fator de risco para o câncer de pulmão e é responsável por cerca de 80% dos casos, enquanto o radônio é o principal fator entre os indivíduos não fumantes, afetando entre 10% e 15% dessa população, e aumenta 25 vezes o risco entre os fumantes ativos em comparação com os não fumantes.^(8,28,29)

Estudos sobre o câncer classificaram o radônio como um carcinógeno humano de grau I, também chamado de baixo grau ou bem diferenciado, por fazer com que as células cancerígenas sejam um pouco diferentes das células normais, o que faz com que a neoplasia progrida lentamente. Foi estabelecida uma relação entre a exposição ao radônio e o aumento do risco de câncer de pulmão na população geral.^(8,30) No entanto, as consequências dessa contribuição variam entre os diferentes estudos.^(31,32)

Os produtos de decaimento do radônio inalados emitem radiação associada a altos efeitos citotóxicos e genotóxicos, causando lesões no epitélio respiratório, danificando o DNA e potencialmente causando câncer de pulmão.⁽³³⁾

Mecanismos de ação

A carcinogênese por radiação é um processo complicado e sujeito aos efeitos de diferentes agentes ambientais, bem como a fatores genéticos.⁽³⁴⁾ O efeito carcinogênico induzido pela inalação de radônio, particularmente para o epitélio brônquico e especialmente nas bifurcações das vias aéreas, deve-se principalmente às progênies do radônio, principalmente o polônio 214 e o polônio 218, que emitem partículas alfa de alta energia como forma predominante de radiação. Apesar de sua capacidade limitada de penetrar nos tecidos, as partículas alfa podem danificar os tecidos expostos por apresentar alta eficácia biológica através de diversos efeitos citogenéticos.⁽³⁴⁾

Alguns desses efeitos incluem a expressão de variantes patogênicas, aberrações cromossômicas, a geração de espécies reativas de oxigênio, a alteração dos ciclos celulares e o aumento da produção de proteínas associadas à regulação do ciclo celular e à carcinogênese.⁽³⁵⁾ Além disso, há evidências que sugerem que a exposição residencial ao radônio é capaz de induzir a expressão de variantes patogênicas de *EGFR*, translocações de *ALK*⁽³¹⁾ e o aumento do risco de câncer de pulmão de pequenas células entre todos os tipos histológicos.^(36,37)

O câncer de pulmão de células não pequenas apresenta alterações moleculares, como mutações somáticas (*EGFR*, *BRAF*, *HER2*, *MET*) ou rearranjos cromossômicos (*ALK*, *ROS1*, *RET*, *NTRK*) principalmente em não fumantes, sugerindo uma associação entre exposição ao radônio e câncer de pulmão de células não pequenas em não fumantes.⁽²⁹⁾

Epidemiologia

Estudos epidemiológicos estabeleceram uma importante associação entre exposição ao radônio e câncer pulmonar,^(33,38-40) confirmada pela maior frequência de câncer pulmonar entre mineradores de urânio expostos ao radônio.^(41,42)

Uma recente meta-análise de 13 estudos documentou uma relação direta entre o nível de radônio nos domicílios e o risco de desenvolver câncer de pulmão. Com base nessa informação, os autores estimaram que a exposição ao radônio possa ser responsável por até 2% das mortes por câncer de pulmão na Europa.⁽⁴³⁾

O risco de câncer pulmonar aumenta com o nível de exposição ao radônio. Foi documentada uma associação entre exposição ao radônio acima de 50 Bq/m³ e câncer de pulmão.⁽⁴⁴⁾ Indivíduos expostos a concentrações superiores a 200 Bq/m³ tiveram um risco 2,06 vezes maior (IC95%: 1,61-2,64) do que aqueles expostos a concentrações ≤ 50 Bq/m³. Entre os fumantes ativos, o risco aumentou mais acentuadamente com o aumento da exposição ao radônio, chegando a ser até 29,3 vezes maior (IC95%: 15,4-55,7) para fumantes pesados expostos a concentrações superiores a 200 Bq/m³.⁽⁴⁴⁾

Uma meta-análise avaliou a exposição ao radônio em ambientes internos e seus efeitos na saúde e mostrou um aumento no risco relativo de câncer pulmonar na China de 1,01 (IC95%: 1,01-1,02) para cada incremento de 10 Bq/m³ nas concentrações internas de radônio.⁽⁴⁵⁾

Uma revisão sistemática seguida de meta-análise⁽³⁴⁾ avaliou a associação entre exposição residencial ao radônio e risco de câncer pulmonar ao longo da vida em indivíduos que nunca fumaram. Aqueles expostos a concentrações de radônio ≥ 100 Bq/m³ apresentaram um excesso de risco relativo de 15% de desenvolver câncer de pulmão, especialmente os homens.

Outra meta-análise estudou a relação entre exposição residencial ao radônio e tipos histológicos de câncer pulmonar.⁽⁴⁶⁾ Alta exposição residencial ao radônio foi associada ao aumento do risco de câncer pulmonar (OR = 1,48; IC95%: 1,26-1,73). Todos os tipos histológicos de câncer pulmonar foram associados à exposição residencial ao radônio. A associação mais forte foi observada com o câncer de pulmão de pequenas células (OR = 2,03; IC95%: 1,52-2,71), seguido por adenocarcinoma (OR = 1,58; IC95%: 1,31-1,91), outros tipos histológicos (OR = 1,54; IC95%: 1,11-2,15) e carcinoma de células escamosas (OR = 1,43; IC95%: 1,18-1,74). Com a elevação dos níveis residenciais de radônio acima de 100 Bq/m³, o risco de câncer pulmonar, carcinoma pulmonar de

pequenas células e adenocarcinoma aumentou em 11%, 19% e 13%, respectivamente.⁽⁴⁶⁾

Exposição residencial

A exposição residencial ao radônio é um importante contribuinte para a mortalidade por câncer pulmonar, embora essa contribuição seja altamente variável entre os diferentes países, indicando a necessidade de políticas específicas de prevenção. A correção das estimativas da altura das habitações é fundamental para fornecer estimativas confiáveis da mortalidade atribuível ao radônio.⁽³¹⁾

No Canadá, não existem áreas "livres de radônio", e o radônio é responsável por 16% das mortes por câncer de pulmão; 20% das residências excedem a diretriz de 200 Bq/m³, e 47,5% excedem o nível de referência recomendado pela OMS (100 Bq/m³).⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾

A inalação prolongada de partículas alfa aumenta o risco de câncer pulmonar em 16% para cada incremento de 100 Bq/m³ e apresenta efeito sinérgico com outros fatores de risco para câncer pulmonar.⁽⁴⁷⁾ Quando os níveis atingem o limite estabelecido pela diretriz canadense, ou seja, acima de 200 Bq/m³, o risco de câncer pulmonar ao longo da vida é de 17% para os fumantes ativos e de 2% para os não fumantes.^(47,50) Esses dados reforçam os observados por um estudo norte-americano no qual se observou um aumento de 3% na incidência de câncer pulmonar para cada aumento de 100 Bq/m³ na exposição ao radônio.⁽⁵¹⁾

Kurkela et al.⁽⁵²⁾ estimaram que (pelo menos) 3% a (no máximo) 8% de todos os cânceres pulmonares eram atribuíveis à exposição residencial ao radônio. A proporção de casos de carcinoma de pequenas células atribuíveis ao radônio foi de 8-13%. Entre os fumantes, a maioria dos casos relacionados ao radônio eram atribuíveis ao efeito combinado do radônio e do tabagismo, e os autores concluíram que a redução da exposição ao radônio para um nível de ação de 100 Bq/m³ eliminaria aproximadamente 30% dos casos de câncer de pulmão atribuíveis ao radônio.⁽⁵²⁾

Hadkhale et al.,⁽⁵³⁾ em um estudo de base populacional na Finlândia, observaram um aumento do risco de câncer pulmonar em distritos hospitalares com alta exposição ao radônio em comparação com aqueles com menor exposição. Os autores relataram que a exposição ao radônio proveniente de águas subterrâneas também estaria associada ao aumento do risco de câncer pulmonar.⁽⁵³⁾

Um estudo na Tailândia relatou diferenças significativas nos níveis residenciais de radônio entre pacientes com câncer de pulmão e controles saudáveis e estimou que 26% e 28% das mortes por câncer de pulmão em homens e mulheres, respectivamente, eram atribuíveis à exposição ao radônio em ambientes internos naquele país. Outros fatores foram identificados como capazes de interferir nos níveis internos de radônio, como as características da residência e sua ventilação. A relação janela-parede foi negativamente associada aos níveis internos de radônio.⁽⁵⁴⁾

Um estudo ecológico avaliou o aumento do risco de mortalidade por câncer pulmonar causado pela exposição ao radônio em ambientes internos no México.⁽⁵⁵⁾ As médias das concentrações de radônio em ambientes internos variaram de 51 a 1.863 Bq/m³, a maior média de dose de exposição encontrada foi de 3,13 mSv/ano no norte do país (Chihuahua), e o excesso de mortalidade por câncer pulmonar no país foi de 10,0 ± 1,5 mortes por 10⁵ habitantes. Os maiores valores foram encontrados no norte do país, onde existem numerosos depósitos de urânio, seguido pela Cidade do México, área mais populosa e poluída do país.⁽⁵⁵⁾

Torres-Durán et al.⁽⁵⁶⁾ avaliaram 829 pacientes com câncer de pulmão, dos quais 56,7% eram fumantes ou ex-fumantes. Não houve associação das concentrações de radônio em ambientes internos com idade, sexo, tipo histológico ou estadiamento do tumor no momento do diagnóstico. As medianas das concentrações de radônio em ambientes internos aumentaram com a idade no momento do diagnóstico entre os homens, mas não entre as mulheres. Ao analisar os participantes expostos a mais de 1.000 Bq/m³, observou-se predomínio de câncer de pulmão de pequenas células e presença mais significativa de estágios avançados (IIIB e IV).⁽⁵⁶⁾

Rodríguez-Martínez et al.⁽³⁷⁾ avaliaram, em um estudo de caso-controle multicêntrico, o efeito da exposição residencial ao radônio sobre o risco de câncer de pulmão de pequenas células na população geral. Houve associação estatisticamente significativa para os expostos a concentrações acima do permitido (OR = 2,08; IC95%: 1,03-4,39) em relação aos expostos a concentrações abaixo de 50 Bq/m³.⁽³⁷⁾

Maggiore et al.⁽⁵⁷⁾ avaliaram o risco de exposição ao radônio e a incidência/mortalidade por câncer de pulmão no sudeste da Itália. No estudo em questão, os autores salientaram que o risco de exposição ao radônio deve ser mais bem estudado para avaliar as causas das taxas mais altas de mortalidade e incidência de câncer de pulmão na área de Salento em comparação com as taxas médias nacionais. Por esses motivos, a Autoridade Local de Saúde de Lecce, em cooperação com a Agência Regional de Proteção e Prevenção Ambiental da Apúlia e o Instituto de Fisiologia Clínica do Conselho Nacional de Pesquisa, incluiu o monitoramento de concentrações individuais de radônio em ambientes internos no protocolo de um estudo de caso-controle destinado a investigar o papel de diferentes fatores de risco pessoais e ambientais para câncer de pulmão na área de Salento.⁽⁵⁷⁾

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer, o câncer de pulmão foi responsável por 28.620 mortes no Brasil em 2020, tem sido uma das principais causas de morte evitável e é, respectivamente, o terceiro e quarto tipo mais comum de câncer em homens (17.760 novos casos) e mulheres (12.440 novos casos).⁽⁵⁸⁾ Além disso, o câncer de pulmão é o primeiro e terceiro tipo mais comum em termos de incidência entre homens e mulheres em todo o mundo, respectivamente.⁽⁵⁹⁾

O tabagismo é o fator de risco mais crítico para o desenvolvimento de câncer pulmonar. Outros fatores de risco citados pelo Instituto Nacional do Câncer, além do radônio, são exposição ocupacional a agentes químicos ou físicos (amianto, sílica, urânio, cromo, agentes alquilantes, entre outros), água potável contendo arsênico e altas doses de suplementos de beta-caroteno em fumantes e ex-fumantes. O radônio é o principal fator de câncer pulmonar em não fumantes (cerca de 10-15%, com pequenas variações).⁽⁵⁸⁾

Lorenzo-González et al.⁽⁶⁰⁾ afirmaram que os profissionais de saúde negligenciam o radônio residencial e que ele raramente é considerado uma variável na pontuação de risco de câncer de pulmão. As discussões com jovens adultos podem ser valiosas, pois eles fazem planos de longo prazo para se estabelecerem em uma residência e no trabalho.⁽⁴⁷⁾ Os médicos de família desempenham um papel crucial no fornecimento de informações aos pacientes sobre os riscos da exposição ao radônio para a saúde e na recomendação de ações proativas para reduzir a exposição.⁽⁶¹⁾

Do ponto de vista clínico, quando não fumantes são diagnosticados com câncer pulmonar, o radônio deve ser considerado como potencial causa.^(34,62) Do ponto de vista da saúde pública, o radônio residencial deve ser considerado um fator importante na predição do risco de câncer pulmonar, especialmente entre fumantes, em virtude do efeito sinérgico entre o radônio e a fumaça do tabaco. A cessação do tabagismo deve ser uma das principais prioridades de saúde.⁽³⁴⁾

É necessário conscientizar os profissionais de saúde, os legisladores, os formuladores de políticas e a população para que se possa tomar as medidas necessárias para reduzir essa exposição prejudicial, particularmente em áreas propensas ao radônio, evitando assim uma proporção significativa de mortes por câncer.⁽⁶³⁾

As Tabelas 1 e 2 mostram o risco de câncer pulmonar segundo o nível de exposição ao radônio e o hábito de fumar.⁽⁶⁴⁾

PREVENÇÃO E MITIGAÇÃO

As seguintes medidas devem ser observadas para que a exposição ao radônio tenha menor potencial destrutivo ou até mesmo não ocorra^(3,65):

- Para a redução do risco na população geral, são necessárias estratégias tanto para a prevenção da liberação de radônio (em novas habitações) como para mitigação (em habitações já existentes).
- Devem ser realizadas medições periódicas de radônio para que se possa verificar a efetividade das medidas adotadas para prevenção e mitigação de radônio.
- Os profissionais do setor de construção são os principais atores na prevenção e mitigação da exposição ao radônio. Eles precisam ser treinados para garantir sua competência nessa área.

PROGRAMA IDEAL DE CONTROLE DE RADÔNIO

A seguir estão as características e necessidades que um programa nacional de controle da exposição ao radônio deve apresentar e abordar para ser efetivo⁽³⁾:

- Os programas nacionais de controle de radônio devem ter como objetivo reduzir o risco para a população geral, especialmente para os indivíduos que vivem em ambientes com altas concentrações desse gás.
- Para limitar o risco, deve ser estabelecido um nível de exposição de referência nacional de 100 Bq/m³. Caso não seja possível utilizar esse nível de referência, devem ser evitados níveis ≥ 300 Bq/m³.
- Para reduzir o risco para a população geral, devem ser implementados códigos de construção

Tabela 1. Risco de câncer por exposição ao radônio para fumantes.

Nível de radônio	Se 1.000 fumantes fossem expostos a esse nível ao longo da vida ^a ...	O risco de câncer por exposição ao radônio é ^b ...	O que fazer: pare de fumar e...
20 pCi/L	Cerca de 260 poderiam ter câncer de pulmão	< 250 vezes o risco de afogamento	Conserte sua residência
10 pCi/L	Cerca de 150 poderiam ter câncer de pulmão	< 200 vezes o risco de morrer em um incêndio doméstico	Conserte sua residência
8 pCi/L	Cerca de 120 poderiam ter câncer de pulmão	< 30 vezes o risco de morrer em uma queda	Conserte sua residência
4 pCi/L	Cerca de 62 poderiam ter câncer de pulmão	< 5 vezes o risco de morrer em um acidente de carro	Conserte sua residência
2 pCi/L	Cerca de 32 poderiam ter câncer de pulmão	< 6 vezes o risco de morrer por envenenamento	Considere consertar sua residência se os níveis estiverem entre 2 e 3,9 pCi/L
1.3 pCi/L	Cerca de 20 poderiam ter câncer de pulmão	(Nível médio de radônio em ambientes internos)	(É difícil reduzir os níveis de radônio para menos de 2 pCi/L)
0.4 pCi/L	-	(Nível médio de radônio em ambientes externos)	

Adaptada da U.S. Environmental Protection Agency.⁽⁶⁴⁾ ^aNo caso de ex-fumantes, o risco pode ser menor. ^bDados de comparação calculados utilizando o Relatório de 1999-2001 do Centro Nacional de Prevenção e Controle de Lesões do Centers for Disease Control and Prevention.

Tabela 2. Risco de câncer por exposição ao radônio para indivíduos que nunca fumaram.

Nível de radônio	Se 1.000 indivíduos que nunca fumaram fossem expostos a esse nível ao longo da vida ^a ...	O risco de câncer por exposição ao radônio é ^b ...	O que fazer:
20 pCi/L	Cerca de 36 poderiam ter câncer de pulmão	35 vezes o risco de afogamento	Conserte sua residência
10 pCi/L	Cerca de 18 poderiam ter câncer de pulmão	20 vezes o risco de morrer em um incêndio doméstico	Conserte sua residência
8 pCi/L	Cerca de 15 poderiam ter câncer de pulmão	4 vezes o risco de morrer em uma queda	Conserte sua residência
4 pCi/L	Cerca de 7 poderiam ter câncer de pulmão	< o risco de morrer em um acidente de carro	Conserte sua residência
2 pCi/L	Cerca de 4 poderiam ter câncer de pulmão	< o risco de morrer por envenenamento	Considere consertar sua residência se os níveis estiverem entre 2 e 3.9 pCi/L
1.3 pCi/L	Cerca de 2 poderiam ter câncer de pulmão	(Nível médio de radônio em ambientes internos)	(É difícil reduzir os níveis de radônio para menos de 2 pCi/L)
0.4 pCi/L	-	(Nível médio de radônio em ambientes externos)	

Adaptada da U.S. *Environmental Protection Agency*.⁽⁶⁴⁾ Observação: No caso de ex-fumantes, o risco pode ser maior. ^aRisco de morte por câncer de pulmão ao longo da vida segundo a Avaliação dos Riscos provenientes do Radônio em Residências da U.S. *Environmental Protection Agency* (EPA 402-R-03-003). ^bDados de comparação calculados utilizando o Relatório de 1999-2001 do Centro Nacional de Prevenção e Controle de Lesões do *Centers for Disease Control and Prevention*.

- que exijam medições de radônio nas casas em construção.
- d. As medições de radônio são necessárias porque os códigos de construção por si só não podem garantir que as concentrações estarão abaixo do nível de referência.
- e. Um programa nacional efetivo de controle de radônio requer a contribuição de múltiplas agências do mesmo país. Uma agência deve liderar a implementação e coordenação e garantir a ligação com o controle do tabaco, e uma deve liderar os programas de promoção da saúde.

EXEMPLOS DE AÇÕES

Plano Nacional de Ação contra o Radônio – 2021-2025

Os objetivos do Plano Nacional de Ação contra o Radônio — 2021-2025 dos EUA⁽⁶⁶⁾ são encontrar, corrigir e evitar níveis elevados de radônio em oito milhões de edifícios até 2025 e evitar 3.500 mortes por câncer de pulmão anualmente. No âmbito desse plano, líderes de diversos setores trabalham em conjunto para planejar, orientar e sustentar ações nacionais para a prevenção da exposição ao radônio⁽⁶⁶⁾:

- a. Eliminar o câncer de pulmão evitável causado pelo radônio, por meio da ampliação das proteções para todas as comunidades e edifícios.
- b. A única maneira de determinar os níveis de radônio em ambientes internos é por meio de testes.
- c. Profissionais qualificados podem instalar um sistema que informa quando altos níveis de radônio estão se acumulando no interior do edifício.
- d. Os novos edifícios devem ser projetados e construídos utilizando técnicas de construção resistentes ao radônio, a fim de salvar vidas agora e no futuro.

- e. Como é menor a probabilidade de que indivíduos e famílias de baixa renda testem os níveis de radônio de suas residências, é necessária a conscientização do governo sobre esse tipo de problema.
- f. Algumas pessoas não sabem que a exposição ao radônio em ambientes internos pode causar câncer de pulmão; assim, há uma necessidade urgente de mais divulgação. g. Algunsinquilinos, ou mesmo proprietários, podem contestar essas disposições para a proteção das residências por não conseguirem arcar com os custos de testes e mitigação de radônio.
- g. Como se espera que a redução das altas concentrações de radônio em residências e outros edifícios resulte em importantes benefícios para a saúde, o acesso a proteções que salvam vidas contra o radônio deve ser mais equitativo entre os grupos sociais.

NOVA REGULAMENTAÇÃO ESPANHOLA PARA PROTEÇÃO CONTRA A EXPOSIÇÃO AO RADÔNIO

O Real Decreto espanhol n. 1029/2022, de 20 de dezembro de 2022, estabelece que o nível de referência para a concentração de radônio em áreas internas é de 300 Bq/m³ em termos da concentração média anual de radônio no ar em residências, edifícios de acesso público e locais de trabalho.⁽⁶⁷⁾

A nova regulamentação espanhola estabelece a obrigação de realizar medições de radônio em todos os edifícios de acesso público, comércio, empresas e residências, especialmente em áreas com altos níveis de radônio. Se forem detectados altos níveis desse gás, devem ser tomadas medidas para reduzir e mitigar a exposição (instalação de sistemas de redução de radônio, por exemplo).⁽⁶⁷⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Segundo Stanifer et al.,⁽⁶⁸⁾ o teste de radônio residencial é uma estratégia de prevenção primária do câncer de pulmão. Áreas com alta prevalência de tabagismo em adultos e alta incidência de câncer de pulmão podem se beneficiar mais de intervenções de prevenção voltadas à promoção do teste de radônio residencial, à adoção de políticas de residências livres de radônio e de tabagismo e à integração de mensagens de redução dos riscos do radônio em programas de cessação do tabagismo e de triagem do câncer de pulmão.

Os principais passos para reduzir as mortes por câncer de pulmão induzidas pela exposição ao radônio são aumentar a conscientização do público e dos profissionais

de saúde sobre essa ameaça, medir os níveis de radônio em todos os tipos de edifícios novos, construir uma força de trabalho de profissionais qualificados que possam resolver problemas relacionados ao radônio utilizando padrões comprovados e garantir que haja financiamento adequado disponível para cobrir os custos de testes e reparos.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram igualmente para este trabalho e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Shakoor H, Jehan N, Khan S, Khattak NU. Investigation of Radon Sources, Health Hazard and Risks assessment for children using analytical and geospatial techniques in District Bannu (Pakistan). *Int J Radiat Biol*. 2022;98(6):1176-1184. <https://doi.org/10.1080/09553300.2021.1872817>
- Ngoc LTN, Park D, Lee YC. Human Health Impacts of Residential Radon Exposure: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20(1):97. <https://doi.org/10.3390/ijerph20010097>
- Zeeb H, Shannoun F, editors. Manual da OMS sobre radônio em ambientes internos: uma perspectiva de saúde. 1st Ed; 2016. [Adobe Acrobat document, 122p.]. Available from: <https://www.gov.br/ird/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/ManualdaOMSsobreRadonioemAmbientesInternos.pdf>
- Gavande S, Tiwari RR, Narayanan P, Bhadri A. Indoor Air Quality and Sick Building Syndrome: Are Green Buildings Better than Conventional Buildings? *Indian J Occup Environ Med*. 2020;24(1):30-32. https://doi.org/10.4103/ijoom.IJOEM_148_19
- Nunes LJR, Curado A, Graça LCCD, Soares S, Lopes SI. Impacts of Indoor Radon on Health: A Comprehensive Review on Causes, Assessment and Remediation Strategies. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):3929. <https://doi.org/10.3390/ijerph19073929>
- Chapter 42. Radon. In: Etzel RA, Balk SJ, editors. *Pediatric Environmental Health*. 4th ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p.739-746.
- U.S. Environmental Protection Agency (EPA) [homepage on the Internet]. Washington, DC: EPA; c2023 [cited 2023 Feb 1]. Available from: <https://www.epa.gov>
- Corrales L, Rosell R, Cardona AF, Martín C, Zatarain-Barrón ZL, Arrieta O. Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;148:102895. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102895>
- International Commission on Radiological Protection (ICRP) [homepage on the Internet]. Ottawa, ON: ICRP; c2023 [updated 2014; cited 2023 Mar 1]. Radiological Protection against Radon Exposure. Available from: <https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20126>
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA. Projeto Planalto de Poços de Caldas: Pesquisa câncer e radiação natural: Minas Gerais-Brasil: 2004 a 2009, vol.1. Belo Horizonte: SES-MG; 2009. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/projeto-planalto-pocos-de-caldas-pesquisa-cancer-e-radiacao-natural>
- Antoniazzi BN, Silva NC, Cunha TN, Otero UB. Projeto Planalto de Poços de Caldas: Pesquisa câncer e radiação natural: incidência e comportamento de risco: Minas Gerais - Brasil 2004 a 2013. Belo Horizonte: SES-MG; 2013.
- Fianco ACB. Concentrações de radônio nas águas subterrâneas, rochas e solos de Porto Alegre, RS [dissertation]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2011. 99p. Available from: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/32667>
- Lopes SI, Nunes LJR, Curado A. Designing an Indoor Radon Risk Exposure Indicator (IRREI): An Evaluation Tool for Risk Management and Communication in the IoT Age. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(15):7907. <https://doi.org/10.3390/ijerph18157907>
- Chen J. RISK ASSESSMENT FOR RADON EXPOSURE IN VARIOUS INDOOR ENVIRONMENTS. *Radiat Prot Dosimetry*. 2019;185(2):143-150. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncy284>
- Baloch RM, Maesano CN, Christoffersen J, Banerjee S, Gabriel M, Csobod É, et al. Indoor air pollution, physical and comfort parameters related to schoolchildren's health: Data from the European SINPHONIE study. *Sci Total Environ*. 2020;739:139870. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139870>
- Zhukovsky M, Vasilyev A, Onishchenko A, Yarmoshenko I. REVIEW OF INDOOR RADON CONCENTRATIONS IN SCHOOLS AND KINDERGARTENS. *Radiat Prot Dosimetry*. 2018;181(1):6-10. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncy092>
- Davis EA, Ou JY, Chausow C, Verdeja MA, Diver E, Johnston JD, et al. Associations Between School Characteristics and Classroom Radon Concentrations in Utah's Public Schools: A Project Completed by University Environmental Health Students. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(16):5839. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165839>
- Branco PT, Nunes RA, Alvim-Ferraz MC, Martins FG, Sousa SI. Children's Exposure to Radon in Nursery and Primary Schools. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(4):386. <https://doi.org/10.3390/ijerph13040386>
- Curado A, Silva JP, Lopes SI. Radon risk assessment in a low energy consumption school building: A dosimetric approach for effective risk management. *Energy Rep*. 2020;6(Suppl 1):897-902. <https://doi.org/10.1016/j.egyr.2019.11.155>
- Sabbarese C, Ambrosino F, D'Onofrio A. Development of radon transport model in different types of dwellings to assess indoor activity concentration. *J Environ Radioact*. 2021;227:106501. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2020.106501>
- Khan SM, Pearson DD, Rönnqvist T, Nielsen ME, Taron JM, Goodarzi AA. Rising Canadian and falling Swedish radon gas exposure as a consequence of 20th to 21st century residential build practices. *Sci Rep*. 2021;11(1):17551. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96928-x>
- Shergill S, Forsman-Phillips L, Nicol AM. Radon in Schools: A Review of Radon Testing Efforts in Canadian Schools. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5469. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105469>
- Taylor BK, Smith OV, Miller GE. Chronic Home Radon Exposure Is Associated with Higher Inflammatory Biomarker Concentrations in Children and Adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20(1):246. <https://doi.org/10.3390/ijerph20010246>
- Simms JA, Pearson DD, Cholowsky NL, Irvine JL, Nielsen ME, Jacques WR, et al. Younger North Americans are exposed to more radon gas due to occupancy biases within the residential built environment. *Sci Rep*. 2021;11(1):6724. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86096-3>
- Ramos MOS. Radônio-222 e a Ocorrência de Câncer de Pulmão em Municípios da Região Metropolitana de Recife com Afloramentos de Fosforito Uranífero [thesis]. -Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2020.
- Petroni R, Lima SC. Os perigos associados a concentração de radônio (222Rn) em ambientes climatizados. Conforlab Engenharia Ambiental. Available from: <https://conforlab.com.br>
- Huntington-Moskos L, Rayens MK, Wiggins A, Hahn EJ. Radon, Secondhand Smoke, and Children in the Home: Creating a Teachable Moment for Lung Cancer Prevention. *Public Health Nurs*. 2016;33(6):529-538. <https://doi.org/10.1111/phn.12283>

28. Neri A, McNaughton C, Momin B, Puckett M, Galloway MS. Measuring public knowledge, attitudes, and behaviors related to radon to inform cancer control activities and practices. *Indoor Air*. 2018;28(4):604-610. <https://doi.org/10.1111/ina.12468>
29. Riudavets M, Garcia de Herreros M, Besse B, Mezquita L. Radon and Lung Cancer: Current Trends and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13):3142. <https://doi.org/10.3390/cancers14133142>
30. Kang JK, Seo S, Jin YW. Health Effects of Radon Exposure. *Yonsei Med J*. 2019;60(7):597-603. <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.7.597>
31. Ruano-Ravina A, Varela Lema L, García Talavera M, García Gómez M, González Muñoz S, Santiago-Pérez MI, et al. Lung cancer mortality attributable to residential radon exposure in Spain and its regions. *Environ Res*. 2021;199:111372. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111372>
32. Thandra KC, Barsouk A, Saginaka K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2021;25(1):45-52. <https://doi.org/10.5114/wo.2021.103829>
33. Reddy A, Conde C, Peterson C, Nugent K. Residential radon exposure and cancer. *Oncol Rev*. 2022;16(1):558. <https://doi.org/10.4081/oncol.2022.558>
34. Cheng ES, Egger S, Hughes S, Weber M, Steinberg J, Rahman B, et al. Systematic review and meta-analysis of residential radon and lung cancer in never-smokers. *Eur Respir Rev*. 2021;30(159):200230. <https://doi.org/10.1183/16000617.0230-2020>
35. Robertson A, Allen J, Laney R, Curnow A. The cellular and molecular carcinogenic effects of radon exposure: a review. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):14024-14063. <https://doi.org/10.3390/ijms140714024>
36. Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, Castro-Bernárdez M, Abal-Arca J, Tojo-Castro M. Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(6):951-958. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0146-T>
37. Rodríguez-Martínez Á, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Provencio M, Parente-Lamelas I, Vidal-García I, et al. Residential Radon and Small Cell Lung Cancer. Final Results of the Small Cell Study. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(7):542-546. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.01.027>
38. Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, et al. Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology*. 2005;16(2):137-145. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000152522.80261.e3>
39. Zhang ZL, Sun J, Dong JY, Tian HL, Xue L, Qin LQ, et al. Residential radon and lung cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(6):2459-2465. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.6.2459>
40. Darby S, Hill D, Deo H, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, et al. Residential radon and lung cancer—detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14,208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe [published correction appears in *Scand J Work Environ Health*. 2007 Feb;33(1):80]. *Scand J Work Environ Health*. 2006;32 Suppl 1:1-83.
41. Leuraud K, Schnelzer M, Tomasek L, Hunter N, Timarche M, Grosche B, et al. Radon, smoking and lung cancer risk: results of a joint analysis of three European case-control studies among uranium miners. *Radiat Res*. 2011;176(3):375-387. <https://doi.org/10.1667/RR2377.1>
42. Dubin S, Griffin D. Lung Cancer in Non-Smokers. *Mo Med*. 2020;117(4):375-379.
43. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005;330(7485):223. <https://doi.org/10.1136/bmj.38308.477650.63>
44. Lorenzo-González M, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Kelsey KT, Provencio M, Parente-Lamelas I, et al. Lung cancer risk and residential radon exposure: A pooling of case-control studies in northwestern Spain. *Environ Res*. 2020;189:109968. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109968>
45. Su C, Pan M, Liu N, Zhang Y, Kan H, Zhao Z, et al. Lung cancer as adverse health effect by indoor radon exposure in China from 2000 to 2020: A systematic review and meta-analysis. *Indoor Air*. 2022;32(11):e13154. <https://doi.org/10.1111/ina.13154>
46. Li C, Wang C, Yu J, Fan Y, Liu D, Zhou W, et al. Residential Radon and Histological Types of Lung Cancer: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(4):1457. <https://doi.org/10.3390/ijerph17041457>
47. Mema SC, Baytalan G. Radon and lung cancer risk. *CMAJ*. 2023;195(24):E850. <https://doi.org/10.1503/cmaj.230110>
48. MitigAir [homepage on the Internet]. Ottawa: Health Canada; 2021 [cited 2023 Jul 1]. Radon - what you need to know. Available from: <https://www.mitigair.com/?gclid=Cj0KCQjwkv>
- 96BhDHARIsAEKO4xaCBSksmnEahL8pga2yXcqu_cregLx_KBAm4FoBdk2IFSSCqPbQF84aAI8dEALw_wcB
49. Khan SM, Pearson DD, Rönnqvist T, Nielsen ME, Taron JM, Goodarzi AA. Rising Canadian and falling Swedish radon gas exposure as a consequence of 20th to 21st century residential build practices. *Sci Rep*. 2021;11(1):17551. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96928-x>
50. Government of Canada [homepage on the Internet]. Ottawa: Health Canada; c2019 [cited 2023 Jul 1]. Radon: Is it in your home? Information for health professionals. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/radiation/radon-is-it-in-your-home-information-health-professionals.html>
51. Messier KP, Serre ML. Lung and stomach cancer associations with groundwater radon in North Carolina, USA. *Int J Epidemiol*. 2017;46(2):676-685. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw128>
52. Kurkela O, Nevalainen J, Pääs SM, Kojo K, Holmgren O, Auvinen A. Lung cancer incidence attributable to residential radon exposure in Finland. *Radiat Environ Biophys*. 2023;62(1):35-49. <https://doi.org/10.1007/s00411-022-01004-1>
53. Hadkhale K, Atosuo J, Putus T. Groundwater radon exposure and risk of lung cancer: A population-based study in Finland. *Front Oncol*. 2022;12:935687. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.935687>
54. Somsunon K, Prapamontol T, Pothirat C, Liwsrisakun C, Pongnikorn D, Fongmoon D, et al. Estimation of lung cancer deaths attributable to indoor radon exposure in upper northern Thailand. *Sci Rep*. 2022;12(1):5169. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09122-y>
55. Ponciano-Rodríguez G, Gaso MI, Armienta MA, Trueta C, Morales I, Alfaro R, et al. Indoor radon exposure and excess of lung cancer mortality: the case of Mexico—an ecological study. *Environ Geochem Health*. 2021;43(1):221-234. <https://doi.org/10.1007/s10653-020-00662-8>
56. Torres-Durán M, Casal-Mouriño A, Ruano-Ravina A, Provencio M, Parente-Lamelas I, Hernández-Hernández J, et al. Residential radon and lung cancer characteristics at diagnosis. *Int J Radiat Biol*. 2021;97(7):997-1002. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1913527>
57. Maggiore G, DE Filippis G, Totaro T, Tamborino B, Idolo A, Serio F, et al. Evaluation of radon exposure risk and lung cancer incidence/mortality in South-eastern Italy. *J Prev Med Hyg*. 2020;61(1):E31-E38.
58. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2022 [updated 2022 Jul 18; cited 2023 Feb 1]. Câncer de Pulmão. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao>
59. Huang J, Deng Y, Tin MS, Lok V, Ngai CH, Zhang L, et al. Distribution, Risk Factors, and Temporal Trends for Lung Cancer Incidence and Mortality: A Global Analysis. *Chest*. 2022;161(4):1101-1111. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.655>
60. Lorenzo-González M, Torres-Durán M, Barbosa-Lorenzo R, Provencio-Pulla M, Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A. Radon exposure: a major cause of lung cancer. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(9):839-850. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1645599>
61. Field RW. Radon: A Leading Environmental Cause of Lung Cancer. *Am Fam Physician*. 2018;98(5):280-282.
62. Ruano-Ravina A, Fernández-Villar A, Barros-Dios JM. Residential Radon and Risk of Lung Cancer in Never-Smokers. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(9):475-476. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.01.004>
63. Gaskin J, Coyle D, Whyte J, Krewski D. Global Estimate of Lung Cancer Mortality Attributable to Residential Radon. *Environ Health Perspect*. 2018;126(5):057009. <https://doi.org/10.1289/EHP2503>
64. U.S. Environmental Protection Agency (EPA) [homepage on the Internet]. Washington, DC: EPA; A Citizen's Guide to Radon: the Guide TO Protecting Yourself and Your Family from Radon; 2016. Available from: https://www.epa.gov/sites/default/files/2016-12/documents/2016_a_citizens_guide_to_radon.pdf
65. Khan SM, Gomes J, Krewski DR. Radon interventions around the globe: A systematic review. *Heliyon*. 2019;5(5):e01737. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01737>
66. Radonleaders.org [homepage on the Internet]; c2022 [updated 2022 Jan; cited 2023 Feb 1]. The National Radon Action Plan 2021-2025. Available from: <http://www.radonleaders.org/sites/default/files/2022-01/NRAP-2021-2025-Action-Plan-508.pdf>
67. Instituto para la Salud Geomaterial [homepage on the Internet]. Madrid: Instituto para la Salud Geomaterial; c2022 [cited 2023 Feb 1]. Nueva ley de protección frente al radón. Disponible em: <https://www.saludgeoambiental.org/nueva-ley-de-proteccion-frente-al-rado>
68. Stanifer SR, Rayens MK, Wiggins A, Hahn EJ. Social Determinants of Health, Environmental Exposures and Home Radon Testing. *West J Nurs Res*. 2022;44(7):636-642. <https://doi.org/10.1177/01939459211009561>



COVID-19: fatores clínicos associados à capacidade funcional de pacientes hospitalizados na admissão e na alta

Raiany Franca Guimarães¹, Marcela Cangussu Barbalho-Moulim¹,
Veronica Lourenço Wittmer¹, Lais Mello Serafim¹, Elizângela Kuster¹,
Jenaine Rosa Godinho Emiliano², Juliana Baroni Cordeiro²,
Michele Coutinho Maia da Silva², Rozy Tozetti Lima²,
Juliana Zangirolami-Raimundo³, Rodrigo Daminello Raimundo³,
Luiz Carlos Abreu¹, Flavia Marini Paro¹

AO EDITOR,

No início da pandemia de COVID-19, salvar vidas era o objetivo mais urgente. No entanto, alguns meses depois, os serviços de saúde começaram a enfrentar outro enorme desafio, a chamada COVID-19 longa, que pode induzir incapacidades de longo prazo ou mesmo permanentes e pode ter impacto nos anos de vida ajustados por incapacidade e nos anos de vida ajustados por qualidade de vida.⁽¹⁾

Entre os pacientes com COVID-19 que necessitam de hospitalização, o tempo de internação e a necessidade de UTI são amplamente variáveis. Alguns indivíduos podem necessitar de um longo período de internação na UTI e, consequentemente, correm maior risco de desenvolver síndrome pós-terapia intensiva.⁽²⁾

Além da perda funcional decorrente da hospitalização, os mecanismos da COVID-19 incluem manifestações pulmonares e extrapulmonares, afetando os sistemas neurológico, cardiovascular, renal e musculoesquelético, entre outros,⁽³⁾ e tais disfunções podem interferir diretamente na capacidade funcional.

Embora alguns estudos abordando a evolução de pacientes hospitalizados com COVID-19 tenham sido publicados,⁽¹⁻⁴⁾ ainda existem lacunas no conhecimento sobre os fatores associados ao comprometimento da capacidade funcional desses pacientes durante a hospitalização.

O presente estudo teve como objetivo descrever a capacidade funcional de pacientes internados por COVID-19 e sua correlação com outras variáveis clínicas. Este foi um estudo longitudinal analítico envolvendo todos os pacientes adultos com COVID-19 internados no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes entre julho e dezembro de 2020. O Comitê de Ética em Pesquisa do hospital aprovou este projeto (CAAE: 33373820,6,0000,5071; aprovação: #4227571).

Dados demográficos, clínicos e funcionais (capacidade de sentar na cama, ficar em pé e andar) foram coletados desde o dia da admissão hospitalar até o dia da alta.

A análise estatística foi realizada com o pacote de software IBM SPSS Statistics, versão 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). As variáveis categóricas

foram relatadas em suas frequências absolutas e relativas, e as variáveis numéricas contínuas em médias e desvios-padrão. As correlações foram avaliadas pelo coeficiente de correlação de Spearman, adotando-se o nível de significância de 5%.

A amostra foi composta por 60 pacientes, com média de idade de $63,0 \pm 15,7$ anos. O tempo médio de internação hospitalar foi de $19,3 \pm 20,5$ dias. Durante o período hospitalar, 41 pacientes (68,3%) necessitaram de suplementação de oxigênio; entretanto, apenas 2 (3,3%) continuaram necessitando-o na alta. Ventilação não invasiva foi utilizada em 12 pacientes (20%), assim como ventilação mecânica invasiva, em 7 pacientes (11,7%) durante um período médio de $17,3 \pm 11,5$ dias. Quase metade dos pacientes necessitou de internação em UTI (tempo médio de permanência na UTI = $6,2 \pm 13,2$ dias), sendo que 7 deles (25%) necessitaram de ventilação mecânica.

Em relação à capacidade funcional, 41 pacientes (68,3%) conseguiam sentar no leito na admissão, e esse percentual aumentou para 85% na alta. A capacidade de levantar-se foi observada em 60,0% dos pacientes na admissão e aumentou para 81,7% na alta. No dia da admissão, 61,7% dos pacientes conseguiam deambular e esse percentual aumentou para 76,7% na alta.

No dia da admissão, foi encontrada uma correlação negativa moderada entre SpO_2 e incapacidade de caminhar. Isso significa que quanto menor a saturação, maior a incapacidade de caminhar. As demais variáveis clínicas não apresentaram correlações significativas com a capacidade de deambular na admissão (Tabela 1). Também encontramos uma correlação negativa moderada entre a SpO_2 e a incapacidade de caminhar no dia da alta (Tabela 1).

O número de dias na UTI apresentou uma correlação positiva moderada com a incapacidade de sentar e uma correlação positiva fraca com a incapacidade de levantar na alta (Tabela 1).

Nossos resultados mostraram que pacientes com SpO_2 mais baixa apresentaram mais dificuldades para deambular tanto na admissão quanto na alta. A hipoxemia parece ter um efeito negativo no desempenho funcional em pacientes com COVID-19, mesmo após a resolução da

1. Departamento de Educação Integrada em Saúde, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo – UFES – Vitória (ES) Brasil.

2. Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes – HUCAM – Vitória (ES) Brasil.

3. Laboratório de Delineamento de Estudos e Escrita Científica, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP) Brasil.

Tabela 1. Correlações entre variáveis clínicas e capacidade funcional de pacientes com COVID-19 na admissão e na alta hospitalar (N = 60).

Variável	Incapacidade de sentar				Incapacidade de levantar-se				Incapacidade de andar			
	Admissão		Alta		Admissão		Alta		Admissão		Alta	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Spo ₂ , Ad	-0.128	0.377	-0.072	0.593	-0.212	0.14	-0.158	0.235	-0.3	0.034*	-0.122	0.36
Spo ₂ , Al	-	-	-0.2	0.164	-	-	-0.259	0.07	-	-	-0.369	0.008*
Pao ₂ , Ad	0.136	0.392	0.204	0.195	0.075	0.636	-0.193	0.22	-0.29	0.856	-0.207	0.188
Hb, Ad	-0.207	0.113	-0.25	0.852	-0.082	0.535	-0.42	0.751	-0.12	0.36	-0.014	0.918
Hct, Ad	-0.192	0.145	-0.046	0.727	-0.58	0.662	-0.054	0.686	-0.09	0.485	-0.02	0.881
TI, dias	-	-	0.149	0.256	-	-	0.128	0.329	-	-	0.89	0.497
VMI dias	-	-	0.207	0.694	-	-	0.207	0.694	-	-	0.207	0.694
UTI, dias s	-	-	0.366	0.004*	-	-	0.286	0.028*	-	-	0.238	0.07

Ad: dia de admissão; Al: dia da alta; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; TI: tempo de internação; VMI: ventilação mecânica invasiva; e UTI: tempo de permanência na UTI. *p < 0,05 (coeficiente de correlação de Spearman).

doença. Um estudo que avaliou pacientes com COVID-19 após a alta relatou pior desempenho no teste de caminhada de seis minutos e comprometimento da DL_{co} em todos os pacientes hipoxêmicos, sugerindo que esse comprometimento seria associado a fenômenos vasculares e de parênquima pulmonar decorrentes da COVID-19.⁽⁴⁾ Baixa Spo₂ reduz o fornecimento de oxigênio aos tecidos devido à menor saturação de oxi-hemoglobina. Além disso, a atividade muscular aumenta a extração periférica de oxigênio, reduz a oxigenação muscular e aumenta a necessidade de fornecimento de oxigênio para manter a atividade,⁽⁵⁾ o que não é possível em pacientes que apresentam capacidade de difusão comprometida.

Nosso estudo também mostrou que maior tempo de permanência na UTI influenciou negativamente a capacidade de sentar e ficar em pé no dia da alta. Da mesma forma, o declínio da capacidade funcional foi observado em quase todos os pacientes hospitalizados com COVID-19 que receberam alta da UTI em um estudo que utilizou o índice de Barthel para medir o nível de dependência funcional nos pacientes.⁽⁶⁾

Embora os benefícios da mobilização precoce sejam bem conhecidos, ela foi recomendada apenas em situações específicas para pacientes hospitalizados no início da pandemia, porque a COVID-19 era pouco conhecida e para reduzir o risco de disseminação da doença.⁽⁷⁾ Atualmente, devido ao crescimento do conhecimento sobre a doença, a mobilização precoce e a reabilitação têm sido cada vez mais recomendadas para esses pacientes.^(2,8-10) Os resultados encontrados no presente estudo contribuem para reforçar isso.

Concluindo, identificou-se alta prevalência de limitações na capacidade funcional na admissão hospitalar e na alta de pacientes com COVID-19. Além disso, a capacidade funcional correlacionou-se

negativamente com a Spo₂ e o tempo de internação na UTI. Esses achados podem contribuir para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de prevenção e reabilitação precoce para pacientes com COVID-19 durante a hospitalização.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes a autorização de acesso aos dados e aos fisioterapeutas a colaboração.

FINANCIAMENTO

Raiany Franca Guimarães recebeu bolsa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; código de financiamento 001) durante sua participação neste projeto.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MCBM, VLW, FMP, RFG, JRGB, MCMS, JBC, RTL, LMS e EK: concepção e desenho do projeto. MCBM, VLWP, JRGB, MCMS, JBC, RTL, RFG, LMS, EK e FMP: planejamento da coleta de dados. MCBM, FMP e VLW: coordenação da coleta de dados. JRGB, MCMS, JBC, RTL, MCBM, LMS, EK e RFG: coleta de dados. LMS, EK, RFG, JZR, RDR e LCA: tabulação e revisão de dados. JZR, RDR, LCA, FMP e MCBM: análise e interpretação dos dados. JZR, RDR e LCA: análise de dados; RFG e FMP: redação do manuscrito; MCBM, VLWP, LMS, EK, RFG, JZR, RDR, LCA, JRGB, MCMS, JBC, RTL e FMP: apoio, revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Briggs A, Vassall A. Count the cost of disability caused by COVID-19. *Nature*. 2021;593(7860):502-505. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01392-2>
2. Jaffri A, Jaffri UA. Post-Intensive care syndrome and COVID-19: crisis after a crisis? *Heart Lung*. 2020;49(6):883-884. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.06.006>
3. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*.

- 2020;26(7):1017-1032. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
4. Wong AW, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E, Vazquez-Lopez S, Milne KM, Ryerson CJ, et al. Predictors of reduced 6-minute walk distance after COVID-19: a cohort study in Mexico. *Pulmonology*. 2021;27(6):563-565. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.03.004>
 5. Bhambhani YN. Muscle oxygenation trends during dynamic exercise measured by near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol*. 2004;29(4):504-523. <https://doi.org/10.1139/h04-033>
 6. Domínguez Fleitas V, Peña García M, De la Fuente Escudero C, García Pérez F. Functional evolution and mood of patients after admission for COVID-19 to intensive care unit [Article in Spanish]. *Rehabilitacion (Madr)*. 2022;56(3):182-187. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2021.09.002>
 7. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, Boden I, Gosselink R, Granger CL, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: Recommendations to guide clinical practice, *J Physiother*. 2020;66(2):73-82. <https://doi.org/10.1016%2Fj.jphys.2020.03.011>
 8. Wittmer VL, Paro FM, Duarte H, Capellini VK, Barbalho-Moulim MC. Early mobilization and physical exercise in patients with COVID-19: a narrative literature review. *Complementary Ther Clin Pract*. 2021;43:101364. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101364>
 9. Eggmann S, Kindler A, Perren A, Ott N, Johannes F, Vollenweider R, et al. Early Physical Therapist Interventions for Patients With COVID-19 in the Acute Care Hospital: A Case Report Series. *Phys Ther*. 2021;101(1):pzaa194. <http://doi.org/10.1093/ptj/pzaa194>
 10. Dias LMS, Guimaraes FS, Leite CF, Paro FM, Annoni R, Oliveira ACO, et al. Physiotherapy practice for hospitalized patients with COVID-19. *J Bras Pneumol*. 2022;48(4):e20220121. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220121>



Fístula nefrobrônquica: desafio diagnóstico em paciente com doença relacionada à IgG4

Glauco Cabral Marinho Plens¹, Guilherme das Posses Bridi¹,
Ellen Caroline Toledo do Nascimento², Rodrigo Caruso Chate³,
Bruno Guedes Baldi¹, Fábio Eiji Arimura¹, Ronaldo Adib Kairalla^{1,3}

AO EDITOR,

A doença relacionada à IgG4 é uma condição imunomediada caracterizada pela infiltração de vários órgãos, incluindo pulmões, pâncreas, vias biliares, rins, tireoide e sistema nervoso central. Uma das principais características da doença é a abundância de IgG4 nos tecidos afetados, que inicialmente apresentam uma fase inflamatória e evoluem para posterior fibrose local.⁽¹⁾ Envolvimento torácico e sintomas significativos podem ocorrer em 10% dos casos, sem sinais e sintomas específicos. Várias alterações podem ser encontradas na TC de tórax, tais como nódulos, opacidades em vidro fosco e infiltrado peribroncovascular.⁽²⁾

Os rins podem ser afetados em até 20% dos casos, sendo a nefrite túbulo-intersticial a manifestação mais comum.⁽³⁾ As fístulas nefrobrônquicas são complicações raras da

doença renal, ocorrendo principalmente em associação com abscessos perinéreos após episódios infecciosos.⁽⁴⁾ Descrevemos um caso de fístula nefrobrônquica em paciente com doença relacionada à IgG4. A paciente forneceu consentimento livre e esclarecido.

Mulher, 51 anos, com queixas de dor torácica à direita e hemoptise há 1 ano. A TC de tórax revelou fístula nefrobrônquica na transição toracoabdominal com cálculos migrados no lobo inferior direito, associada a defeito de descontinuidade de 2,3 cm no diafragma direito e rim direito atrófico, além de espessamento urotelial difuso do ureter (Figuras 1A-1C). Durante a investigação, a biópsia transbrônquica mostrou reação inflamatória linfoplasmocitária com predomínio de IgG4. Após discussão multidisciplinar, foram realizadas segmentectomia pulmonar, nefrectomia direita e hepatectomia parcial para confirmar o diagnóstico e tratar os sintomas. A excisão local

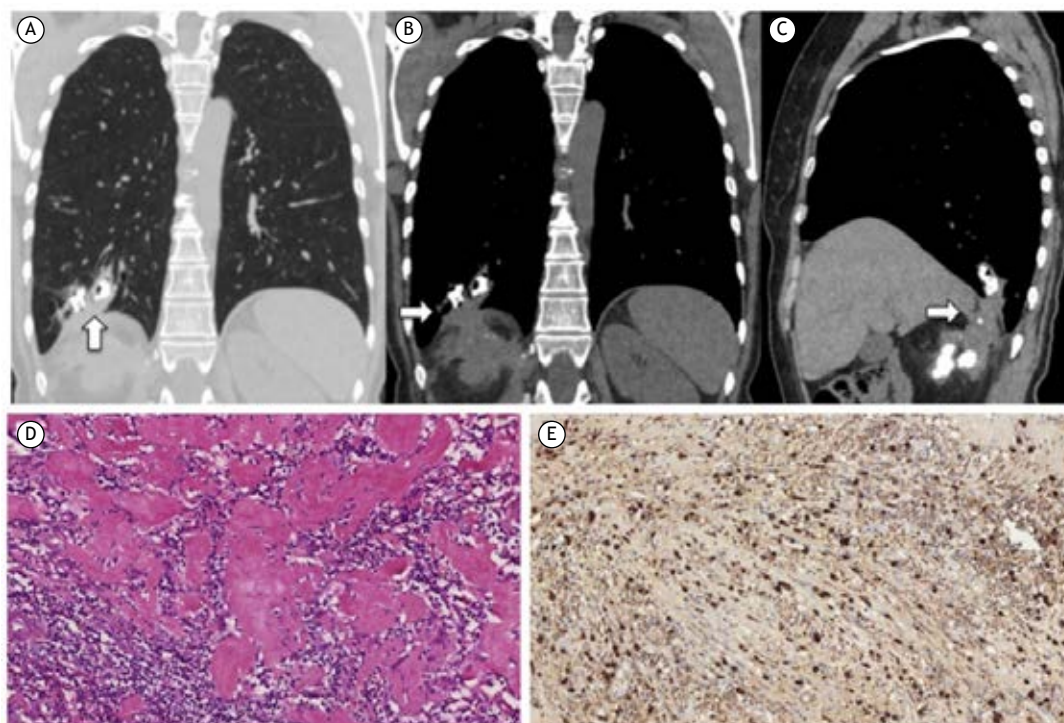


Figura 1. Em A, imagem de TC mostrando cálculos migrados no lobo inferior direito (seta). Em B e C, imagens de reconstrução coronal e sagital de TC mostrando descontinuidade diafragmática e uma fístula nefrobrônquica com nefrolitíase proveniente do rim direito (setas). Imagens histopatológicas mostrando a fístula nefrobrônquica (H&E) com intensa área de fibrose (em D) e células positivas para IgG4 (em E).

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Divisão de Radiologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
4. Núcleo de Tórax, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.

da fístula revelou intensa infiltração linfoplasmocitária, fibrose e proliferação vascular, presentes também no parênquima renal. A imunocoloração específica para IgG4 mostrou a presença de > 100 células positivas por campo de grande aumento (Figuras 1D e 1E). Constatou-se nefrolitíase no trajeto fistuloso, sem sinais de nefropatia obstrutiva. Os autoanticorpos foram negativos, os níveis séricos de IgG estavam normais, e a PET-TC excluiu sinais de atividade sistêmica.

A fístula nefrobrônquica resulta de uma inflamação renal que avança até o sistema respiratório, sendo a maioria dos casos relatados principalmente por causa de pielonefrite.⁽⁴⁻⁶⁾ Relatamos o primeiro caso de fístula nefrobrônquica com cálculos em paciente com resultados histopatológicos sugestivos de doença relacionada à IgG4. A fisiopatologia é incerta, e acreditamos que a inflamação local mediada por IgG4 possa levar ao desenvolvimento de fístulas posteriores em órgãos adjacentes tais como o diafragma e os rins, embora não

existam outras manifestações sistêmicas relacionadas à doença.⁽⁷⁾ Após o tratamento cirúrgico da paciente, os sintomas melhoraram, sem sinais de atividade da doença durante o acompanhamento. Nenhum tratamento adicional foi necessário.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

GCMP, GPB e ECTN: obtenção, análise e interpretação dos dados; redação e revisão do manuscrito. RCC, BGB e FEA: delineamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão do manuscrito. RAK: delineamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ*. 2020;369:m1067. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1067>
2. Muller R, Ebbo M, Habert P, Daniel L, Briantais A, Chanez P, et al. Thoracic manifestations of IgG4-related disease. *Respirology*. 2023;28(2):120-131. <https://doi.org/10.1111/resp.14422>
3. Boffa JJ, Esteve E, Buob D. Renal involvement in IgG4-related disease. *Presse Med*. 2020;49(1):104017. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2020.104017>
4. Tamburrini S, Fiorini V, Lugarà M, Napodano G, Del Biondo D, Squame F, et al. Nephrobronchial fistula a case report and review of the literature [published correction appears in *Radiol Case Rep*. 2023 Feb 24;18(5):2056]. *Radiol Case Rep*. 2021;16(11):3470-3477. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.08.025>
5. Rubin SA, Morettin LB. Nephrobronchial fistula: an uncommon manifestation of inflammatory renal disease. *J Urol*. 1982;127(1):103-105. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)53628-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)53628-9)
6. Lee HP. Nephrobronchial fistula with reports of two cases. *J Urol*. 1939;41:117.
7. Kawano M, Saeki T, Nakashima H. IgG4-related kidney disease and retroperitoneal fibrosis: An update. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):231-239. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1554321>



Manejo e prognóstico de derrames pleurais malignos tratados por meio de cateteres pleurais de longa permanência

M Martins¹, M Serino¹, F Viana-Machado¹, H Novais-Bastos^{1,2}

AO EDITOR,

O derrame pleural maligno (DPM) afeta 15% dos pacientes oncológicos, e a incidência de DPM provavelmente aumentará à medida que a incidência global de câncer aumenta e a sobrevida global melhora.^(1,2) A maioria dos pacientes com DPM é sintomática, e o sintoma mais comum é a dispneia. Como o DPM representa doença avançada ou metastática, a sobrevida geralmente é baixa: a mediana varia de 3 a 12 meses, dependendo dos fatores subjacentes do paciente e dos fatores relacionados ao tumor.⁽¹⁾ Foi recentemente relatada uma sobrevida global de 3 meses em pacientes com DPM, independentemente da expansibilidade pulmonar.⁽³⁾ Os cateteres pleurais de longa permanência (CPLP) são a principal modalidade de tratamento em pacientes com DPM que apresentam encarceramento pulmonar e recorrência sintomática. Múltiplos estudos demonstram que os CPLP são eficazes para paliar os sintomas.⁽⁴⁾

Realizamos uma análise retrospectiva de uma coorte de pacientes adultos com DPM tratados por meio de CPLP entre agosto de 2014 e agosto de 2022 em um hospital universitário. O objetivo principal da análise foi validar o escore PROMISE em pacientes com DPM submetidos a drenagem por meio de CPLP. O escore PROMISE foi elaborado e validado por Psallidas et al.⁽⁵⁾ e é o primeiro escore prognóstico para DPM a empregar marcadores biológicos e parâmetros clínicos em conjunto para estimar a mortalidade em 3 meses. Foi atribuída aos pacientes uma taxa de mortalidade em 3 meses baseada no escore PROMISE, calculado no momento da colocação dos CPLP. Os pacientes foram divididos em quatro grupos: grupo 1 (escore PROMISE = 0-20): taxa de mortalidade < 25%; grupo 2 (escore PROMISE = 21-27): taxa de mortalidade = 25-50%; grupo 3 (escore PROMISE = 28-35): taxa de mortalidade = 50-75%; grupo 4 (escore PROMISE > 35): taxa de mortalidade > 75%. O escore PROMISE inclui parâmetros como quimioterapia prévia, radioterapia prévia, hemoglobina, contagem sérica de leucócitos, proteína C reativa, *performance status* (estado de desempenho) na escala do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), tipo de câncer e inibidor tecidual da metaloproteínase da matriz 1 (um biomarcador proteico opcional, usado para calcular o escore PROMISE biológico).

As curvas de sobrevida foram geradas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de *log-rank*. O teste t para amostras independentes foi usado para avaliar diferenças entre variáveis contínuas com distribuição normal, e testes U de Mann-Whitney foram usados para avaliar diferenças entre variáveis contínuas com distribuição assimétrica. Os dados a respeito dos

pacientes foram totalmente anonimizados, e o protocolo do estudo respeitou os princípios éticos da Declaração de Helsinque. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Hospitalar Universitário de São João, na cidade do Porto, em Portugal.

Dos 45 pacientes incluídos na presente análise, 68,9% eram do sexo masculino (n = 31). A mediana da idade foi de 68 anos (IIQ: 60,5-74,5), e a maioria (55,5%) dos pacientes era fumante ou ex-fumante (n = 25). Os DPM estavam localizados principalmente no lado direito (em 53,3% dos pacientes; n = 24), e as etiologias mais comuns foram adenocarcinoma pulmonar (em 48,9% dos pacientes; n = 22), câncer de mama (em 11,1%; n = 5) e adenocarcinoma pancreático (em 8,9%; n = 4). As indicações para colocação de CPLP incluíram encarceramento pulmonar (em 44,4% dos pacientes; n = 20) e falha da pleurodese com suspensão de talco em solução salina (em 31,1%; n = 14). A maioria (73,3%) dos pacientes estava hospitalizada no momento da colocação dos CPLP (n = 33). A toracocentese fora realizada numa mediana de 59 dias antes da colocação dos CPLP (IIQ: 35,0-109,0), e houve complicações imediatas decorrentes do procedimento (enfisema subcutâneo e hemotórax) em dois casos. Houve infecção pleural em 22,2% dos pacientes (n = 10). Destes, 40% (n = 4) foram identificados até uma semana depois da colocação dos CPLP. A quimioterapia não se correlacionou com um maior risco de complicações (p = 0,177), isto é, de infecção pleural. Em conformidade com um protocolo estabelecido em agosto de 2016, substituímos os cateteres Tenckhoff por cateteres Rocket® (*Rocket Medical plc.*, Watford, Reino Unido), e a frequência de complicações decorrentes dos CPLP diminuiu. Os CPLP foram retirados precocemente em 24,4% dos pacientes (n = 11), em virtude de infecção pleural (em 36,4%; n = 4), pleurodese espontânea (em 36,4%; n = 4) ou acidentalmente (em 27,3%; n = 3).

O escore LENT (do inglês *lactate dehydrogenase, ECOG performance status, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and tumor type*, isto é, desidrogenase láctica no líquido pleural, estado de desempenho na escala do ECOG, relação neutrófilos/linfócitos e tipo de tumor) é, segundo se relata, uma ferramenta acessível e fácil de usar para prever de modo bastante preciso a sobrevida de pacientes com DPM. O escore LENT pode ser útil para paliar os sintomas de doenças malignas avançadas, por meio da modificação das estratégias de tratamento.⁽⁶⁾ Segundo Psallidas et al.,⁽⁵⁾ o escore PROMISE é o primeiro modelo prognóstico validado prospectivamente para DPM a empregar parâmetros biológicos e clínicos em conjunto para estimar com precisão a mortalidade em 3

1. Departamento de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.
2. Instituto de Investigação e Inovação em Saúde – i3S – Universidade do Porto, Porto, Portugal.

meses. É um escore prognóstico robusto e clinicamente relevante que pode ser aplicado imediatamente, fornecer informações importantes a respeito do prognóstico dos pacientes e orientar a seleção de estratégias apropriadas de manejo. Em um estudo recente no qual foram comparados os escores LENT e PROMISE, este último foi considerado mais preciso para prever a sobrevida.⁽⁷⁾

Aproximadamente 30% dos 45 pacientes incluídos na presente análise (n = 13) estavam recebendo cuidados paliativos no momento da colocação dos CPLP. Dezesesseis pacientes foram posteriormente encaminhados para alívio dos sintomas. A mediana do tempo de espera até a primeira consulta de cuidados paliativos foi de 53,5 dias (IIQ: 17,5-108,0). Os pacientes foram divididos em quatro grupos com base no escore PROMISE (não incluindo o inibidor tecidual da metaloproteínase da matriz 1): grupo 1 (n = 21); grupo 2 (n = 18); grupo 3 (n = 6); grupo 4 (n = 0). Metade (51,1%) dos pacientes apresentou estado de desempenho > 2 na escala do ECOG (n = 23). A mediana da sobrevida foi de 63,0 dias (IIQ: 22,25-190,5), com diferença significativa entre os grupos (p < 0,001): 87,5 dias (IIQ: 20,5-184,5) no grupo 1; 76 dias (IIQ: 30,5-268,0) no grupo 2; 22,5 dias (IIQ: 3,5-40,5) no grupo 3 (Figura 1). Não

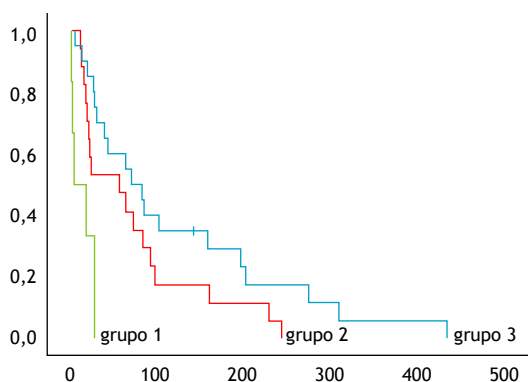


Figura 1. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier baseadas no escore PROMISE em indivíduos com derrame pleural maligno (DPM) com necessidade de colocação de cateter pleural de longa permanência (p < 0,001). OBSERVAÇÃO: grupo 1: pacientes com DPM e escore PROMISE = 0-20; grupo 2: pacientes com DPM e escore PROMISE = 21-27; grupo 3: pacientes com DPM e escore PROMISE = 28-35.

houve diferença significativa entre os grupos quanto à frequência de infecção pleural (p = 0,171).

Embora possam ser uma opção adequada de tratamento de primeira linha em pacientes com DPM, os CPLP não estão isentos de efeitos adversos como infecção pleural, que, em nossa população, não se correlacionou com quimioterapia prévia. O escore PROMISE foi considerado uma ferramenta valiosa para prever a mortalidade em 3 meses em pacientes com DPM tratados por meio de CPLP. O escore PROMISE permite que os clínicos reavaliem o prognóstico nesse subconjunto de pacientes e pode ter implicações clínicas quanto à possibilidade de prosseguir ou não com a colocação de CPLP, mesmo em pacientes com DPM sem encarceramento pulmonar. Além disso, é importante reconhecer que a colocação de CPLP é uma opção de tratamento que deve ser cuidadosamente discutida em pacientes frágeis. A aplicação do escore PROMISE antes da colocação de CPLP pode identificar aqueles que têm maior probabilidade de se beneficiar de medidas de suporte apenas, em vez de opções de tratamento definitivo como a colocação de CPLP, que não é uma estratégia terapêutica isenta de riscos. Assim, o escore PROMISE é importante para a tomada de decisão a respeito do uso de CPLP nessa população. Não recomendamos a colocação de CPLP em pacientes dos grupos 3 e 4 e recomendamos uma avaliação personalizada em pacientes dos grupos 1 e 2. Algumas das limitações da presente análise são seu caráter retrospectivo e a amostra limitada.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MM: conceituação; metodologia; investigação; curadoria dos dados; software; recursos; análise formal; visualização; redação, revisão e edição do manuscrito. MS e FVM: metodologia; investigação; curadoria dos dados; recursos; análise formal; redação, revisão e edição do manuscrito. HNB: conceituação; metodologia; investigação; curadoria dos dados; software; recursos; análise formal; visualização; redação, revisão e edição do manuscrito; supervisão. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Bedawi EO, Guinde J, Rahman NM, Astoul P. Advances in pleural infection and malignancy. *Eur Respir Rev.* 2021;30(159):200002. <https://doi.org/10.1183/16000617.0002-2020>
2. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, Porcel JM, Janssen J, Froudarakis M, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J.* 2018;52(1):1800349. <https://doi.org/10.1183/13993003.00349-2018>
3. Trovisco R, Freitas C, Serino M, Ferreira P, Martins B, Coelho D, et al. Predictors of lung entrapment in malignant pleural effusion [published online ahead of print, 2022 Sep 27]. *Pulmonology.* 2022;S2531-0437(22)00199-4. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2022.08.001>
4. Kulandaisamy PC, Kulandaisamy S, Kramer D, McGrath C. Malignant Pleural Effusions-A Review of Current Guidelines and Practices. *J Clin Med.* 2021;10(23):5535. <https://doi.org/10.3390/jcm10235535>
5. Psallidas I, Kanellakis NI, Gerry S, Thézéas ML, Charles PD, Samsonova A, et al. Development and validation of response markers to predict survival and pleurodesis success in patients with malignant pleural effusion (PROMISE): a multicohort analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):930-939. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30294-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30294-8)
6. Akram MJ, Khalid U, Ashraf MB, Bakar MA, Butt FM, Khan F. Predicting the survival in patients with malignant pleural effusion undergoing indwelling pleural catheter insertion. *Ann Thorac Med.* 2020;15(4):223-229. https://doi.org/10.4103/atm.ATM_289_20
7. Ermin S, Özdoğan Y, Batur O, Yilmaz U. The role of LENT and PROMISE scores in predicting survival in malignant pleural effusion. *Lung India.* 2022;39(4):325-330. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_633_21



Nem tudo é progressão da doença — captação aumentada de fluordesoxiglicose secundária à paralisia diafragmática

Felipe Marques da Costa¹, Augusto Kreling Medeiros², Marcos Aurélio
Fonseca Magalhães Filho³

Mulher, 46 anos, não fumante, com câncer de pulmão metastático, atualmente em terapia-alvo com lorlatinibe, apresentava histórico de dispneia progressiva há quatro semanas.

O exame físico revelou murmúrio vesicular diminuído no pulmão esquerdo e queda da SpO₂ para 94%. Os testes de função pulmonar mostraram padrão ventilatório restritivo. A FDG-PET/TC demonstrou captação aumentada de FDG no diafragma direito, achado ausente em exames de imagem prévios. Diante dos sinais manifestos de progressão da doença cervical, estabeleceu-se o diagnóstico de compressão do nervo frênico esquerdo, levando a elevação do diafragma esquerdo e subsequente aumento compensatório do trabalho do lado funcional e à captação aumentada de FDG no diafragma direito (Figura 1).

A captação aumentada de FDG é geralmente atribuída a atividade muscular, intervenções cirúrgicas ou condições inflamatórias.⁽¹⁾ No contexto da patologia pulmonar, a captação bilateral de FDG no diafragma é tipicamente secundária à hiperventilação.⁽²⁾ No entanto, a captação unilateral de FDG é predominantemente

indicativa de paralisia diafragmática contralateral. A captação contralateral de FDG é uma resposta fisiológica compensatória que não deve ser erroneamente diagnosticada como maligna, condição notoriamente rara.^(1,3)

APOIO FINANCEIRO

Nenhum.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

FMC, MAFMF e AKM: concepção, planejamento e delineamento do estudo; coleta de dados. FMC e MAFMF: redação dos esboços iniciais e da versão final do manuscrito. FMC, MAFMF e AKM: revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.



Figura 1. Em A, imagem coronal de PET/TC revela hipermetabolismo em uma pequena área da porção anterior direita do diafragma (seta), compatível com esforço mecânico excessivo. Em B, corte coronal de TC reforça essa observação, não mostrando nenhuma evidência de lesão no diafragma, particularmente na seção anterior direita (seta). Em C, PET/TC realizada um mês depois mostra que sinais de progressão neoplásica tornaram-se mais pronunciados no pescoço, principalmente no lado esquerdo. Isso é evidenciado pela captação aumentada nos linfonodos e por uma lesão infiltrativa adjacente à articulação esternoclavicular esquerda e ao músculo escaleno (pontas de setas). Essa é a localização típica da porção cervical do nervo frênico antes de sua descida para o tórax. Em D, corte coronal de TC mostra elevação do diafragma esquerdo, a qual não estava presente em imagens de TC prévias, sugerindo paralisia do nervo frênico esquerdo.

REFERÊNCIAS

1. Joshi P, Lele V. Left is right and right is wrong: Fluorodeoxyglucose uptake in left hemi-diaphragm due to right phrenic nerve palsy. Indian J Nucl Med. 2013;28(1):32-33. 10.4103/0972-3919.116812
2. Cook GJ, Wegner EA, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. Semin Nucl Med. 2004;34(2):122-133. 10.1053/j.semnuclmed.2003.12.003
3. Benamer Y, Ait Sahel O, Nabih Oueriagli S, Doudouh A. Infection of implantable cardiac defibrillator [Article in French]. Rev Prat. 2020;70(3):235.

1. BP Medicina Diagnóstica, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.
2. Serviço de Pneumologia, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.
3. Serviço de Oncologia, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.



Aspergilose angioinvasiva em paciente com leucemia mieloide aguda e infecção por influenza B

Samuel Santos de Freitas¹, Ana Paula Zanardo^{1,2}, Rafael Domingos Grando^{1,2}

Um homem de 32 anos foi hospitalizado em virtude do agravamento dos seguintes sintomas: odinofagia, febre e mal-estar. Os exames laboratoriais confirmaram a presença de leucemia mieloide aguda. O paciente então apresentou insuficiência respiratória hipoxêmica grave causada por infecção por influenza B e rinovírus, com necessidade de ventilação mecânica e oxigenação por membrana extracorpórea. O paciente passou a receber tratamento com ácido transretinoico, hidroxiureia, dexametasona e antibióticos de amplo espectro. A terapia antifúngica foi adicionada em virtude de febre persistente, piora dos achados radiológicos e LBA positivo para galactomanana. Uma semana depois, a radiografia de tórax de controle mostrou sinal do crescente aéreo no interior de consolidações parenquimatosas. A TC de tórax confirmou a presença de lesões escavadas com conteúdo sólido e componente aéreo ao seu redor, caracterizando o sinal do crescente aéreo, que é consistente com aspergilose angioinvasiva em pacientes que estejam recebendo tratamento para neoplasias hematológicas e que estejam na fase de recuperação, em decorrência

do aumento da atividade granulocítica. O diagnóstico diferencial nesse contexto inclui outras doenças fúngicas invasivas, infarto pulmonar, pneumonia necrosante e abscesso pulmonar.

A infecção por *Aspergillus* é uma doença potencialmente fatal em pacientes imunossuprimidos.⁽¹⁾ Além dos testes biológicos, a TC é particularmente útil porque o achado do sinal do halo juntamente com o resultado positivo para galactomanana pode permitir o diagnóstico e tratamento precoces. O sinal do crescente aéreo é um achado que sugere boa resposta terapêutica nesses pacientes.^(2,3)

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

SSF: conceituação; investigação; redação e revisão do manuscrito. APZ e RDG: conceituação; investigação; revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

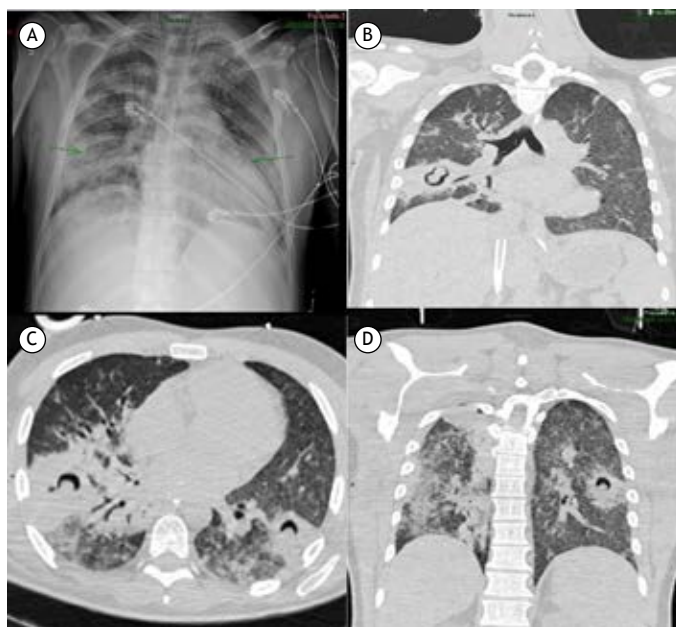


Figura 1. Sinal do crescente aéreo na radiografia de tórax (em A) e na TC de tórax (em B, C e D).

REFERÊNCIAS

1. Sales Mda P. Chapter 5–Aspergillosis: from diagnosis to treatment. J Bras Pneumol. 2009;35(12):1238-1244. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132009001200012>
2. Curtis AM, Smith GJ, Ravin CE. Air crescent sign of invasive aspergillosis. Radiology. 1979;133(1):17-21. <https://doi.org/10.1148/133.1.17>
3. Chong WH, Ibrahim A, Saha BK. The evolution of invasive pulmonary aspergillosis on chest imaging in response to antifungal therapy. BMJ Case Rep. 2021;14(3):e242576. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242576>

1. Hospital Moínhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.



Relação de revisores do volume 49 (1-6) 2023

A

Ada Clarice Gastaldi - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP
Adriana Claudia Lunardi - Universidade da Cidade de São Paulo - São Paulo - SP
Adyleia Aparecida D Dalbo Contrara - Universidade Estadual de Campinas - São Paulo - SP
Alberto Cukier - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Alberto Ruano-Ravina - Universidade pública em Santiago de Compostela, Espanha
Alcindo Cerci Neto - Universidade Estadual de Londrina - Londrina - PR
Aldo Albuquerque Neto - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Alessandro Goncalves Campolina - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Alessandro Wasum Mariani - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Alexandre Kawassaki - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Alexandre Melo Kawassaki - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Alfésio Braga - Universidade Católica de Santos - Santos - SP
Aline Zaparte - Louisiana State University Internal Medicine - New Orleans - United States
Amanda Guimarães - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Rio Grande do Sul - RS
Ana Alice Amaral Ibiapina Parente - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Ana Paula Santos - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Ana Paula Santos - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Anderson Alves de Camargo - Universidade Nove de Julho - São Paulo - SP
Anderson José - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG
Andre Albuquerque - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Arthur Souza Junior - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

B

Bianca Espíndula - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Bogdan Moldoveanu - University of Louisville, Louisville, KY - USA
Bruno Valle Pinheiro - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG

C

Caio Moraes - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Carlos Almeida - Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará - Nova Marabá, Marabá - PA
Carmen Barbas - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Célia Regina Moutinho de Miranda - Instituto Fernandes Figueira - Rio de Janeiro - RJ
Celso Ricardo Fernandes de Carvalho - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Claudia Costa - Universidade Estadual do Rio de Janeiro - Rio Janeiro - RJ
Clemax Sant'Anna - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Concetta Esposito - Hospital Nereu Ramos - Florianópolis - Florianópolis - SC

D

Daniel Amaral - Universidade Nove de Julho - São Paulo - SP
Daniela Blanco - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Danielle Climaco - Hospital Otávio de Freitas - Recife - PE
Danilo Berton - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Dante Escuissato - Universidade Federal do Paraná - Curitiba - PR
Denise Rossato Silva - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Deniz Çelik - Alanya Alaaddin Keykubat University - Turkey
Dicle Kaymaz - Health Sciences University, Ankara, Ataturk - Turkey

E

Eanes Pereira - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE
Edson Marchiori - Universidade Federal Fluminense - Niterói - RJ
Eduardo Enrique Borsini - Hospital Britânico de Buenos Aires, Medicine Respiratory Unit - Buenos Aires - Argentina
Eduardo Vieira Ponte - Faculdade de Medicina de Jundiaí - São Paulo - SP
Eliseu Waldman - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Eloara Vieira Machado Ferreira - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Emílio Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis - SC
Erich Vidal Carvalho - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG
Ernesto Crisafulli - University of Verona - Italy
Eserval Rocha Junior - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Evanirso da Silva Aquino - Hospital Infantil João Paulo II - Belo Horizonte - MG

F

Fabio Arimura - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Fabio Dantas Filho - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS

Fabio Pitta - Universidade Estadual de Londrina - Londrina - PR
Fabrizio Luppi - Respiratory Disease, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy
Felipe von Ranke - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Fernanda Carvalho de Mello - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Fernanda Vendrusculo - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Fernando Didier - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Fernando Queiroga Júnior - Hospital Universitário Oswaldo Cruz - Recife - PE
Flávia Del Castanhel - Universidade Federal de Santa Catarina- Florianópolis - RS
Flávio Arbex - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Forest Arnold - University of Louisville, Louisville, KY
Frederico Leon Arrabal Fernandes - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

G

Giovana Rodrigues Pereira - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Guilherme das Posses Bridi - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Gustavo Chatkin - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre- RS

H

Helaine Jacinta Salvador Mocelin - Universidade Federal do Espírito Santo Centro de Ciências da Saúde - Vitória - ES
Ho Yeh Li - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

I

Irma de Godoy - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Isabela Neves de Almeida - Universidade Federal de Ouro Preto - Ouro Preto - MG
Israel Silva Maia - Hospital Nereu Ramos - Florianópolis - SC

J

James Bradley - Respiratory Medicine at St George's, University of London University of Louisville - Kentucky -USA
Jessica Fonseca - Universidade Estadual de Londrina - Londrina - PR
João Aléssio Juliano Perfeito - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
João Carlos Alchieri - Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Natal - RN
Joao Papa - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - Bauru - SP
José Alberto Neder Serafini - Kingston Health Sciences Centre and Queen's University - Kingston - ON - Canada
José Angelo Rizzo - Universidade Federal de Pernambuco Recife - PE
Jose de Arimateia Araujo Filho - Hospital Sírio-libanesa Radiologia - São Paulo - SP
José Eduardo Delfini Cançado - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - São Paulo - SP
José Leonidas Alves Júnior - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
José Roberto de Brito Jardim - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Jose Roberto Lapa e Silva - Universidade Federal Fluminense - Niterói - RJ
Juan Cascón Hernández - Hospital Universitario Central de Asturias - Oviedo - Espanha
Juan Guardiola - Respiratory Medicine at St George's, University of London University of Louisville - Kentucky -USA
Juliana Brandão Folador Morellato - A.C.Camargo Cancer Center - São Paulo - SP
Juliana Carvalho Ferreira - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

K

Kaifeng Xu - Universidade de Pequim (Peking University) - China
Karen D' Ávila - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Karin Mueller Storrer - Universidade Federal do Paraná - Curitiba - PR
Klaus Irion - Manchester University NHS Foundation Trust - Manchester - Grã-Bretanha
Konstantinos Chandolias - University of Thessaly - Lamia - Greece

L

Leandro Taniguchi - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Leonardo Jönck Staub - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis - SC
Leticia Lauricella - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - São Paulo - SP
Lia Possuelo - Universidade de Santa Cruz do Sul - Rio Grande do Sul - RS
Lilian Serrasqueiro Ballini Caetano - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Linjie Zhang - Universidade Federal do Rio Grande - Rio Grande - RS
Lucia Sales - Universidade Federal do Pará - Belém - PA
Luis Carlos Maia Cardozo Junior - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Luis Renato Alves - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP
Luiz de Abreu Junior - Clínica Radiologia Saldanha Lisboa - Lisboa - Portugal
Luiz Felipe Judice - Universidade Federal Fluminense - Niterói - RJ

M

Magali Santos Lumertz - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre- RS
Marcela Bhering - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Marcelo Alcântara Holanda - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE
Marcelo Beraldo - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Marcelo Gazzana - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Marcelo Gervilla Gregório - Clínica Clínica Respsono - São Paulo - SP
Marcio Valente Sawamura - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

Marcos Minicucci - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - Botucatu - SP
Marcos Oliveira - Unidade Local de Saude da Guarda EPE - Guarda - Portugal
Maria Angelica Pires Ferreira - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Mariana Araujo - Universidade Federal do Paraná - Curitiba - PR
Mariana Migliorini Parisi - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Mariangela Pimentel Pincelli - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis - SC
Mario Barreto - Università degli Studi di Roma La Sapienza - Roma - Italy
Martin Rainer Kolb - Universidade McMaster - Hamilton - ON - Canadá
Maycon Moura Reboredo - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG
Mônica Corso Pereira - Universidade Estadual de Campinas - São Paulo - SP
Morten Dahl - University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark
Murilo Foppa - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS

N

Nataly Campos - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE
Neio Boechat - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ

O

Oliver Nascimento - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Olivia Meira Dias - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Ozge Ozalp - Cyprus International University - Nicosia, North Cyprus

P

Patricia Soares - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Paul O'Byrne - McMaster University - Ontario - Canada
Paulo de Tarso Dalcin - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Paulo Duarte - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Paulo Kussek - Faculdades Pequeno Príncipe - Curitiba - PR
Pedro Augusto Reck dos Santos - Hospital Marcelino Champagnat - Curitiba - PR
Philippe Figueiredo Braga Colares - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

R

Rafael Mizutani - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Regina Maria Carvalho-Pinto - Universidade de São Paulo - SP
Regis Goulart Rosa - Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre - RS
Renata Cohen - Instituto Fernandes Figueira - Rio de Janeiro - RJ
Renata Ferrari - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Roberta Pulcheri Ramos - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Roberta Ribeiro De Santis Santiago - A.C.Camargo Cancer Center - São Paulo - SP
Roberto Mogami - Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ
Rodolfo Augusto Bacelar Athayde - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Rodrigo Abensur Athanazio - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Rodrigo Cavallazzi - Respiratory Medicine at St George's, University of London University of Louisville - Kentucky -USA
Rodrigo Chate - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Rogelio Pérez-Padilla - National Institute of Respiratory Diseases, Mexico City, Mexico
Rogério Rufino - Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Rong Yang - Cornell University - Ithaca, NY
Rosemeri Maurici - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis - SC
Rudolf Oliveira - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP

S

Samara Gouveia - Universidade Federal do Delta do Parnaíba - Parnaíba - PI
Sandra Eugenia Coutinho Brasil - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Sara Moraes - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Scott Bickel - University of Alabama at Birmingham - Birmingham - AL
Sergio Alberto Rupp Paiva - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Shriya Khurana - Respiratory Medicine at St George's, University of London University of Louisville - Kentucky -USA
Silvia Carla Sousa Rodrigues - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Silvia Terraneo - University of Milan - Milan - Italy
Sofia Sousa - Hospital de Braga - Braga - Portugal
Sonia Togeiro - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Stephan Philip Leonhardt Altmayer - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre - RS
Stephen Furmanek - Norton Infectious Diseases Institute - Louisville - Kentucky
Suzana Erico Tanni - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP

T

Thiago André Fuscaldi Corrêa - Hospital Universitário de Brasília - Brasília - DF
Thomas Chandler - Norton Infectious Diseases Institute - Louisville - Kentucky

U

Ulysses Torres - Centro Diagnóstico do Grupo Fleury - São Paulo - SP

V

Valéria Maria Augusto - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Vanessa Pereira Lima - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri - Diamantina - MG
Vania Nogueira - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Veronica Moreira Amado - Universidade de Brasília - Brasília - DF
Viviane Rossi Figueiredo - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

W

Wolfgang Aguiar - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre - RS

Y

Yekta Altemur Karamustafaoglu - Trakya University Faculty of Medicine - Turkey



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

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

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

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br/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)



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