



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

**Volume 49, Número 4**  
julho | agosto  
2023

## DESTAQUE

**Fatores preditivos de  
desmame ventilatório  
em pacientes com  
COVID-19**

**Fatores de risco para  
óbito em pacientes  
vacinados e não  
vacinados com  
COVID-19**

**Fibrose pulmonar  
idiopática: diagnóstico e  
tratamento atuais**



# omnaris® ciclesonida

## O único CTN\* hipotônico.<sup>1-5</sup> Alívio rápido e sustentado.<sup>1-5</sup>

**1 hora** de início de ação<sup>2</sup> | **1 dia inteiro** de controle de sintomas<sup>3,4</sup> | **1 ano** de alívio sustentado<sup>5</sup>



**Indicado para  
crianças acima de  
6 anos e adultos**

**Recomenda-se  
duas doses (jatos)  
em cada narina  
uma vez ao dia<sup>6</sup>**

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 Omnaaris, Data de acesso das informações: 2019.

OMNARIS® (ciclesonida) 1.1618.0265 INDICAÇÕES: Omnaaris® é indicado para o tratamento de sintomas de rinite alérgica intermitente ou persistente, incluindo congestão nasal, coriza, prurido e espirros. CONTRAINDICAÇÕES: Omnaaris® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer dos seus componentes. Omnaaris® 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 Omnaaris®, 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 Omnaaris®. Portanto, pacientes em tratamento com Omnaaris® 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 Omnaaris® maiores que as recomendadas devem ser evitadas. Quando usados em doses excessivas, efeitos corticoides sistêmicos podem ocorrer, como hipercorticismo e supressão adrenal, retardar de crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral dos ossos, catarata e glaucoma. Se tais alterações ocorrerem, a dose de Omnaaris® deve ser descontinuada devagar, consistente com os procedimentos aceitos para a descontinuação de terapia corticoide oral. Gravidez é 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 nem 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 Omnaaris® for administrado a lactantes. Omnaaris® 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 hipotirendalismo 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 Omnaaris® não incluíam 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 cetozonazol 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, cetozonazol deve ser administrado com cuidado com ciclesonida intranasal. Não se verificaram interações de Omnaaris® 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. Omnaaris® 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 Omnaaris® 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:** Omnaaris® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer dos seus componentes. Omnaaris® 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 cetozonazol 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, cetozonazol deve ser administrado com cuidado com ciclesonida intranasal.



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

**Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 49, n. 4, julho/agosto 2023**

#### EDITORA-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

**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

**Daniilo Cortozzi Berton** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Fisiologia respiratória

**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

**Fernanda Carvalho de Queiroz Mello** - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ | **Área:** Tuberculose

**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:** Pneumopediatria

**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

**Ubiratan de Paula Santos** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Tabagismo/Doenças respiratórias ambientais e ocupacionais

**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 Luíza Godoy Fernandes** - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP

**Antonio Segorbe Luis** - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal

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

**Brent Winston** - University of Calgary, Calgary - Canada

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

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

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

**Carmen Sílvia 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 - Canadá

**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, Montevideu - Uruguay

**Ilma Aparecida Paschoal** - Universidade de Campinas, Campinas - SP

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

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

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

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

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

**José Dirceu Ribeiro** - Universidade de Campinas, Campinas - SP

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

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

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

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

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

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

**Marisa Dolhnikoff** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

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

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

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

**Noé Zamel** - University of Toronto, Toronto, ON - Canadá

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

**Paul Noble** - Duke University, Durham, NC - USA

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

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

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

**Renato Sotto Mayor** - Hospital Santa Maria, Lisboa - Portugal

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

**Rik Gosselink** - University Hospitals Leuven - Bélgica

**Robert Skomro** - University of Saskatoon, Saskatoon - Canadá

**Rubin Tuder** - 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](http://www.jornaldepneumologia.com.br)  
e [www.scielo.br/jbpneu](http://www.scielo.br/jbpneu)



ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>

SCOPUS

SciELO  
Brazil

INDEX COPERNICUS  
INTERNATIONAL

latindex



## 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](http://www.sbpt.org.br).

E- mail: [sbpt@sbpt.org.br](mailto: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](mailto:jbp@jbp.org.br) | [jbp@sbpt.org.br](mailto: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. 4, julho/agosto 2023

## EDITORIAL

### Imunomodulação adjuvante na pneumonia adquirida na comunidade grave

James Bradley, Shriya Khurana, Rodrigo Cavallazzi

### Doença financeira “pós-tuberculose” – precisamos enfrentá-la para eliminar a tuberculose

Ana Paula Santos, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello

### Efeito da vacinação nas hospitalizações e mortalidade por COVID-19

Fábio Fernandes Dantas Filho, Karen Gomes D’Ávila, Denise Rossato Silva

## EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

### Bronquiectasias com dilatação traqueobrônquica

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

## EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

### Lidando com fatores de confusão em estudos observacionais

Cristiane Fumo-dos-Santos, Juliana Carvalho Ferreira

## EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA

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

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

## ARTIGO ORIGINAL

### BRONCOSCOPIA

#### Fatores preditivos de maior precisão diagnóstica com EBUS com sonda radial

Andreia Barroso, Flávia Lin, Maria Cristina Carrondo, Addy Palomino, Sergio Eduardo Demarzo, Viviane Rossi Figueiredo, Marcia Jacomelli

### COVID-19

#### Fatores de risco para óbito e gravidade da doença em pacientes internados com COVID-19 vacinados e não vacinados: estudo de coorte retrospectivo

Guilherme Jorge Costa, José Roberto da Silva Junior, Caio Cesar Arruda da Silva, Tiago Pessoa Ferreira de Lima, Mariana Menezes Costa, Marcos Henrique Oliveira Sousa, Gabriela Carla dos Santos Costa, José Iran Costa Júnior, Mozart Júlio Tabosa Sales

#### Preditores de desmame ventilatório prolongado e mortalidade em pacientes críticos com COVID-19

Marcella M Musumeci, Bruno Valle Pinheiro, Luciana Dias Chiavegato, Danielle Silva Almeida Phillip, Flavia R Machado, Fabrício Freires, Osvaldo Shigueomi Beppu, Jaquelina Sonoe Ota Arakaki, Roberta Pulcheri Ramos

### DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

#### Adaptação cultural e validação da versão brasileira do instrumento *PROactive Physical Activity in COPD-clinical visit* para indivíduos com DPOC

André Vinicius Santana, Andrea Daiane Fontana, Rafaela Cristina de Almeida, Leandro Cruz Mantoani, Carlos Augusto Camillo, Karina Couto Furlanetto, Fátima Rodrigues, Joana Cruz, Alda Marques, Cristina Jácome, Heleen Demeyer, Fabienne Dobbels, Judith Garcia-Aymerich, Thierry Troosters, Nidia Aparecida Hernandez, Fabio Pitta

Sumário



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 49, n. 4, julho/agosto 2023

## INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

### Fatores associados a infecção pulmonar em pacientes que receberam transplante de rim ou rim-pâncreas: estudo de caso-controle

Leonardo Meira de Faria, Vandack Nobre, Letícia Ribeiro de Oliveira Guardão, Camila Magalhães Souza, Amanda Damasceno de Souza, Deborah dos Reis Estrella, Bruno Porto Pessoa, Ricardo Amorim Corrêa

## TUBERCULOSE E OUTRAS MICOBACTERIOSES

### Acompanhamento de pacientes com diagnóstico e tratamento de tuberculose no Brasil: ônus financeiro para a família

Rafaela Borge Loureiro, Leticia Molino Guidoni, Geisa Carlesso Fregona, Sandra Maria do Valle Leone de Oliveira, Daniel Sacramento, Jair dos Santos Pinheiro, Denise Gomes, Ethel Leonor Noia Maciel

## ARTIGO ESPECIAL

### Certeza das evidências, por quê?

João Pedro Lima, Xiajing Chu, Gordon H Guyatt, Wimonchat Tangamornsuksan

## ARTIGO DE REVISÃO

### Fibrose pulmonar idiopática: diagnóstico e tratamento atuais

Alexandre Franco Amaral, Philippe de Figueiredo Braga Colares, Ronaldo Adib Kairalla

## SÉRIE DE CASOS

### Oxigenação por membrana extracorpórea venovenosa em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 no Brasil: série de casos

Lucas Mendes Cunha de Resende Brasil, Gabriel Nóbrega de Arruda, Gabriela Bezerra de Freitas Diniz, Dimas Tadahiho Ikeoka, Gustavo Niankowski Saliba, Camila Riberto Camargo, David José de Barros Machado, Felipe Aires Duarte, Felipe Lourenço Fernandes

## CARTAS AO EDITOR

### Educação permanente em saúde como estratégia de controle da tuberculose no sistema prisional

Karine Zenatti Ely, Victor Göttems Vendrusculo, Isabela Frighetto, Andréia Rosane de Moura Valim, Lia Gonçalves Possuelo

## IMAGENS EM PNEUMOLOGIA

### Enfisema pulmonar associado a nódulos cutâneos

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

### Algo está faltando no brônquio: síndrome de Williams-Campbell

Felipe Marques da Costa, Augusto Kreling Medeiros, Antonio Carlos Portugal Gomes

### Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão: uma causa incomum de edema pulmonar

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

Sumário



## Imunomodulação adjuvante na pneumonia adquirida na comunidade grave

James Bradley<sup>1</sup>, Shriya Khurana<sup>1</sup>, Rodrigo Cavallazzi<sup>1</sup>

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é comum, afeta desproporcionalmente pessoas economicamente desfavorecidas e é uma das principais causas de morte no mundo. Pacientes com PAC podem apresentar um amplo espectro de gravidade. A maioria dos pacientes não requer hospitalização e geralmente passam bem. Em pacientes hospitalizados, no entanto, esse cenário é diferente. No Brasil, ocorreram 392.169 internações por pneumonia em indivíduos  $\geq 15$  anos em hospitais acompanhados pelo Sistema Único de Saúde em 2022.<sup>(1)</sup> Desses, 64.704 foram a óbito hospitalar, resultando em uma taxa de mortalidade de 16,5%.<sup>(1)</sup> As taxas de mortalidade tornam-se ainda mais assustadoras quando se foca nos pacientes que necessitam de cuidados em UTI, que representam aproximadamente 20% dos pacientes hospitalizados com PAC. Um estudo realizado em Louisville, EUA, mostrou que pacientes adultos com PAC que necessitam de cuidados em UTI têm taxas de mortalidade em 30 dias e em 1 ano de 27% e 47%, respectivamente.<sup>(2)</sup>

Diferentes caminhos de pesquisa estão sendo desenvolvidos para combater a mortalidade excessivamente alta de pacientes com PAC grave. Isso inclui novos testes de diagnóstico, desenvolvimento e teste de antimicrobianos, novos medicamentos contra patógenos (por exemplo, anticorpos monoclonais), vias clínicas e pesquisas fundamentais sobre a patogênese da doença. O reconhecimento de que muitos pacientes com PAC desenvolvem inflamação contínua e falência de órgãos, apesar de serem capazes de erradicar o patógeno causador no início da infecção, despertou o interesse na resposta do hospedeiro e na imunomodulação.<sup>(3)</sup>

A resposta imune do hospedeiro à PAC envolve uma interação complexa entre respostas imunes inatas e adaptativas, receptores de reconhecimento de padrões, inflamassomas, epitélio das vias aéreas e macrófagos alveolares.<sup>(4)</sup> Essa resposta imune pode se tornar desregulada em alguns pacientes, resultando em falência de órgãos, complicações cardiovasculares, piora da hipóxia e morte. Os glicocorticoides sistêmicos foram testados como terapia adjuvante para imunomodular a resposta do hospedeiro e melhorar os resultados em pacientes com PAC. Curiosamente, foi estabelecido o papel benéfico dos glicocorticoides sistêmicos no tratamento de etiologias específicas da PAC, como infecção grave por COVID-19 e *Pneumocystis jirovecii*.<sup>(5,6)</sup>

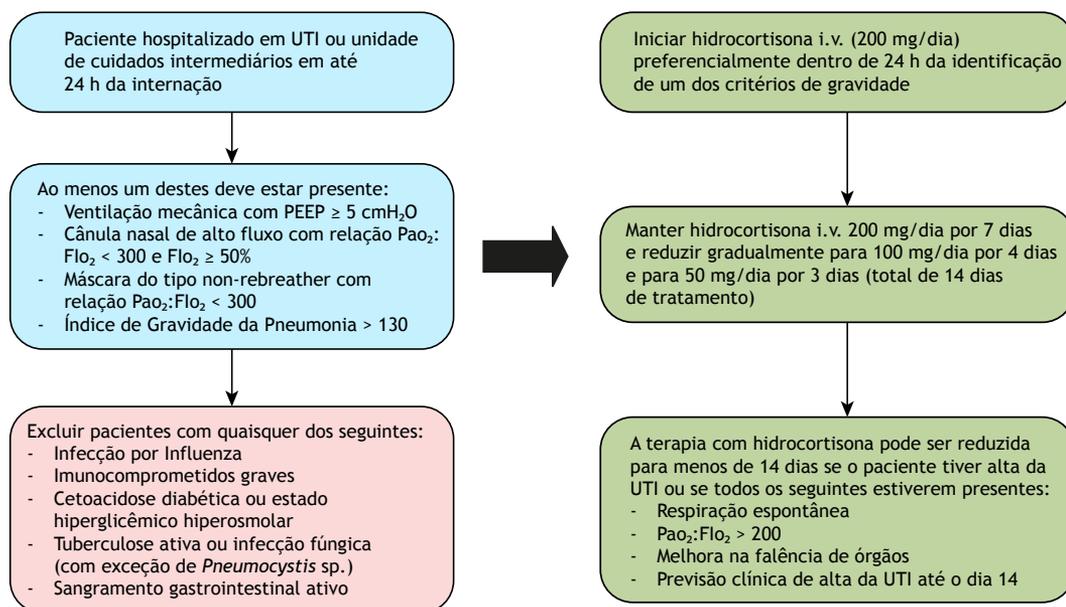
E se os glicocorticoides sistêmicos também mostrassem um benefício na mortalidade como terapia adjuvante para pacientes com PAC grave de qualquer etiologia? Isso seria um avanço dado que os glicocorticoides sistêmicos são baratos e a PAC (e a PAC grave) é comum.

Recentemente, dois grandes ensaios clínicos randomizados tentaram abordar essa questão, mas superficialmente, pois não forneceram resultados uniformes.<sup>(7,8)</sup> No estudo de Dequin et al. (estudo CAPE COD),<sup>(7)</sup> que incluiu 795 pacientes, os dados mostram que o uso precoce de hidrocortisona reduziu a taxa de mortalidade em 28 dias (6,2%; IC95%: 3,9-8,6 no grupo hidrocortisona vs. 11,9%; IC95%: 8,7-15,1 no grupo placebo;  $p = 0,006$ ), reduziu a necessidade de intubação endotraqueal e reduziu o número de pacientes que necessitam de vasopressores, sem diferença na incidência de infecções hospitalares. Por outro lado, no estudo de Meduri et al. (estudo ESCAPE),<sup>(8)</sup> que incluiu 584 pacientes, não houve diferença na taxa de mortalidade em 60 dias em pacientes com PAC grave tratados com metilprednisolona (16% no grupo metilprednisolona vs. 18% no grupo placebo; OR = 0,89; IC95%: 0,58-1,38;  $p = 0,61$ ).

Embora ambos os estudos tenham sido multicêntricos, duplo-cegos, randomizados e contendo um braço placebo, existem diferenças importantes nos critérios de inclusão e exclusão desses que são dignas de nota. Para serem elegíveis para o estudo CAPE COD,<sup>(7)</sup> os pacientes deveriam ser admitidos em uma UTI ou unidade de cuidados intermediários e satisfazer um dos seguintes critérios: pontuação no *Pneumonia Severity Index* (Índice de Gravidade da Pneumonia)  $> 130$ , início de ventilação mecânica ou relação  $Pao_2:Fio_2 < 300$  em máscara do tipo *no rebreather* ou cânula nasal de alto fluxo. Subsequentemente, os pacientes no braço hidrocortisona receberam glicocorticoides em até 24 h após preencherem um dos critérios de gravidade mencionados anteriormente. Havia vários critérios de exclusão (incluindo presença de choque séptico, influenza e pneumonia por aspiração), o que resultou na exclusão de aproximadamente 86% dos pacientes que foram rastreados.<sup>(7)</sup> Isso pode ter afetado negativamente a generalização do estudo. Em contraste, os pacientes do estudo ESCAPE<sup>(8)</sup> foram diagnosticados com PAC grave com base em um critério maior ou três critérios menores da *American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America* para pneumonia grave e foram incluídos dentro de 72-96 h após a admissão hospitalar. Esses pacientes eram predominantemente do sexo masculino, uma vez que o estudo foi conduzido dentro da *Veteran's Health Administration*.

A relação  $Pao_2:Fio_2$  basal foi de 137-143 em pacientes no estudo CAPE COD<sup>(7)</sup> e de 181-188 no estudo ESCAPE.<sup>(8)</sup> Em ambos os estudos, a distribuição de pacientes em cada classe do Índice de Gravidade da Pneumonia foi aproximadamente semelhante. Uma diferença crítica foi o tempo desde a apresentação do paciente até a administração de glicocorticoides. O tempo médio da

1. Division of Pulmonary, Critical Care Medicine, and Sleep Disorders, University of Louisville, Louisville (KY) USA.



**Figura 1.** Estratégia para o início da terapia imunomoduladora adjuvante com hidrocortisona em pacientes com PAC grave. Figura adaptada do estudo de Dequin et al.<sup>(7)</sup>

admissão hospitalar até o início do tratamento do estudo foi de 40 h no estudo ESCAPE.<sup>(8)</sup> O tempo médio da admissão hospitalar até a admissão na UTI foi de 5,5 h e da admissão na UTI até o início do tratamento do estudo foi de 15,3 h no estudo CAPE COD.<sup>(7)</sup> É, portanto, evidente que os glicocorticoides foram iniciados mais cedo no estudo CAPE COD.<sup>(7)</sup> Essa diferença é importante, pois o tratamento precoce tem maior probabilidade de modular a resposta inflamatória do hospedeiro e, conseqüentemente, levar a melhores resultados. Uma analogia extrema a isso é a resposta observada com o uso precoce de dexametasona na meningite bacteriana, que demonstrou diminuir os níveis de citocinas inflamatórias no líquido cefalorraquidiano e reduzir o edema cerebral.<sup>(9)</sup>

No geral, apesar de algum grau de incerteza, acreditamos que é mais provável que haja benefício

no uso de glicocorticoides sistêmicos para o tratamento da PAC grave (Figura 1). O benefício na mortalidade pode ser mais evidente quando os glicocorticoides sistêmicos são iniciados mais cedo no curso da infecção. Os médicos devem estar cientes das características clínicas, como hipóxia, a qual pode ser um indicador de melhor resposta aos glicocorticoides sistêmicos, e a hidrocortisona deve ser o glicocorticoide sistêmico de escolha na ausência de dados comparativos entre as diferentes formulações de glicocorticoides.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Os autores contribuíram igualmente para este trabalho.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

1. Departamento de Informática do SUS - DATASUS [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2023 [cited 2023 Jul 23]. Morbidade Hospitalar do SUS. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sh/cnv/niuf.def>
2. Cavallazzi R, Furmanek S, Arnold FW, Beavin LA, Wunderink RG, Niederman MS, et al. The Burden of Community-Acquired Pneumonia Requiring Admission to ICU in the United States. *Chest*. 2020;158(3):1008-1016. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.051>
3. Corrales-Medina VF, Musher DM. Immunomodulatory agents in the treatment of community-acquired pneumonia: a systematic review. *J Infect*. 2011;63(3):187-199. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.06.009>
4. Kumar V. Pulmonary Innate Immune Response Determines the Outcome of Inflammation During Pneumonia and Sepsis-Associated Acute Lung Injury. *Front Immunol*. 2020;11:1722. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01722>
5. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
6. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, Wu AW, Gluckstein D, Kemper C, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med*. 1990;323(21):1451-1457. <https://doi.org/10.1056/NEJM199011233232104>
7. Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, Kamel T, Ricard JD, Badie J, et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 2023;388(21):1931-1941. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215145>
8. Meduri GU, Shih MC, Bridges L, Martin TJ, El-Solh A, Seam N, et al. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2022;48(8):1009-1023. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06684-3>
9. Fritz D, Brouwer MC, van de Beek D. Dexamethasone and long-term survival in bacterial meningitis. *Neurology*. 2012 Nov 27;79(22):2177-9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827595f7>



## Doença financeira “pós-tuberculose” — precisamos enfrentá-la para eliminar a tuberculose

Ana Paula Santos<sup>1,2</sup>, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello<sup>2</sup>

No estudo de Loureiro et al.,<sup>(1)</sup> publicado nesta edição do *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, os autores estudaram o ônus financeiro para a família no acompanhamento de pacientes após o diagnóstico e tratamento da tuberculose em cinco capitais brasileiras. Eles concluíram que “os participantes sofreram perdas econômicas no período pré-diagnóstico e severa perda de renda no período pós-diagnóstico”, as quais resultaram em desemprego e sequelas sociais.

Esse tema é oportuno visto que nos deparamos com um aumento no número de publicações sobre doença pulmonar pós-tuberculose (DPPT), que se tornou um tema mais estudado em todo o mundo e tem inclusive estimulado a formulação de consensos e diretrizes. Segundo o Primeiro Simpósio Internacional Pós-Tuberculose realizado na África do Sul, a DPPT é definida como “evidência de anormalidade respiratória crônica, com ou sem sintomas, atribuível, pelo menos em parte, à tuberculose prévia”.<sup>(2)</sup>

Embora o foco dos estudos tenha sido direcionado para as incapacidades físicas, a “doença financeira pós-tuberculose”, com suas consequências econômicas, sociais e de bem-estar psicológico, é de conhecimento comum. No entanto, a maioria dos estudos sobre questões financeiras relacionadas à tuberculose aborda os custos no pré-diagnóstico, diagnóstico e tratamento, deixando de lado as perdas pós-tuberculose.<sup>(3,4)</sup>

A pobreza é geralmente considerada um poderoso determinante da tuberculose, sendo sua incidência e o produto interno bruto *per capita* inversamente associados.<sup>(5)</sup> Não é por acaso que a redução da pobreza extrema e o controle da epidemia de tuberculose são as duas principais metas dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável propostos pelas Nações Unidas.<sup>(6)</sup>

A desnutrição e moradias e locais de trabalho lotados e mal ventilados são frequentemente associados à pobreza e constituem fatores de risco diretos para a transmissão de doenças.<sup>(7)</sup> Segundo os resultados de Loureiro et al.,<sup>(1)</sup> os custos catastróficos induzidos pela tuberculose aumentaram a pobreza e a pobreza extrema, o que leva a um círculo vicioso que nos impede de ver uma luz no fim do túnel.

Os autores também identificaram um custo médio global de R\$ 283,84 no período pré-diagnóstico e de R\$ 4.161,86 no período pós-diagnóstico, envolvendo não apenas os pacientes, mas também os membros da família.<sup>(1)</sup> Diferentemente de estudos anteriores,<sup>(4)</sup> os custos pós-tuberculose foram quase 15 vezes maiores do que os custos pré-tuberculose, e isso foi atribuído

principalmente a custos não médicos diretos e indiretos, incluindo perda de renda em 60% dos casos.

A estrutura de monitoramento da tuberculose no Brasil, incluindo a descentralização do atendimento para as unidades básicas de saúde, a estratégia de busca ativa de casos de tuberculose e a oferta gratuita de serviços de diagnóstico e tratamento pelo Sistema Único de Saúde<sup>(8)</sup> poderia justificar os menores custos no período pré-tuberculose do que no pós-tuberculose.

Embora as despesas com deslocamento sejam citadas como fator contribuinte para o ônus financeiro relacionado à tuberculose, elas são custeadas pelo governo brasileiro durante o tratamento da doença a fim de garantir o comparecimento às consultas agendadas e melhorar a adesão ao tratamento, mas a falta de informação por parte dos pacientes e das equipes de saúde que os atendem, juntamente com a demora na obtenção dos benefícios sociais, pode prejudicar a população e aumentar os crescentes custos catastróficos relacionados à tuberculose.<sup>(9)</sup>

Para piorar, segundo Loureiro et al.,<sup>(1)</sup> 71% dos pacientes ficaram desempregados após terem tuberculose, contra 41% de pacientes desempregados antes da doença. Esses dados estão de acordo com Meghji et al.,<sup>(10)</sup> que também identificaram diminuição do trabalho remunerado e da mediana de renda um ano após o término do tratamento em comparação com o período anterior ao aparecimento da tuberculose ativa.

A incapacidade física abordada pelo conceito de DPPT e suas consequências sociais podem alimentar uma cadeia de vulnerabilidade financeira, e, além do indivíduo e das famílias afetadas, a sociedade como um todo pode sofrer consequências financeiras. Em casos de debilidade grave que limita a capacidade de trabalho, pode-se solicitar a aposentadoria por invalidez, o que infla a “bolha previdenciária”. Além disso, a sobrevida em longo prazo dos pacientes tratados para tuberculose é reduzida, sendo a taxa de anos potenciais de vida perdidos aproximadamente quatro vezes maior do que na população em geral.<sup>(11)</sup>

Para que as ambiciosas metas da *End TB Strategy* sejam alcançadas, os pesquisadores sugerem que, além do diagnóstico e tratamento precoces, a DPPT deve receber tanta atenção quanto à tuberculose ativa. Além do mais, para eliminar a tuberculose, são necessárias políticas públicas estruturais e ações amplas, proporcionando aos pacientes com DPPT acesso a serviços de saúde, medidas sanitárias, inclusão social, educação, moradia, entre outros.

1. Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

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

Para enfrentar esse problema nacional, instituiu-se o Comitê Interministerial para a Eliminação da Tuberculose e de Outras Doenças Determinadas Socialmente, em abril de 2023, por meio do Decreto n. 11.494. Ele é composto pelo Ministério da Saúde; Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação; Ministério do Desenvolvimento e Assistência Social, Família e Combate à Fome; Ministério dos Direitos Humanos e Cidadania; Ministério da Educação; Ministério da Igualdade Racial; Ministério

da Integração e Desenvolvimento Regional; Ministério da Justiça e Segurança Pública; e Ministério dos Povos Indígenas. O Comitê tem como objetivo promover ações que contribuam para a eliminação da tuberculose e outras doenças socialmente determinadas até 2030.<sup>(12)</sup>

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

1. Loureiro RB, Guidoni LM, Fregona GC, Oliveira SMVL, Sacramento D, Pinheiro JS, et al. Follow-up of patients diagnosed with and treated for tuberculosis in Brazil: financial burden on the household. *J Bras Pneumol.* 2023;49(4):e20220368. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220368>
2. 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>
3. Asres A, Jerene D, Deressa W. Pre- and post-diagnosis costs of tuberculosis to patients on Directly Observed Treatment Short course in districts of southwestern Ethiopia: a longitudinal study. *J Health Popul Nutr.* 2018;37(1):15. <https://doi.org/10.1186/s41043-018-0146-0>
4. Razzaq S, Zahidie A, Fatmi Z. Estimating the pre- and post-diagnosis costs of tuberculosis for adults in Pakistan: household economic impact and costs mitigating strategies. *Glob Health Res Policy.* 2022;7(1):22. <https://doi.org/10.1186/s41256-022-00259-x>
5. Marais BJ, Hesselning AC, Cotton MF. Poverty and tuberculosis: is it truly a simple inverse linear correlation?. *Eur Respir J.* 2009;33(4):943-944. <https://doi.org/10.1183/09031936.00173608>
6. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Sustainable Development [homepage on the Internet]; c2023 [cited 2023 Jul 20]. Transforming our world: The 2030 Agenda for Sustainable Development. A/RES/70/1. Available from: <https://sustainabledevelopment.un.org>
7. Moreira ADSR, Kritski AL, Carvalho ACC. Social determinants of health and catastrophic costs associated with the diagnosis and treatment of tuberculosis. *J Bras Pneumol.* 2020;46(5):e20200015. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200015>
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 364p.
9. Arakawa T, Arcêncio RA, Scatolin BE, Scatena LM, Ruffino-Netto A, Villa TCS. Accessibility to tuberculosis treatment: assessment of health service performance. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2011;19(4):994-1002. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692011000400019>
10. Meghji J, Gregorius S, Madan J, Chitimbe F, Thomson R, Rylance J, et al. The long term effect of pulmonary tuberculosis on income and employment in a low income, urban setting. *Thorax.* 2021;76(4):387-395. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215338>
11. Selvaraju S, Thiruvengadam K, Watson B, Thirumalai N, Malaisamy M, Vedachalam C, et al. Long-term Survival of Treated Tuberculosis Patients in Comparison to a General Population In South India: A Matched Cohort Study. *Int J Infect Dis.* 2021;110:385-393. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.067>
12. Brasil. Presidência da República. Ministério da Casa Civil. Secretaria Especial para Assuntos Jurídicos. Brasília: a Presidência. Decreto no. 11.494 de 17 de abril de 2023. Institui o Comitê Interministerial para a Eliminação da Tuberculose e de Outras Doenças Determinadas Socialmente - CIEDS. Available from: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2023-2026/2023/decreto/D11494.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2023/decreto/D11494.htm)



# Efeito da vacinação nas hospitalizações e mortalidade por COVID-19

Fábio Fernandes Dantas Filho<sup>1,2,3</sup>, Karen Gomes D'Ávila<sup>1,2</sup>,  
Denise Rossato Silva<sup>1,2,4</sup>

A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, se espalhou em todo o mundo a partir de dezembro de 2019, causando significativa morbidade e mortalidade. Em 26 de julho de 2023, havia um total de 768.560.727 casos confirmados de COVID-19 no mundo, incluindo 6.952.522 mortes. No Brasil, de 3 de janeiro de 2020 a 26 de julho de 2023, houve 37.704.598 casos confirmados de COVID-19 e 704.488 mortes relatados à OMS.<sup>(1)</sup>

Algumas condições médicas já foram associadas com maior gravidade da COVID-19 e, conseqüentemente, maior chance de hospitalização pela doença: diabetes mellitus, obesidade, hipertensão e insuficiência cardíaca. No início da pandemia, foi demonstrado que os pacientes que eram hospitalizados por COVID-19 e aqueles que morriam em decorrência da doença eram mais velhos e tinham mais comorbidades.<sup>(2)</sup> Estudos mais recentes, publicados após o início da vacinação para COVID-19, indicam que pacientes do sexo masculino, com idade superior a 60 anos, não vacinados para COVID-19 e com comorbidades têm mais risco de complicações que resultam em hospitalizações, inclusive com admissão em UTI.<sup>(3-5)</sup>

As vacinas mostraram-se a estratégia mais eficaz para controlar a propagação da infecção por SARS-CoV-2 e para reduzir o risco de COVID-19 grave. Estudos já evidenciaram que a vacinação reduz as taxas de mortalidade da COVID-19, a gravidade da doença e o tempo de internação hospitalar.<sup>(4,6,7)</sup> Indivíduos com esquema vacinal completo tiveram maior sobrevida em um estudo retrospectivo no qual foram avaliados 854 pacientes com COVID-19.<sup>(6)</sup> Além disso, a vacinação completa reduziu a necessidade de internação na UTI em 49,7%, e a mortalidade em 56,5%.<sup>(6)</sup> Em outro estudo retrospectivo,<sup>(4)</sup> no qual foram avaliados 486 pacientes hospitalizados por COVID-19, não ter sido vacinado ou ter sido vacinado incompletamente foram fatores associados a maior mortalidade. Em indivíduos que mesmo vacinados precisam ser hospitalizados por COVID-19, o tempo de internação, a necessidade de internação em UTI e a mortalidade são menores que em indivíduos não vacinados.<sup>(7)</sup>

Apesar dos reconhecidos benefícios das vacinas, a eficácia delas contra a COVID-19 moderada e grave diminuiu com o tempo, o que corrobora a recomendação de doses adicionais de reforço.<sup>(1)</sup> Entretanto, o papel do número de doses no risco de doença grave e mortalidade ainda não foi amplamente estudado. Nesse sentido, o JBP traz

neste número um estudo retrospectivo de coorte sobre os fatores de risco de óbito e de gravidade da doença em pacientes hospitalizados com COVID-19, comparando os vacinados com os não vacinados.<sup>(8)</sup> O estudo incluiu 1.921 pacientes, 996 (50,8%) dos quais haviam sido vacinados. O risco de mortalidade nos pacientes vacinados foi maior naqueles submetidos a ventilação mecânica invasiva, naqueles com idade superior a 80 anos e naqueles com necessidade de uso de vasopressores. Os pacientes não vacinados tiveram uma maior frequência de sintomas do que os vacinados. Além disso, os pacientes não vacinados apresentaram maior mortalidade intra-hospitalar do que os vacinados (60,8% vs. 48,7%). Os autores do estudo<sup>(8)</sup> ainda demonstraram os benefícios de múltiplas doses de vacina, inclusive em pacientes hospitalizados por COVID-19. A sobrevida em 28 dias foi de 38,2% nos pacientes não vacinados com COVID-19 e de 62,9% nos pacientes vacinados com apenas uma dose. Essa sobrevida aumentou para 74,6% nos vacinados com duas doses e para 91,8% nos vacinados com três doses.

Em conclusão, as vacinas atenuam a gravidade da COVID-19, e esforços devem ser concentrados para garantir a vacinação adequada e as doses de reforço, especialmente em grupos de risco, como idosos e indivíduos com comorbidades. Sobre a variante Ômicron, a eficácia das vacinas para COVID-19 na prevenção de qualquer infecção por SARS-CoV-2 é baixa e de curta duração após a imunização primária completa, mas pode ser melhorada pela vacinação de reforço. No caso da COVID-19 grave, a eficácia permanece alta e duradoura, especialmente após o recebimento da vacinação de reforço.<sup>(9)</sup> A hesitação de parte da população em vacinar-se merece atenção especial dos governos. A aceitação das vacinas depende do contexto sociocultural dos indivíduos. A complacência identificada, a inconveniência no acesso às vacinas e a falta de confiança são os principais motivos subjacentes à hesitação.<sup>(10)</sup> Combater a rejeição à vacinação, investindo no aperfeiçoamento das campanhas públicas, é uma das estratégias que devem ser desenvolvidas no combate à COVID-19.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Os autores contribuíram igualmente para este trabalho.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

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

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2023 [cited 2023 Jul 26]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. O'Hearn M, Liu J, Cudhea F, Micha R, Mozaffarian D. Coronavirus Disease 2019 Hospitalizations Attributable to Cardiometabolic Conditions in the United States: A Comparative Risk Assessment Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(5):e019259. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019259>
3. Alharbi AM, Rabbani SI, Halim Mohamed AA, Almushayti BK, Aldhwayan NI, Almohaimed AT, et al. Analysis of potential risk factors associated with COVID-19 and hospitalization. *Front Public Health.* 2022;10:921953. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.921953>
4. Sezen YI, Senoglu S, Karabela SN, Yesilbag Z, Borcak D, Canbolat Unlu E, et al. Risk factors and the impact of vaccination on mortality in COVID-19 patients. *Bratisl Lek Listy.* 2022;123(6):440-443. [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2022\\_068](https://doi.org/10.4149/BLL_2022_068)
5. Velásquez García HA, Adu PA, Harrigan S, Wilton J, Rasali D, Binka M, et al. Risk factors for COVID-19 hospitalization after COVID-19 vaccination: a population-based cohort study in Canada. *Int J Infect Dis.* 2023;127:116-123. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.12.001>
6. Ozdemir YE, Kizilcay B, Sonmezisik M, Tarhan MS, Borcak D, Sahin Ozdemir M, et al. Evaluation of clinical outcomes of vaccinated and unvaccinated patients with hospitalization for COVID-19. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2022;69(4):270-276. <https://doi.org/10.1556/030.2022.01860>
7. Filho FFD, Chaves EBM, D'Avila KG, Neyeloff JL, Dos Santos RP, Silva DR. Clinical characteristics and outcomes of healthcare workers with COVID-19 pre- and postvaccination. *J Med Virol.* 2022;94(11):5279-5283. <https://doi.org/10.1002/jmv.27997>
8. Costa GJ, Silva Junior JR, Silva CCA, Lima TPF, Costa MM, Sousa MHO, et al. Risk factors for death and illness severity in vaccinated versus unvaccinated hospitalized COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *J Bras Pneumol.* 2023;49(4):e20230145. <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20230145>
9. Külper-Schiek W, Piechotta V, Pilic A, Batke M, Dreveton LS, et al. Facing the Omicron variant-how well do vaccines protect against mild and severe COVID-19? Third interim analysis of a living systematic review. *Front Immunol.* 2022;13:940562. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.940562>
10. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2023 [cited 2023 Jul 26]. Ten threats to global health. Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>



## Bronquiectasias com dilatação traqueobrônquica

Edson Marchiori<sup>1</sup>, Bruno Hochhegger<sup>2</sup>, Gláucia Zanetti<sup>1</sup>

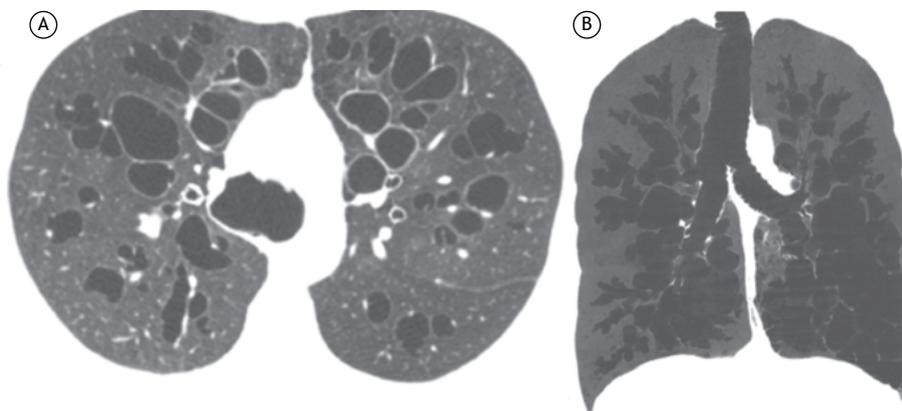
Homem, 27 anos, queixava-se de tosse irritativa e infecção respiratória de repetição. Relatava dispneia progressiva há 3 anos. A TC do tórax evidenciou bronquiectasias difusas, com acentuada dilatação da traqueia e dos brônquios principais (Figura 1).

Bronquiectasias, por definição, são dilatações permanentes e irreversíveis das vias aéreas. Inúmeras etiologias podem resultar em bronquiectasias. Elas incluem obstrução das vias aéreas (tumores, aspiração de corpo estranho, etc.), fibrose cística, afecções imunológicas, alterações congênitas, infecções pulmonares (tuberculose e aspergilose broncopulmonar alérgica), dentre outras.<sup>(1-3)</sup>

As bronquiectasias podem ser classificadas de várias formas. Clinicamente, a tendência atual é classificá-las como fibrocísticas ou não fibrocísticas. Morfologicamente, são classificadas como tubulares (cilíndricas), varicosas ou císticas (saculares). A distribuição das bronquiectasias pode ser importante para o diagnóstico. Podem, quanto à distribuição, ser divididas em focais ou difusas, ou predominar em determinadas regiões dos pulmões. Quando predominam em campos superiores, fibrose cística, aspergilose broncopulmonar alérgica, tuberculose e sarcoidose devem ser lembradas. Quando predominam em regiões anteriores, de forma simétrica, especialmente comprometendo lobo médio e língula, sugerem micobacterioses atípicas. O predomínio em campos inferiores é mais frequentemente visto quando

secundárias à aspiração, ou associadas a doenças fibrosantes, como pneumonia intersticial usual ou pneumonia intersticial não específica. Alguns achados de imagem são característicos de determinadas etiologias, como as opacidades tubulares ramificadas com densidade elevada, correspondendo a brônquios dilatados contendo muco hiperdenso, vistas na aspergilose broncopulmonar alérgica; as bronquiectasias associadas a *situs inversus totalis* e sinusite, correspondendo à síndrome dos cílios imóveis (síndrome de Kartagener); ou as bronquiectasias associadas com marcada dilatação da traqueia e dos brônquios principais, como observadas em nosso paciente, sugerindo atrofia de cartilagens e caracterizando a traqueobroncomegalia, ou síndrome de Mounier-Kuhn.<sup>(1-3)</sup>

A síndrome de Mounier-Kuhn é uma afecção congênita caracterizada pela ausência ou marcada atrofia das fibras elásticas e da musculatura lisa das paredes da traqueia e dos brônquios principais. Os pacientes em geral cursam com tosse e infecção respiratória de repetição, e os exames de imagem mostram acentuado aumento do calibre das grandes vias aéreas, além de bronquiectasias. Essas anormalidades podem ser observadas em radiografias do tórax, mas são mais bem identificadas na TC. A principal alteração observada na fisiologia respiratória desses pacientes é o colapso total das vias aéreas durante a expiração. Pequenos divertículos podem ser observados nas paredes das vias aéreas superiores, também relacionados à fragilidade parietal.<sup>(1-3)</sup>



**Figura 1.** Em A, TC do tórax em inspiração mostrando bronquiectasias bilaterais, além de acentuada dilatação dos brônquios principais. Em B, reconstrução coronal em projeção de intensidade mínima mostrando, além das bronquiectasias, dilatação tanto dos brônquios principais como da traqueia. Essas alterações caracterizaram a síndrome de Mounier-Kuhn.

### REFERÊNCIAS

1. Milliron B, Henry TS, Veeraghavan S, Little BP. Bronchiectasis: Mechanisms and Imaging Clues of Associated Common and Uncommon Diseases. *Radiographics*. 2015;35(4):1011-1030. <https://doi.org/10.1148/rg.2015140214>
2. Marchiori E, Sousa AS Jr, Zanetti G, Hochhegger B. Mounier-Kuhn syndrome: The role of bronchiectasis in clinical presentation. *Ann Thorac Med*. 2012;7(1):51. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.91549>
3. Imzil A, Bounoua F, Amrani HN, Moubachir H, Serhane H. Tracheobronchomegaly (Mounier-Kuhn Syndrome) with CT and bronchoscopic correlation: A case report. *Radiol Case Rep*. 2022;17(10):3611-3615. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.06.077>

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



# Lidando com fatores de confusão em estudos observacionais

Cristiane Fumo-dos-Santos<sup>1</sup>, Juliana Carvalho Ferreira<sup>1,2</sup>

## CENÁRIO PRÁTICO

Investigadores de um grande centro acadêmico em São Paulo examinaram a associação do uso de ventilação protetora, definida como volume corrente < 8 mL/kg de peso corporal previsto e pressão de platô < 30 cmH<sub>2</sub>O, com sobrevida em pacientes com COVID-19 grave. Eles também coletaram dados sobre a gravidade da doença na admissão em UTI, necessidade de terapia renal substitutiva e diversos parâmetros ventilatórios. Eles descobriram que o uso de ventilação protetora estava associado à melhora da sobrevida, com *hazard ratio* ajustada de 0,73 (IC95%: 0,57-0,94;  $p = 0,013$ ).

## INFERÊNCIA CAUSAL EM ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Em estudos epidemiológicos, os investigadores não atribuem intervenções, mas sim classificam os indivíduos como expostos ou não expostos a fatores de risco para o desenvolvimento de um desfecho. Quando uma associação estatisticamente significativa é encontrada, diversas explicações possíveis precisam ser consideradas:

1. A associação é real e o preditor (ventilação protetora, no nosso exemplo) é verdadeiramente uma causa do desfecho (sobrevida, no nosso exemplo).
2. A associação é real, mas é uma relação de efeito-causa: o desfecho (sobrevida) causa o preditor (ventilação protetora). Em nosso exemplo não seria plausível considerar esta possibilidade, mas isso faz sentido em muitos casos.
3. A associação se deve ao acaso — erro aleatório. Como geralmente consideramos um valor de  $p < 0,05$  como significativo, e o valor de  $p$  em nosso exemplo foi 0,013, há uma probabilidade de 1,3% de que o acaso seja a explicação para essa associação.
4. A associação não é real, é resultado de um erro sistemático (viés), decorrente de aspectos metodológicos do estudo, como subestimar sistematicamente o peso corporal previsto dos pacientes.
5. A associação é real, mas é confundida pelo efeito de outra(s) variável(eis) associada(s) ao desfecho e ao preditor.

## O QUE É CONFUNDIMENTO?

Confundir deriva do latim *confundere*, misturar. A definição clássica de fator de confusão é qualquer terceira variável associada à exposição de interesse, que seja uma causa do desfecho de interesse e que não resida no caminho causal entre a exposição e o desfecho (Figura 1A). Por exemplo, no nosso cenário prático, os

investigadores consideraram que a complacência pulmonar, entre outras variáveis, era um potencial fator de confusão, porque a baixa complacência pulmonar é uma causa de morte (portanto, reduzindo a sobrevida), e também está associada ao preditor — quando a complacência é muito baixa, pode ser mais difícil aplicar ventilação protetora. Já a gravidade da doença na admissão não foi tratada como fator de confusão pelos investigadores, pois embora esteja altamente associada ao desfecho (óbito), não possui relação causal com o preditor de interesse (ventilação protetora).<sup>(1)</sup> Embora possamos ter fatores de confusão na pesquisa experimental, essa é uma questão mais importante a ser considerada em estudos observacionais.<sup>(2)</sup>

## POR QUE DEVEMOS NOS PREOCUPAR EM IDENTIFICAR FATORES DE CONFUSÃO?

Fatores de confusão podem levar à superestimação ou subestimação do efeito do principal preditor sobre o desfecho de interesse, tornando o efeito não confiável e interferindo em nossa capacidade de fazer inferências causais em estudos observacionais.<sup>(2)</sup> Portanto, estratégias estatísticas são recomendadas para controlar ou ajustar a análise de fatores de confusão a fim de observar o efeito verdadeiro e isolado do preditor de interesse no desfecho.

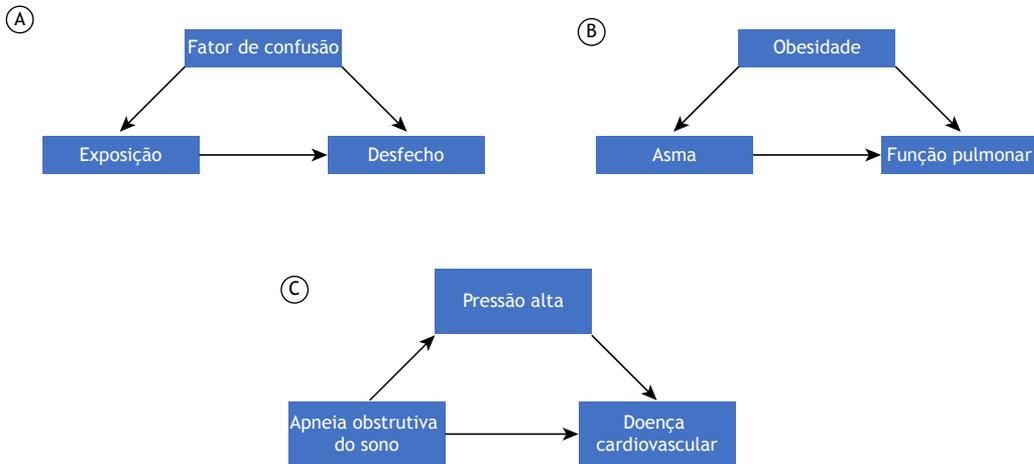
Não devemos identificar um fator de confusão com base em testes estatísticos, mas sim no conhecimento clínico prévio ou na fisiopatologia do processo que estamos estudando.<sup>(1)</sup> Uma das estratégias mais aceitas para identificar um fator de confusão é utilizar o conhecimento prévio sobre o desfecho de interesse e modelos causais, especialmente critérios gráficos.<sup>(2)</sup> Essa abordagem é importante porque a forma tradicional de identificar o fator de confusão, conforme descrito anteriormente, é muitas vezes inadequada em estruturas mais complexas.<sup>(3)</sup>

## COMO PODEMOS LIDAR COM FATORES DE CONFUSÃO?

A melhor maneira de lidar com fatores de confusão é planejar com antecedência. Um ensaio controlado randomizado atribui indivíduos aleatoriamente aos braços de intervenção e controle do estudo, dispersando os fatores de confusão conhecidos e desconhecidos em cada braço. No entanto, esse desenho não é adequado para responder a muitas perguntas de estudo importantes.<sup>(1)</sup>

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

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



**Figura 1.** Em A, representação do padrão de confundimento: a variável é relacionada à exposição, é causa do desfecho e não está na via causal entre a exposição principal e o desfecho de interesse. Em B, a obesidade é um fator de confusão na relação entre asma e função pulmonar, uma vez que a obesidade pode piorar a asma e causar redução da função pulmonar. O ajuste para obesidade é aconselhável neste cenário. Em C, o modelo representa um efeito de mediação — a apneia obstrutiva do sono pode levar a doenças cardiovasculares (efeito direto), mas a apneia obstrutiva do sono também pode levar à hipertensão arterial, que causa doenças cardiovasculares (efeito indireto). Neste caso, o ajuste para pressão arterial elevada não é apropriado.

Selecionar indivíduos com a mesma característica também é uma estratégia: para estudar a redução da função pulmonar na asma, pesquisadores podem excluir pessoas com obesidade. O problema dessa estratégia é que os resultados não se aplicam a todos os indivíduos com asma, mas apenas aos pacientes asmáticos não obesos. Outra forma de lidar com o confundimento é parear indivíduos: o pesquisador seleciona o mesmo número de participantes com e sem obesidade tanto no grupo exposto quanto no grupo não exposto.<sup>(1)</sup> Novamente, porém, a manipulação resulta na redução da generalização dos resultados.

A estratégia mais comumente usada para lidar com fatores de confusão é controlar ou ajustar durante a

análise estatística uma vez que os modelos de regressão podem abordar vários preditores ao mesmo tempo.<sup>(3)</sup> Neste caso, é realmente importante construir um modelo causal e ajustá-lo apenas para fatores de confusão ao invés de ajustá-lo para todas as variáveis com base em valores de *p*, por exemplo.

A mensagem principal é que os fatores de confusão podem interferir na inferência causal em estudos observacionais, e precisamos planejar com antecedência para identificar, medir, minimizar e ajustar os fatores de confusão a fim de usar os resultados de estudos observacionais para orientar futuras pesquisas e tomadas de decisões clínicas.

## REFERÊNCIAS

1. van Stralen KJ, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Confounding. *Nephron Clin Pract.* 2010;116(2):c143-c147. <https://doi.org/10.1159/000315883>
2. Santos S, Zugna D, Pizzi C, Richiardi L. Sources of confounding in life course epidemiology. *J Dev Orig Health Dis.* 2019;10(3):299-305. <https://doi.org/10.1017/S2040174418000582>
3. Lederer DJ, Bell SC, Branson RD, Chalmers JD, Marshall R, Maslove DM, et al. Control of Confounding and Reporting of Results in Causal Inference Studies. Guidance for Authors from Editors of Respiratory, Sleep, and Critical Care Journals [published correction appears in *Ann Am Thorac Soc.* 2019 Feb;16(2):283]. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(1):22-28. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201808-564PS>



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

José Alberto Neder<sup>1</sup>, Danilo Cortozzi Berton<sup>2</sup>, Denis E O'Donnell<sup>1</sup>

## CONTEXTO

A asma é uma doença inflamatória crônica e heterogênea das vias aéreas a respeito da qual os testes de função pulmonar (TFP) podem fornecer informações valiosas para o diagnóstico, avaliação do controle clínico e estimativa de risco futuro.

## VISÃO GERAL

Uma mulher de 57 anos que nunca havia fumado relatou uma história de 10 anos de dispneia recorrente e sibilância ocasional que pioraram depois da COVID-19 dois anos antes. A progressão da dispneia foi associada ao ganho de peso (IMC = 33 kg/m<sup>2</sup>) em um contexto de diabetes tipo 2 e hipertensão. A paciente relatou asma na infância, e seus sintomas eram tipicamente precipitados por mudanças de tempo. A espirometria revelou reduções leves e semelhantes no VEF<sub>1</sub> e na CVF, com VEF<sub>1</sub>/CVF normal. O broncodilatador inalatório associou-se a aumentos proporcionais do VEF<sub>1</sub> (↑ 0,37 L e 22%) e da CVF (↑ 0,39 L e 18%), com normalização da espirometria. A DL<sub>CO</sub> estava preservada. Com base na história clínica e nos dados funcionais, fez-se o diagnóstico de asma, com notável melhora clínica após algumas semanas de tratamento com doses médias de corticosteroides inalatórios.

A redução da CVF e/ou do VEF<sub>1</sub> com VEF<sub>1</sub>/CVF normal é um achado inespecífico que pode indicar restrição e/ou obstrução. A melhora proporcional do VEF<sub>1</sub> e da CVF com o uso de broncodilatador inalatório indica recrutamento de volume pulmonar, revelando doença subjacente das vias aéreas. Se essas alterações forem grandes o suficiente para normalizar os resultados da espirometria, a asma é o diagnóstico mais provável. É importante mencionar, porém, que obstrução "fixa" do fluxo aéreo com graus variáveis de hiperinsuflação e aprisionamento aéreo podem ser observados em pacientes com vias aéreas remodeladas e asma grave. Obstrução variável do fluxo aéreo ao longo do tempo é comumente observada em pacientes com asma e geralmente melhora espontaneamente ou com tratamento. Em casos duvidosos, a hiper-reatividade das vias aéreas pode ser revelada pelo teste de broncoprovocação.<sup>(1)</sup> Uma vez iniciado o tratamento, a variabilidade do VEF<sub>1</sub> e da resposta ao broncodilatador entre as consultas

pode fornecer informações auxiliares para estimar a estabilidade da doença. Embora não seja obrigatório que os medicamentos de manutenção ou por demanda sejam suspensos antes do teste, repetir os TFP em condições terapêuticas semelhantes permite uma interpretação mais significativa. O VEF<sub>1</sub> baixo pós-broncodilatador (particularmente < 60% do previsto)<sup>(2,3)</sup> e maior resposta ao broncodilatador<sup>(3)</sup> são preditores independentes de aumento do risco de exacerbação, mesmo em pacientes com carga de sintomas relativamente modesta (Quadro 1). Já se relatou que o teste indireto da hiper-reatividade das vias aéreas com o uso de solução salina hipertônica para determinar a dose de corticosteroides inalatórios diminui o número de exacerbações de asma em crianças em comparação com o tratamento baseado apenas nos sintomas.<sup>(4)</sup>

## MENSAGEM CLÍNICA

Os TFP são fundamentais para o diagnóstico e acompanhamento de pacientes com asma. Por exemplo, obstrução não diagnosticada em pacientes com asma é mais comum naqueles que nunca fizeram espirometria ou que nunca foram encaminhados a um pneumologista.<sup>(5)</sup> No entanto, os resultados dos TFP não devem ser usados isoladamente. A melhor abordagem ao manejo envolve uma avaliação longitudinal dos desfechos clínicos (controle dos sintomas e frequência das exacerbações) e dados laboratoriais (contagem de eosinófilos, IgE total e IgE específica) sob a influência moduladora de comorbidades-chave (obesidade, rinosinusite, polipose nasal e doença do refluxo gastroesofágico). Há um interesse renovado em usar parâmetros de função pulmonar para melhorar a fenotipagem da asma, o que pode lançar nova luz sobre mecanismos biológicos mais complexos (endótipos) relevantes para a fisiopatologia da doença e, em última análise, as opções de tratamento.<sup>(6)</sup>

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram com a 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.

**Quadro 1.** Informações fundamentais fornecidas pelos testes de função pulmonar relevantes para o manejo da asma em pacientes individuais.

Cenário clínico	Recomendações
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No contexto clínico correto (sibilância recorrente, falta de ar, aperto no peito e/ou tosse provocada por gatilhos característicos e aliviada pela terapia broncodilatadora, por exemplo), documentação de obstrução variável do fluxo aéreo é indicativa de asma.</li> <li>1) A relação <math>VEF_1/CVF</math> abaixo do limite inferior da normalidade indica obstrução, embora idosos com asma possam apresentar <math>VEF_1/CVF</math> acima do limite inferior da normalidade, porém <math>&lt; 0,7</math>. Deve-se ter cuidado para evitar o sobrediagnóstico de obstrução naqueles com CVF supranormal causada por disanapsia, isto é, uma incompatibilidade do calibre da árvore das vias aéreas com o tamanho do pulmão, principalmente em crianças e adolescentes.</li> <li>2) Variabilidade excessiva da função pulmonar pode ser revelada por pelo menos um dos seguintes:             <ul style="list-style-type: none"> <li>2.1) Uma resposta “significativa” ao broncodilatador inalatório em uma espirometria basal com obstrução: um aumento do <math>VEF_1 \geq 10\%</math> previsto. Expressar alterações do <math>VEF_1</math> relativas ao previsto e não à linha de base é recomendado porque <math>\geq 12\%</math> em relação à linha de base é mais fácil de alcançar quanto menor o <math>VEF_1</math>, e o oposto é verdadeiro para <math>\geq 200</math> mL.</li> <li>2.2) Uma resposta “significativa” ao broncodilatador inalatório em espirometria normal pode ser observada em pacientes com tônus broncomotor aumentado: o significado clínico desse achado exige correlação clínica cuidadosa.</li> <li>2.3) Variabilidade excessiva das medidas de PFE duas vezes ao dia durante 2 semanas (<math>&gt; 10\%</math> em adultos e <math>&gt; 13\%</math> em crianças). Para calcular a variabilidade diurna diária do PFE, subtrai-se o valor mais baixo do valor mais alto e divide-se o resultado pela média dos valores mais altos e mais baixos obtidos com o mesmo fluxômetro durante o período.</li> <li>2.4) Melhora da função pulmonar após 4 semanas de tratamento com CI: aumento do <math>VEF_1 &gt; 12\%</math> e <math>&gt; 200</math> mL (ou aumento do PFE <math>&gt; 20\%</math>)</li> <li>2.5) Variação excessiva da função pulmonar entre as consultas: variação do <math>VEF_1 &gt; 12\%</math> e <math>&gt; 200</math> mL em adultos; variação do <math>VEF_1 &gt; 12\%</math> ou variação do PFE <math>&gt; 15\%</math> em crianças</li> <li>2.6) As limitações da % de mudança em relação à linha de base (item 2.1) também se aplicam aos efeitos dos CI e à variabilidade entre os testes; portanto, deve-se ter cuidado ao interpretar as alterações em pacientes com valores basais notavelmente baixos ou altos.</li> <li>2.7) Resultado positivo no teste de broncoprovocação por exercício: Reduções no <math>VEF_1</math> de 10-25%, 26-50% e <math>&gt; 50\%</math> indicam broncoespasmo induzido por exercício leve, moderado e grave, respectivamente.</li> <li>2.8) Resultado positivo em outros testes de broncoprovocação: Uma redução do <math>VEF_1 \geq 20\%</math> com doses padrão de metacolina (estimulação direta dos receptores da musculatura lisa das vias aéreas) ou <math>\geq 15\%</math> com provocações indiretas padronizadas das vias aéreas (hiperventilação voluntária eucápnica, solução salina hipertônica ou manitol em pó seco) liberando mediadores endógenos para causar a contração da musculatura lisa das vias aéreas. As provocações inalatórias diretas são consideradas mais sensíveis, porém menos específicas; assim, provocações indiretas podem ser usadas para confirmar a asma após um resultado positivo no teste de broncoprovocação com metacolina.</li> <li>2.9) Um resultado positivo no teste de broncoprovocação com metacolina não é diagnóstico de asma sem história clínica sugestiva e, apesar de alto valor preditivo negativo, nem sempre descarta a asma em pacientes assintomáticos no momento do teste. A gravidade da hiper-reatividade das vias aéreas pode ser usada com dados clínicos para estimar a probabilidade pós-teste de asma.</li> </ul> </li> <li>• Uma grande resposta de volume ao broncodilatador inalatório (FVC) em um paciente com DPOC pode estar associada a uma melhora semelhante no <math>VEF_1</math>; este último achado não deve ser estritamente interpretado como sendo asma. Esse erro comum tem contribuído para o aumento da prevalência da sobreposição de asma e DPOC.</li> <li>• O aumento da variabilidade longitudinal do <math>VEF_1</math> em um paciente com DPOC, particularmente quando a CVF varia apenas modestamente, pode sugerir a presença de asma no contexto clínico correto, levando a um uso mais liberal de CI.</li> <li>• Embora não sejam específicas para asma, alterações sutis como fluxos expiratórios médios e finais máximos baixos, curva fluxo-volume com concavidade acentuada e aumento da resistência específica das vias aéreas podem ajudar no diagnóstico de obstrução leve em pacientes nos quais haja a suspeita.</li> <li>• A análise da morfologia da alça fluxo-volume pode às vezes sugerir a presença de obstrução do fluxo aéreo superior/central, o que pode simular asma. Deve-se ter cuidado para garantir que esses padrões anormais sejam reprodutíveis e não estejam relacionados a uma técnica inadequada.</li> <li>• A oscilometria de impulso pode ser útil no diagnóstico de asma por meio de broncodilatação ou broncoprovocação em pacientes com espirometria preservada. Estão disponíveis pontos de corte para definir a hiper-reatividade das vias aéreas durante os testes de broncoprovocação.</li> <li>• Embora raramente se observe <math>DL_{CO}</math> baixa em pacientes com asma (a menos que haja outra causa para o comprometimento das trocas gasosas), uma <math>DL_{CO}</math> normal não necessariamente sugere asma na presença de obstrução, porque pode ocorrer em um paciente com DPOC no qual a bronquite crônica predomina sobre o enfisema.</li> <li>• A obesidade frequentemente cria desafios ao diagnóstico de asma, levando a um diagnóstico falso-positivo (compressão das vias aéreas centrais e aumento do colapso das pequenas vias aéreas na expiração forçada, por exemplo) ou falso-negativo (subestimação da CVF resultando em relação <math>VEF_1/CVF</math> “preservada”). A história clínica e os dados laboratoriais podem fornecer informações auxiliares importantes para o esclarecimento diagnóstico.</li> </ul>

[Continua...▶](#)

**Quadro 1.** Informações fundamentais fornecidas pelos testes de função pulmonar relevantes para o manejo da asma em pacientes individuais. (Continuação...)

Cenário clínico	Recomendações
Resposta ao tratamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>A espirometria é geralmente recomendada 3-6 meses após o início do tratamento, a fim de registrar a melhor função pulmonar do paciente e, em seguida, periodicamente (pelo menos uma vez a cada 1 ou 2 anos ou mais frequentemente em pacientes de risco e naqueles com asma grave).</li> <li>Se o paciente apresentar sintomas persistentes (dispneia, intolerância ao exercício e uso excessivo de medicamentos de alívio, por exemplo) ou obstrução do fluxo aéreo, testes mais frequentes podem ser necessários (a intervalos de 3-6 meses, por exemplo). Os resultados dos testes podem ser usados para determinar se os sintomas refletem asma mal controlada ou diagnóstico/compliação alternativos.</li> <li>Se os sintomas estiverem bem controlados e a espirometria anterior for normal, a espirometria de controle pode ser realizada com menos frequência (a cada 1-3 anos).</li> <li>Uma resposta de volume (<math>\Delta</math>capacidade inspiratória <math>&gt; 200</math> mL e <math>\Delta</math>CVF ou capacidade vital <math>&gt; 15\%</math>, por exemplo) pode ser mais relevante para a melhora dos sintomas do que uma resposta de fluxo (isto é, um aumento significativo do VEF<sub>1</sub>, mas não da CVF).</li> </ul>
Gravidade da doença/estimativa de risco	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indivíduos com VEF<sub>1</sub> entre 60-80% do previsto têm risco 2,5 vezes maior de apresentar crises, e aqueles com VEF<sub>1</sub> <math>&lt; 60\%</math> do previsto têm risco <math>&gt; 4</math> vezes maior de apresentar episódios agudos que aqueles com VEF<sub>1</sub> <math>&gt; 80\%</math> previsto.</li> <li>Um risco de exacerbação 20% maior é observado para cada aumento de 10% na resposta ao broncodilatador.</li> <li>Embora o diagnóstico de asma baseie-se na espirometria, uma maior carga de dispneia pode ser explicada por um maior aprisionamento aéreo (aumento do VR) e/ou menor capacidade inspiratória a um determinado VEF<sub>1</sub>.</li> <li>Reduções do PFE <math>\geq 20\%</math> em relação ao previsto ou ao melhor individual do paciente indicam uma exacerbação da asma: a exacerbação é considerada "moderada" se o PFE estiver entre 51-70% e "grave" se o PFE for <math>\leq 50\%</math> do previsto.</li> <li>Medidas de PFE podem ser úteis para detectar obstrução grave insuspeita do fluxo aéreo naqueles que cuja percepção dos sintomas da asma é ruim.</li> <li>Hipoxemia acentuada (PaO<sub>2</sub> <math>&lt; 60</math> mmHg e SpO<sub>2</sub> <math>&lt; 90\%</math>) é rara durante crises de asma não complicada e sugere a presença de exacerbação potencialmente fatal e possíveis complicações (pneumonia, atelectasias causadas por tampões mucosos e pneumotórax espontâneo, por exemplo).</li> <li>O <i>drive</i> respiratório é geralmente maior em pacientes com asma aguda, resultando em hiperventilação e baixa PaCO<sub>2</sub>. Portanto, uma PaCO<sub>2</sub> normal durante uma exacerbação da asma pode indicar um episódio grave. Hipercapnia e insuficiência respiratória podem se desenvolver rapidamente com qualquer obstrução adicional das vias aéreas ou com fadiga muscular respiratória. Hipercapnia progressiva durante uma exacerbação da asma é geralmente uma indicação de ventilação mecânica.</li> </ul>

CI: corticosteroide(s) inalatório(s).

## REFERÊNCIAS

- Lougheed DM, Webb KA, O'Donnell DE. Breathlessness during induced lung hyperinflation in asthma: the role of the inspiratory threshold load. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(3):911-20. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.3.7663804>
- Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest.* 2007;132(4):1151-1161. <https://doi.org/10.1378/chest.05-3084>
- Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, Ross K, Bhakta NR, Cardet JC, et al. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Apr 1;197(7):971]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(3):302-313. <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0419OC>
- Ciólkowski J, Hydzik P, Rachel M, Mazurek-Durlak Z, Skalska-Izdebska R, Mazurek H. Childhood asthma treatment based on indirect hyperresponsiveness test: Randomized controlled trial [published online ahead of print, 2023 Jun 21]. *Pediatr Pulmonol.* 2023;10.1002/ppul.26556. <https://doi.org/10.1002/ppul.26556>
- Cherian M, Magner KMA, Whitmore GA, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Bergeron C, et al. Patient and physician factors associated with symptomatic undiagnosed asthma or COPD. *Eur Respir J.* 2023;61(2):2201721. <https://doi.org/10.1183/13993003.01721-2022>
- Reyna ME, Bedard MA, Subbarao P. Lung Function as a Biomarker of Health: An Old Concept Rediscovered. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(2):117-119. <https://doi.org/10.1164/rccm.202305-0911ED>



# Fatores preditivos de maior precisão diagnóstica com EBUS com sonda radial

Andreia Barroso<sup>1</sup>, Flávia Lin<sup>2</sup>, Maria Cristina Carrondo<sup>3</sup>, Addy Palomino<sup>2</sup>, Sergio Eduardo Demarzo<sup>2</sup>, Viviane Rossi Figueiredo<sup>2</sup>, Marcia Jacomelli<sup>2</sup>

1. Unidade de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Faro, Portugal.
2. Serviço de Endoscopia Respiratória, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Departamento de Ciências Médicas, Sociais e Humanas, Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Recebido: 10 março 2023.  
Aprovado: 6 julho 2023.

Trabalho realizado no Serviço de Endoscopia Respiratória, Departamento de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar fatores preditivos de maior precisão diagnóstica com EBUS com sonda radial. **Métodos:** Revisão retrospectiva de pacientes consecutivos submetidos a EBUS radial entre fevereiro de 2012 e janeiro de 2020. Parâmetros como a presença do sinal brônquico na TC, a posição da sonda radial de EBUS, o tamanho da lesão, a localização da lesão e o tipo de lesão foram analisados em relação a dois desfechos definidos (diagnóstico final ou sem diagnóstico). A análise univariada foi usada para explorar os efeitos individuais de cada parâmetro na precisão do diagnóstico. A regressão logística multivariada foi realizada para identificar preditores significativos de precisão diagnóstica. **Resultados:** O EBUS radial foi usado para fins diagnósticos em 101 pacientes. A lesão era < 3 cm em 59 pacientes (58,4%) e predominantemente sólida em 60,3%. Houve correlação positiva entre a posição da sonda radial de EBUS e a precisão do diagnóstico ( $p = 0,036$ ), sendo que 80,9% dos pacientes apresentaram o sinal brônquico na TC. Além disso, 89% dos pacientes apresentaram o sinal brônquico na TC e correlação com a precisão do diagnóstico ( $p = 0,030$ ), sendo que 65,8% das lesões localizavam-se no lobo superior esquerdo/direito ( $p = 0,046$ ). Com a sonda radial de EBUS dentro da lesão-alvo, o rendimento diagnóstico foi de 80,8%. Com a sonda adjacente à lesão, o rendimento diagnóstico foi de 19,2%. O sinal brônquico na TC foi o único parâmetro que influenciou de forma independente a precisão do diagnóstico (OR ajustada = 3,20; IC95%: 1,081-9,770;  $p = 0,036$ ). **Conclusões:** O sinal brônquico na TC é um poderoso preditor de diagnóstico bem-sucedido por meio de EBUS radial.

**Descritores:** Técnicas de diagnóstico do sistema respiratório; Ultrassonografia; Broncoscopia.

## INTRODUÇÃO

O EBUS foi inicialmente descrito por Hürter & Hanrath em 1992.<sup>(1)</sup> Desde então, tornou-se uma ferramenta valiosa para os broncoscopistas porque permite a visualização da parede das vias aéreas, do pulmão e do mediastino.<sup>(1)</sup> Com os avanços do EBUS, um número cada vez maior de doenças do tórax pode agora ser detectado por meio de broncoscopia.

Um transdutor rotatório flexível é empregado na sonda radial de EBUS, que pode ser inserida com ou sem bainha guia no canal de trabalho de um broncoscópio. Esse dispositivo cria uma imagem de 360° (radial) das estruturas circundantes fora da parede das vias aéreas, permitindo a detecção de lesões pulmonares periféricas. Por isso, o EBUS com sonda radial tem o potencial de melhorar o rendimento diagnóstico da broncoscopia convencional.

O EBUS radial ganhou amplo reconhecimento como um procedimento eficaz para aumentar a sensibilidade e precisão do diagnóstico de lesões pulmonares periféricas. De fato, o EBUS radial aproveita ao máximo as propriedades ecogênicas distintas de diferentes tecidos pulmonares para localizar com precisão nódulos ou massas

pulmonares. Isso não apenas auxilia na localização da lesão, mas também pode fornecer informações valiosas sobre a causa básica.

Durante a biópsia pulmonar transbrônquica com um broncoscópio flexível, certos fatores anatômicos, tais como os ângulos de ramificação significativos dos brônquios subsegmentares a partir de seus brônquios de origem e variações dos ângulos de ramificação durante a respiração, podem apresentar desafios.<sup>(2)</sup> Por isso, pode ser difícil identificar o brônquio correto a ser abordado com o broncoscópio flexível. No entanto, o uso do EBUS radial como adjuvante pode fornecer informações adicionais a respeito do trajeto até a lesão, melhorando assim as taxas de sucesso das biópsias.

Em virtude de seu perfil de risco favorável em comparação com a aspiração transtorácica com agulha (com taxas de pneumotórax de 0,8% e 25%, respectivamente),<sup>(3-5)</sup> o EBUS radial tornou-se uma ferramenta fundamental para o diagnóstico de lesões pulmonares periféricas em todo o mundo. Neste estudo, buscamos avaliar fatores preditivos de maior precisão diagnóstica com EBUS radial.

## Endereço para correspondência:

Marcia Jacomelli. Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44, Cerqueira César, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel.: 55 11 2661-5612. E-mail: jacomelli.marcia@yahoo.com.br  
Apoio financeiro: Nenhum.

## MÉTODOS

### Pacientes

Foram analisados retrospectivamente os prontuários médicos de pacientes submetidos a broncoscopia entre fevereiro de 2012 e janeiro de 2020 no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em São Paulo (SP). O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Protocolo n. 4.535.270). Todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes de serem submetidos à broncoscopia.

Foram incluídos pacientes com idade > 18 anos com lesão pulmonar visível por meio de EBUS radial e acompanhamento clínico adequado até a confirmação do diagnóstico. Foram excluídos os pacientes cuja lesão não pôde ser vista por meio de EBUS radial, aqueles que constituíram perda de seguimento e aqueles cujo diagnóstico foi feito por meio de biópsias endobrônquicas visíveis na broncoscopia convencional.

### Análise da TC

Todos os pacientes participantes foram submetidos a TC de tórax. Os exames foram realizados com os pacientes em decúbito dorsal, no sentido craniocaudal, no fim da inspiração. As imagens de TC foram analisadas quanto a diversos parâmetros: a presença do sinal brônquico, o tamanho da lesão, o tipo de lesão e a localização da lesão. O brônquio-alvo em cada caso foi identificado por meio de discussão em grupo, e os resultados foram confirmados assim. As imagens de TC foram examinadas quanto à presença do sinal brônquico, isto é, um brônquio que levasse diretamente à lesão-alvo.

### EBUS radial

Após a administração de anestesia tópica, todos os pacientes foram levemente sedados com doses calculadas individualmente de fentanil, midazolam e/ou propofol i.v.

Foram usados um broncoscópio flexível com diâmetro externo de 5,5 mm e canal de trabalho de 2,2 mm e uma sonda ultrassonográfica radial flexível de 20 MHz (UM-S20-20R; *Olympus Medical Systems Corp.*, Tóquio, Japão). Após o posicionamento do broncoscópio próximo do segmento brônquico acometido (escolhido após a análise das imagens de TC de tórax), a sonda ultrassonográfica foi direcionada à área-alvo para localizar a lesão. A sonda foi então removida do canal de trabalho, permitindo a introdução do instrumento de amostragem (pinça de biópsia, escova de citologia ou agulha de aspiração).

### Definições do estudo

As lesões foram classificadas com base no tamanho ( $\leq 3$  cm ou  $> 3$  cm) e tipo (lesão sólida, lesão escavada sólida, lesão cavitária, opacidade em vidro fosco ou

infiltrado). O local da lesão foi classificado em lobo superior direito, lobo médio direito, lobo inferior direito, lobo superior esquerdo e lobo inferior esquerdo. O sinal brônquico na TC foi classificado em presente e ausente. A posição da sonda radial de EBUS foi classificada em "dentro da lesão" (no centro da lesão ou circundada por ela) e "adjacente à lesão" (adjacente à lesão e não totalmente em contato com ela). As lesões foram classificadas em malignas e benignas com base nos achados da biópsia por EBUS radial.

### Análise estatística

As características da população do estudo foram descritas por meio de médias e intervalos interquartís (no caso das variáveis contínuas) ou frequências absolutas (no caso das variáveis categóricas). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi realizado para testar a normalidade da distribuição. Como nenhuma das variáveis apresentou distribuição normal ( $p > 0,05$ ), foram realizados testes não paramétricos. O coeficiente de correlação de Spearman foi usado na análise bivariada. Na análise multivariada, foi realizada a regressão logística do tipo forward stepwise para investigar fatores que afetassem a precisão diagnóstica, que foi avaliada como variável dicotômica (diagnóstico preciso ou impreciso), sendo considerada a variável dependente. As variáveis independentes foram sexo (masculino/feminino), idade, doença pulmonar, tamanho da lesão, tipo de lesão, localização da lesão, sinal brônquico na TC e posição da sonda radial de EBUS. A escolha do grupo de referência para as variáveis categóricas (dicotômicas ou não) baseou-se na menor frequência absoluta da categoria (no caso da variável sexo) ou na primeira categoria da variável estudada (no caso das demais variáveis). O teste de Hosmer-Lemeshow foi usado para adicionar as variáveis independentes ao modelo. Para a validação do modelo, sua capacidade discriminatória, sensibilidade e especificidade foram analisadas por meio da ASC. Todas as OR foram apresentadas com seus respectivos IC95%. O nível de significância adotado foi de  $p = 0,05$ . Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *IBM SPSS Statistics*, versão 23.0 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA) para Windows.

## RESULTADOS

Dos 101 pacientes submetidos a biópsia por EBUS radial, 56 (55,4%) eram homens e 45 (44,6%) eram mulheres. A maioria (56,4%) dos pacientes tinha idade < 65 anos. A lesão era < 3 cm em 59 (58,4%) dos pacientes e predominantemente sólida em 60,3%. O local mais comum da lesão foi o lobo superior direito (em 27,3%), seguido do lobo superior esquerdo (em 22,3%). A maioria dos pacientes ( $n = 85$ ; 84,2%) apresentava o sinal brônquico na TC, e a sonda ficou dentro da lesão em 76 (75,2%). Durante o procedimento, 89 pacientes (81,1%) não apresentaram complicações. As características basais dos pacientes incluídos no estudo estão resumidas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Características basais da população do estudo.

Característica	(N = 101)
Idade, anos	
Média [IIQ]	62 [55-71]
Mínimo-máximo	19-88
Sexo, n (%)	
Masculino	56 (55,4)
Feminino	45 (44,6)
Doença pulmonar, n (%)	
Maligna	60 (59,4)
Benigna	41 (40,6)
Tamanho da lesão, n (%)	
≤ 3 cm	59 (58,4)
> 3 cm	42 (41,6)
Localização da lesão, n (%)	
Lobo superior direito	33 (32,7)
Lobo superior esquerdo	27 (26,7)
Lobo inferior esquerdo	19 (18,8)
Lobo inferior direito	16 (15,9)
Lobo médio direito	6 (5,9)
Tipo de lesão, n (%)	
Lesão sólida	73 (72,3)
Opacidade em vidro fosco	11 (10,9)
Lesão escavada sólida	8 (7,9)
Lesão cavitária	6 (6,0)
Infiltrado	3 (2,9)
Sinal brônquico na TC, n (%)	
Sim	85 (84,2)
Não	16 (15,8)
Posição da sonda de EBUS, n (%)	
Dentro da lesão	76 (75,2)
Adjacente à lesão	25 (24,8)

A Figura 1 mostra a correlação entre o diagnóstico final obtido por meio de biópsia por EBUS radial e as características clínicas dos pacientes. Houve correlação positiva entre a posição da sonda radial de EBUS e a precisão do diagnóstico ( $p = 0,036$ ), sendo que 80,9% dos pacientes apresentaram o sinal brônquico na TC. Além disso, 89% apresentaram o sinal brônquico na TC e correlação com a precisão do diagnóstico ( $p = 0,030$ ), sendo que 65,8% das lesões localizavam-se no lobo superior esquerdo/direito ( $p = 0,046$ ).

A Tabela 2 mostra os resultados da análise de regressão logística com a precisão diagnóstica como variável dependente. O modelo apresentou valor de  $p < 0,001$ . O teste de Hosmer-Lemeshow revelou valor de  $p = 0,834$ , e a ASC foi = 0,918, indicando que o modelo apresentou excelente sensibilidade e especificidade (Figura 2).

## DISCUSSÃO

O principal objetivo de nosso estudo foi explorar fatores associados a maior precisão diagnóstica com EBUS radial. Assim, a análise univariada foi usada para considerar os efeitos individuais de cada parâmetro na precisão diagnóstica. Notamos que a posição da sonda

(dentro da lesão), a presença do sinal brônquico na TC e a localização da lesão (no lobo superior esquerdo/direito) correlacionaram-se positivamente com a precisão do diagnóstico.

O segundo grande objetivo do presente estudo foi identificar preditores significativos de precisão diagnóstica. Após ajustar as variáveis de acordo com as características demográficas da população do estudo, a regressão logística multivariada demonstrou claramente que o sinal brônquico é um preditor mais forte do que os outros parâmetros avaliados e é o único parâmetro que influencia de forma independente a precisão diagnóstica.

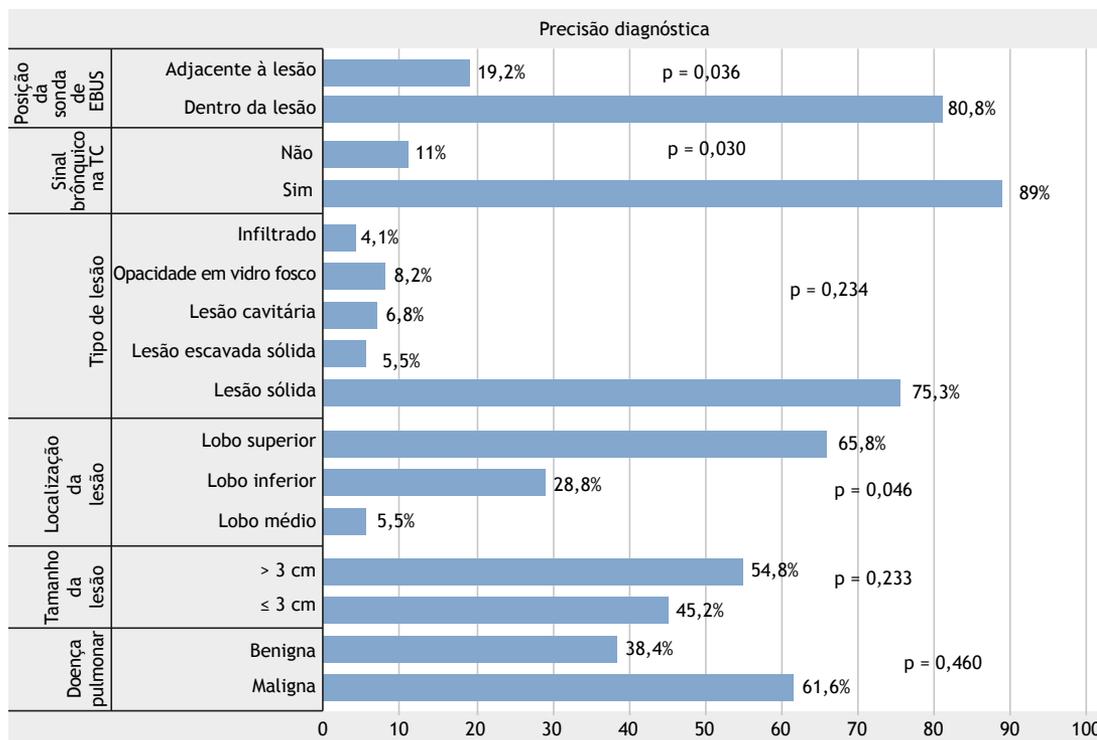
Os achados deste estudo diferem dos de estudos anteriores sobre a relação entre EBUS radial e o sinal brônquico. Por exemplo, Yamada et al. realizaram uma análise retrospectiva de 158 lesões e observaram que a identificação da lesão por meio de EBUS radial foi o único preditor significativo de sucesso da biópsia com base na análise multivariada.<sup>(6)</sup> No entanto, apenas 58 pacientes eram elegíveis para a avaliação tomográfica do sinal brônquico, e vários adjuvantes foram usados no estudo, o que pode ter reduzido a significância do sinal brônquico.

Múltiplos estudos mostram que o tamanho da lesão tem impacto considerável na precisão diagnóstica do EBUS radial.<sup>(7-11)</sup> Em nosso estudo, o rendimento diagnóstico de lesões > 3 cm foi superior ao de lesões < 3 cm (54,8% vs. 45,2%), mas a diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,233$ ).

Vários fatores têm sido consistentemente relacionados com maior precisão diagnóstica do EBUS radial. Primeiro, já se demonstrou que o uso de EBUS radial para identificar a lesão-alvo melhora a precisão.<sup>(12)</sup> Segundo, posicionar a sonda radial no centro da lesão (em vez de adjacente a ela) também melhora a precisão.<sup>(13,14)</sup> No entanto, esses fatores são identificáveis apenas durante o procedimento e não podem ser usados para selecionar pacientes previamente. Portanto, o exame cuidadoso da TC antes do procedimento, particularmente para avaliar a presença do sinal brônquico, é fundamental para melhorar o desfecho diagnóstico.

Para melhorar a probabilidade pré-teste de um EBUS radial bem-sucedido, vários passos podem ser dados. Primeiro, é importante ter uma compreensão sólida da segmentação brônquica. Segundo, a TC deve ser realizada no máximo 3-4 meses antes do EBUS radial. Terceiro, deve-se traçar o trajeto do brônquio principal até o subsegmento da lesão. Quarto, a lesão no brônquio subsegmentar deve ser localizada por meio da sonda radial de EBUS. Finalmente, a avaliação por EBUS radial não deve ser adiada, em virtude da possibilidade de atelectasias decorrentes da anestesia ou sedação.

É importante reconhecer as limitações de nosso estudo. Primeiro, o fato de que se trata de um estudo retrospectivo não randomizado realizado em um único centro pode ter introduzido um viés de seleção.

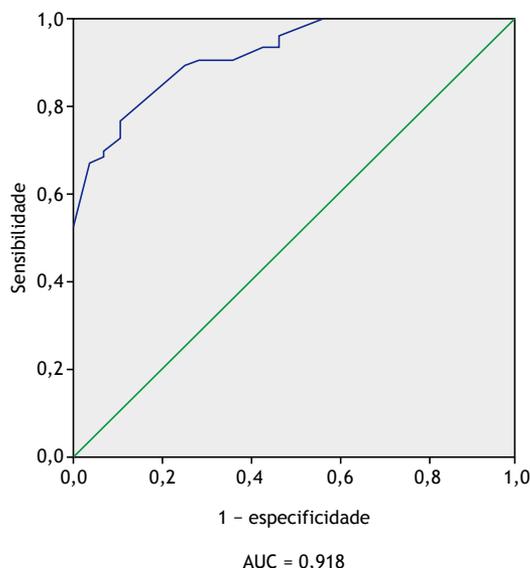


**Figura 1.** Precisão diagnóstica do EBUS com sonda radial, baseada em características clínicas. Na análise multivariada, a presença do sinal brônquico na TC permaneceu como o único preditor independente de precisão diagnóstica (OR ajustada = 3,20; IC95%: 1,081-9,770; p = 0,036).

**Tabela 2.** Regressão logística multivariada para fatores que afetam a precisão do diagnóstico.<sup>a</sup>

Análise multivariada			
Variável independente	OR ajustada (IC95%)	p	
Sinal brônquico na TC			
Não (grupo de referência)	1		
Sim	3,250 (1,081-9,770)	0,036	

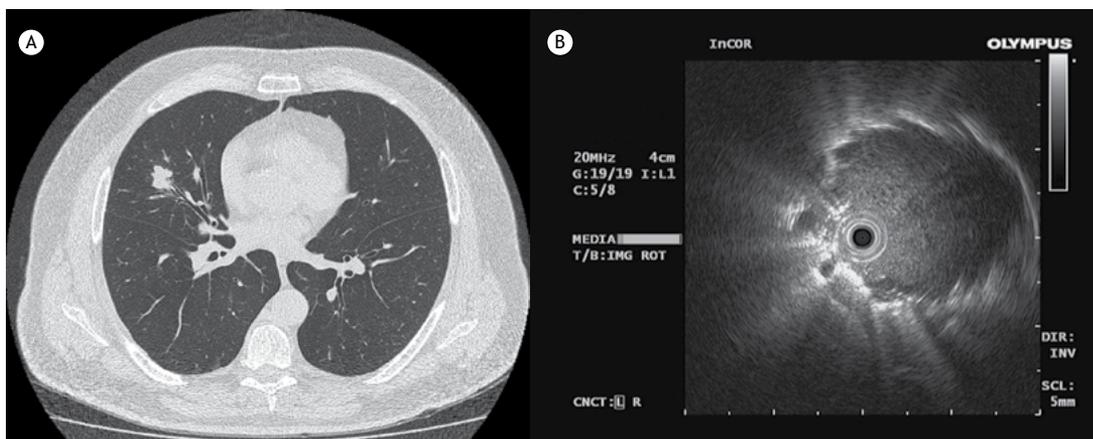
<sup>a</sup>Variáveis incluídas no modelo: sexo, idade, doença pulmonar, tamanho da lesão, localização da lesão, tipo de lesão, sinal brônquico na TC, posição da sonda de EBUS e complicações.



**Figura 2.** Curva ROC para fatores que afetam a precisão do diagnóstico.

Segundo, as broncoscopias não foram realizadas pelo mesmo broncoscopista, e não medimos o impacto que as diferenças no nível de habilidade poderiam ter na precisão do diagnóstico. Terceiro, a escolha do broncoscópio e dos dispositivos de amostragem variou de forma independente para cada caso. Quarto, não tivemos acesso à avaliação rápida no local durante o procedimento. Estudos prospectivos randomizados são necessários para uma avaliação mais aprofundada da precisão diagnóstica do EBUS radial e para identificar potenciais áreas de melhoria.

Este estudo mostrou que a presença do sinal brônquico na TC é um preditor significativo de melhor precisão diagnóstica com EBUS radial, independentemente do tamanho, localização ou tipo de lesão. Isso sugere que pacientes com o sinal brônquico na TC podem ser bons candidatos a EBUS radial porque têm maior probabilidade de sucesso diagnóstico com o procedimento.



**Figura 3.** Comparação entre TC (em A) e EBUS com sonda radial com a sonda posicionada dentro da lesão (em B).

### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

AB: concepção e delineamento do estudo; interpretação dos dados; redação do manuscrito. MCC: análise e interpretação dos dados. FL, AP, SED, VRF e MJ:

revisão do manuscrito e aprovação da versão final para publicação.

### CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

### REFERÊNCIAS

- Hürter T, Hanrath P. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. *Thorax*. 1992;47(7):565-7. <https://doi.org/10.1136/thx.47.7.565>
- Sakurada A, Takahashi N, Sato M, Miyagawa Y, Matsumura H, Murakami G. Are difficulties during transbronchial lung biopsy/brushing through a fiberoptic bronchoscope based on the bronchial anatomy?. *Surg Radiol Anat*. 2005;27(2):94-99. <https://doi.org/10.1007/s00276-004-0297-0>
- Dhillon SS, Harris K. Bronchoscopy for the diagnosis of peripheral lung lesions. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl 10):S1047-S1058. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.05.48>
- Hayama M, Izumo T, Matsumoto Y, Chavez C, Tsuchida T, Sasada S. Complications with Endobronchial Ultrasound with a Guide Sheath for the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions. *Respiration*. 2015;90(2):129-135. <https://doi.org/10.1159/000431383>
- Paone G, Nicastrì E, Lucantoni G, Dello Iacono R, Battistoni P, D'Angeli AL, et al. Endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions. *Chest*. 2005;128(5):3551-3557. <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3551>
- Yamada N, Yamazaki K, Kurimoto N, Asahina H, Kikuchi E, Shinagawa N, et al. Factors related to diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath in small peripheral pulmonary lesions. *Chest*. 2007;132(2):603-608. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0637>
- Evison M, Crosbie PA, Morris J, Martin J, Barber PV, Booton R. Can computed tomography characteristics predict outcomes in patients undergoing radial endobronchial ultrasound-guided biopsy of peripheral lung lesions?. *J Thorac Oncol*. 2014;9(9):1393-1397. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000249>
- Minezawa T, Okamura T, Yatsuya H, Yamamoto N, Morikawa S, Yamaguchi T, et al. Bronchus sign on thin-section computed tomography is a powerful predictive factor for successful transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound with a guide sheath for small peripheral lung lesions: a retrospective observational study. *BMC Med Imaging*. 2015;15:21. <https://doi.org/10.1186/s12880-015-0060-5>
- Steinfurt DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37(4):902-910. <https://doi.org/10.1183/09031936.00075310>
- Asahina H, Yamazaki K, Onodera Y, Kikuchi E, Shinagawa N, Asano F, et al. Transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath and virtual bronchoscopic navigation. *Chest*. 2005;128(3):1761-1765. <https://doi.org/10.1378/chest.128.3.1761>
- Asano F, Matsuno Y, Tsuzuku A, Anzai M, Shinagawa N, Yamazaki K, et al. Diagnosis of peripheral pulmonary lesions using a bronchoscope insertion guidance system combined with endobronchial ultrasonography with a guide sheath. *Lung Cancer*. 2008;60(3):366-373. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.10.022>
- Huang CT, Ho CC, Tsai YJ, Yu CJ, Yang PC. Factors influencing visibility and diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound in peripheral pulmonary lesions. *Respirology*. 2009;14(6):859-864. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01585.x>
- Steinfurt DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37(4):902-910. <https://doi.org/10.1183/09031936.00075310>
- Shirakawa T, Imamura F, Hamamoto J, Honda I, Fukushima K, Sugimoto M, et al. Usefulness of endobronchial ultrasonography for transbronchial lung biopsies of peripheral lung lesions. *Respiration*. 2004;71(3):260-268. <https://doi.org/10.1159/000077424>



# Fatores de risco para óbito e gravidade da doença em pacientes internados com COVID-19 vacinados e não vacinados: estudo de coorte retrospectivo

Guilherme Jorge Costa<sup>1</sup>, José Roberto da Silva Junior<sup>2</sup>,  
Caio Cesar Arruda da Silva<sup>2</sup>, Tiago Pessoa Ferreira de Lima<sup>3</sup>,  
Mariana Menezes Costa<sup>2</sup>, Marcos Henrique Oliveira Sousa<sup>2</sup>,  
Gabriela Carla dos Santos Costa<sup>1</sup>, José Iran Costa Júnior<sup>1</sup>,  
Mozart Júlio Tabosa Sales<sup>2</sup>

1. Departamento de Ensino e Pesquisa, Hospital Alfa, Recife (PE) Brasil.
2. Departamento de Ensino e Pesquisa, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP – Recife (PE) Brasil.
3. Instituto Federal de Pernambuco – IFPE – Palmares (PE) Brasil.

Recebido: 4 maio 2023.

Aprovado: 5 junho 2023.

Trabalho realizado no Departamento de Ensino e Pesquisa, Hospital Alfa, Recife (PE) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Traçar o perfil clínico de pacientes internados com COVID-19 que haviam sido vacinados antes da hospitalização e comparar os fatores de risco para óbito e a taxa de sobrevida em 28 dias entre esses internados vacinados com uma, duas ou três doses e pacientes internados com COVID-19 não vacinados. **Métodos:** Estudo de coorte observacional retrospectivo envolvendo pacientes com COVID-19 internados em um hospital de referência na cidade do Recife (PE) entre julho de 2020 e junho de 2022. **Resultados:** A amostra foi composta por 1.921 pacientes internados, dos quais 996 (50,8%) haviam sido vacinados antes da hospitalização. Após ajuste do risco de mortalidade para os pacientes vacinados, aqueles submetidos à ventilação mecânica invasiva (VMI) apresentaram o maior risco de mortalidade (OR ajustada [ORa] = 7,4; IC95%: 3,8-14,1;  $p < 0,001$ ), seguidos pelos pacientes > 80 anos (ORa = 7,3; IC95%: 3,4-15,4;  $p < 0,001$ ) e aqueles que necessitam de vasopressores (ORa = 5,6; IC95%: 2,9-10,9;  $p < 0,001$ ). Após ajuste do risco de mortalidade para todos os pacientes, o recebimento de três doses de vacina (ORa = 0,06; IC95%: 0,03-0,11;  $p < 0,001$ ) foi o fator de proteção mais importante contra o óbito. Houve benefícios progressivos da vacinação, com redução da frequência de internações em UTI, de uso de VMI e de óbitos (de 44,9%, 39,0% e 39,9% após a primeira dose para 16,7%, 6,2% e 4,4% após a terceira dose, respectivamente), bem como melhora significativa na sobrevida após cada dose subsequente ( $p < 0,001$ ). **Conclusões:** As vacinas foram efetivas na redução da gravidade da doença e dos óbitos nesta coorte de pacientes internados com COVID-19, e a aplicação de doses adicionais conferiu-lhes proteção vacinal cumulativa.

**Descritores:** COVID-19; Fatores de risco; Mortalidade hospitalar; Vacinação.

## INTRODUÇÃO

Globalmente, até 30 de novembro de 2022, houve mais de 640 milhões de casos confirmados de COVID-19 e 6,6 milhões de óbitos; além disso, foi aplicado um total de 13 bilhões de doses de vacina, de acordo com a OMS.<sup>(1)</sup> No Brasil, no mesmo período, houve mais de 35 milhões de casos e aproximadamente 690.000 óbitos por COVID-19, e foram aplicadas quase 493 milhões de doses de vacina.<sup>(1)</sup> Além disso, os pacientes hospitalizados com COVID-19 foram os mais caros para o sistema de saúde e apresentaram alta taxa de mortalidade, especialmente aqueles internados em unidades de cuidados críticos.<sup>(2-4)</sup>

Os programas de vacinação reduziram as taxas de hospitalização, internação em UTI e mortalidade por COVID-19.<sup>(5,6)</sup> Um importante estudo observacional de base populacional em Israel mostrou que o programa de

vacinação contra a COVID-19 reduziu significativamente o número de casos assintomáticos e sintomáticos de infecção por SARS-CoV-2, hospitalizações, casos de doença grave e óbitos, mesmo em adultos mais velhos.<sup>(5)</sup> Um estudo de fase 3 internacional, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo mostrou que a eficácia de uma vacina de dose única para casos graves/críticos de COVID-19 com início pelo menos 14 dias e pelo menos  $\geq 28$  dias após a aplicação foi, respectivamente, de 76,7% e 85,4%, com números decrescentes de hospitalizações e óbitos.<sup>(7)</sup> Outro estudo mostrou que pacientes internados com COVID-19 totalmente vacinados apresentaram taxa de mortalidade inferior a 50%, e que a necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI) foi menos frequente nesses pacientes do que em pacientes não vacinados. No entanto, esses estudos não avaliaram os benefícios individuais da aplicação de múltiplas doses de vacinas,

## Endereço para correspondência:

Guilherme Jorge Costa. Departamento de Ensino e Pesquisa, Hospital Alfa, Avenida Visconde de Jequitinhonha, 1144, Boa Viagem, CEP 51030-020, Recife, PE, Brasil.

Tel.: 55 81 2122-4100. E-mail: guibacosta03@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro por meio do Termo de Cooperação Técnica n. 106 (TC106), firmado entre a Organização Pan-Americana da Saúde e a Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco.

mesmo quando os pacientes foram hospitalizados por COVID-19.

No Brasil, o programa de vacinação contra a COVID-19 teve início em 17 de janeiro de 2021, priorizando profissionais de saúde, a população idosa e pacientes com comorbidades crônicas. Novos surtos de COVID-19 ainda podem acontecer no futuro,<sup>(8)</sup> e é imperativo identificar os fatores de risco para óbito em pacientes vacinados hospitalizados por COVID-19 para que políticas de saúde pública adequadas possam ser implementadas. Assim, o objetivo deste estudo foi traçar o perfil clínico de pacientes internados com COVID-19 que haviam sido vacinados antes da hospitalização e comparar os fatores de risco para óbito e a sobrevida em 28 dias entre esses internados vacinados com uma, duas ou três doses e pacientes internados com COVID-19 não vacinados.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo

Neste estudo de coorte observacional retrospectivo, foram analisados dados de prontuários de pacientes internados em um hospital de referência com 100 leitos de UTI e 200 leitos de enfermaria para o diagnóstico e tratamento de casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 na cidade do Recife (PE) entre 1º de julho de 2020 e 30 de junho de 2022. Os pacientes foram incluídos na coorte se tivessem 18 anos ou mais, tivessem COVID-19 confirmada por teste de RT-PCR para SARS-CoV-2 e fossem internados no hospital. Os pacientes foram agrupados em vacinados (aqueles que haviam sido vacinados contra a COVID-19 antes da hospitalização) e não vacinados (aqueles que não haviam recebido nenhuma dose de vacina contra a COVID-19 antes da hospitalização).

Os pacientes foram excluídos do estudo se tivessem sido vacinados após a hospitalização ou se os dados de vacinação não pudessem ser identificados. Os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar ou óbito. O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira analisou e aprovou esta pesquisa (CAAE n. 35243120.7.0000.5205). As recomendações das diretrizes *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* foram utilizadas como referência.<sup>(9)</sup>

O desfecho primário foi a mortalidade hospitalar. Os desfechos secundários foram a frequência de internações em UTI e a necessidade de VMI. Foram avaliadas as seguintes variáveis demográficas, epidemiológicas e clínicas: idade (anos); faixa etária (< 50, 50-59, 60-69, 70-79 e > 80 anos); sexo (masculino ou feminino); etnia (branca ou outras); estado civil (solteiro [divorciado, solteiro, viúvo] ou casado [casado, vivendo com companheiro]); área de residência (Recife, região metropolitana do Recife ou outras); sintomas (febre, tosse, dispneia, diarreia e vômito; cada sintoma foi dicotomizado em sim ou não); sinais vitais (SpO<sub>2</sub>, FR e FC); comorbidades (hipertensão arterial sistêmica,

diabetes mellitus, obesidade, doença cardíaca crônica, doença pulmonar crônica, doença renal crônica, doença hematológica crônica, doença neurológica crônica, doença hepática crônica, câncer e imunodeficiência; cada comorbidade foi dicotomizada em sim ou não); variante do vírus (Gama, Delta e Ômicron; inferência baseada na circulação viral no período de estudo no Brasil); internação em UTI (dicotomizada em sim ou não); padrão de TC de tórax (típico ou atípico para a doença); suporte respiratório (VMI, ventilação mecânica não invasiva, oxigenoterapia e/ou nenhum); uso de vasopressores (dicotomizado em sim ou não); terapia renal substitutiva (dicotomizada em sim ou não); tempo de VMI (dias); tempo de internação hospitalar (dias); tempo de internação em UTI (dias); e taxa de mortalidade hospitalar.

### Análise estatística

Os dados foram analisados por meio do programa *IBM SPSS Statistics*, versão 19 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA). As análises foram realizadas apenas com os dados válidos. A análise descritiva da população estudada foi realizada por meio de medidas de média e desvio padrão para as variáveis contínuas e de distribuições de frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricas. Para comparar as variáveis contínuas e categóricas, respectivamente, foram utilizados o teste t e o teste do qui-quadrado. Utilizamos análises de regressão logística para explorar associações entre as variáveis, com ênfase na situação vacinal de cada paciente e no risco de óbito. As variáveis que apresentaram associação com os desfechos nas análises univariadas ( $p < 0,15$ ) foram testadas sequencialmente em um modelo multivariado, começando pela variável que mais se associou ao risco de óbito e continuando até que nenhuma outra variável alcançasse significância. As variáveis com valor de  $p < 0,05$  foram consideradas estatisticamente significativas no modelo multivariado. Utilizamos o método de Kaplan-Meier para avaliar a sobrevida em 28 dias nos pacientes internados vacinados com uma, duas ou três doses de vacina e nos pacientes internados não vacinados, utilizando o teste de *log-rank* para avaliar as diferenças entre as curvas. As diferenças foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Durante o período deste estudo, 3.930 pacientes hospitalizados foram selecionados entre aqueles que tiveram COVID-19 confirmada por teste de RT-PCR para SARS-CoV-2. Desses pacientes, 1.044 foram excluídos por não ser possível identificar dados de vacinação, e 996, por terem sido vacinados após a hospitalização. Portanto, 1.921 pacientes foram incluídos neste estudo: 996 vacinados (50,8%) e 925 não vacinados (49,2%). A maioria dos pacientes era idosa (média de idade = 62,2 ± 15,9 anos), do sexo masculino (53,9%), morava sozinho ou sem companheiro (80,3%), era não branca (71,2%) e residia na região metropolitana do Recife (41,7%). Os pacientes vacinados eram mais

velhos do que os não vacinados:  $66,5 \pm 15,5$  anos vs.  $57,6 \pm 15,1$  anos ( $p < 0,001$ ). Não houve diferenças significativas quanto ao sexo, etnia, estado civil e área de residência entre os pacientes vacinados e os não vacinados (Tabela 1).

Com relação aos sintomas relacionados à COVID-19, os mais frequentes foram dispneia (em 73,1%), tosse (em 55,6%) e febre (em 42,7%). Os pacientes com COVID-19 não vacinados apresentaram maior frequência da maioria dos sintomas ( $p < 0,001$ ). A maioria dos pacientes apresentava hipertensão (53,5%) e diabetes (31,8%). Com exceção da obesidade e da doença pulmonar crônica, comorbidades foram mais relatadas nos pacientes vacinados do que nos não vacinados ( $p < 0,001$ ). Em nossa amostra, dos 989 pacientes submetidos à TC de tórax, 756 (76,4%) apresentaram padrão típico de COVID-19. Além disso, dos 1.921 pacientes, 1.022 (53,2%) foram internados em UTI, 867 (45,1%) necessitaram de VMI, 763 (39,7%) utilizaram vasopressores, e 125 (6,5%) receberam hemodiálise. A mortalidade hospitalar global foi de 48,7%, sendo maior entre os pacientes não vacinados (60,8% vs. 37,4%;  $p < 0,001$ ). Os pacientes com COVID-19 não vacinados, em comparação com os vacinados, apresentaram maior frequência de padrão típico de COVID-19 na TC de tórax (84,1% vs. 70,6%;  $p < 0,001$ ), maior frequência de internação em UTI (60,9% vs. 46,1%;  $p < 0,001$ ) e maior frequência de necessidade de VMI (57,2% vs. 33,9%;  $p < 0,001$ ) e vasopressores (50,1% vs. 30,1%;  $p < 0,001$ ; Tabela 2).

Em geral, os não sobreviventes da COVID-19, quando comparados aos sobreviventes, eram mais velhos, tinham mais comorbidades, necessitaram de mais internações em UTI, apresentaram doença mais grave e apresentaram maior frequência de uso de VMI, vasopressores e hemodiálise, tanto no grupo vacinado quanto no grupo não vacinado (Tabela 3). Os sobreviventes da COVID-19 vacinados, quando comparados aos não sobreviventes vacinados, eram mais jovens ( $64,0 \pm 16,3$  anos vs.  $70,6 \pm 13,2$  anos;  $p < 0,001$ ) e apresentaram menor frequência de dispneia (66,3% vs. 75,3%;  $p = 0,003$ ), maior média de  $SpO_2$  na admissão hospitalar ( $96 \pm 3\%$  vs.  $94 \pm 6\%$ ;  $p < 0,001$ ), menor frequência de internação em UTI (29,7% vs. 73,5%;  $p < 0,001$ ) e menor frequência de necessidade de VMI (8% vs. 77%;  $p < 0,001$ ), vasopressores (5,8% vs. 70,8%;  $p < 0,001$ ) ou hemodiálise (4,2% vs. 12,1%;  $p < 0,001$ ; Tabela 3).

A frequência de óbitos, de uso de VMI e de internações em UTI foi, respectivamente, de 60,8%, 57,2% e 60,9% para os pacientes não vacinados ( $p < 0,001$ ); de 39,9%, 39,0% e 44,9% para os pacientes vacinados com uma dose ( $p < 0,001$ ); de 25,5%, 25,2% e 34,8% para os pacientes vacinados com duas doses ( $p < 0,001$ ); e de 4,4%, 6,2% e 16,7% para os pacientes vacinados com três doses (Figura 1A). Quanto às variantes da COVID-19, os pacientes infectados pela variante Gama apresentaram maior frequência de óbitos, de uso de VMI e de internações em UTI (Figura 1B).

**Tabela 1.** Características demográficas de pacientes internados com COVID-19 (N = 1.921) de acordo com o estado vacinal, 2020-2022.<sup>a</sup>

Característica	Amostra total	Grupo		p*
		Vacinado n = 996 (50,8)	Não vacinado n = 925 (49,2)	
Idade, anos				
Média $\pm$ dp	62,2 $\pm$ 15,9	66,5 $\pm$ 15,5	57,6 $\pm$ 15,1	< 0,001
Mediana	63	68	57	
Faixa etária, anos				
< 50	446 (23,2)	158 (15,9)	288 (31,1)	
50-59	357 (18,6)	125 (12,6)	232 (25,1)	
60-69	448 (23,3)	257 (25,8)	191 (20,6)	< 0,001
70-79	379 (19,7)	242 (24,3)	137 (14,8)	
$\geq$ 80	291 (15,1)	214 (21,5)	77 (8,3)	
Sexo				
Masculino	1.035 (53,9)	540 (54,2)	495 (53,5)	0,757
Feminino	886 (46,1)	456 (45,8)	430 (46,5)	
Etnia/cor da pele <sup>b</sup>				
Branca	305 (28,8)	143 (28,1)	162 (29,5)	0,625
Outras	754 (71,2)	366 (71,9)	388 (70,5)	
Estado civil <sup>c</sup>				
Solteiro(a)	1.536 (80,3)	819 (82,4)	717 (78,0)	0,016
Casado(a)	377 (19,7)	175 (17,6)	202 (22,0)	
Área de residência <sup>d</sup>				
Recife	680 (35,8)	358 (35,9)	322 (35,6)	
Área metropolitana do Recife	793 (41,7)	417 (41,9)	376 (41,6)	0,952
Outras	427 (22,5)	221 (22,2)	206 (22,8)	

<sup>a</sup>Valores expressos em n (%), exceto onde indicado. <sup>b</sup>n = 1.059. <sup>c</sup>n = 1.913. <sup>d</sup>n = 1.900. \*Teste do qui-quadrado.

**Tabela 2.** Características clínicas entre pacientes internados com COVID-19 (N = 1,921) de acordo com o estado vacinal, 2020-2022.<sup>a</sup>

Característica	Amostra total	Grupo		p*
		Vacinado n = 996 (50,8)	Não vacinado n = 925 (49,2)	
<b>Sintomas/sinais vitais</b>				
Febre	820 (42,7)	393 (39,5)	427 (46,2)	0,003
Tosse	1.068 (55,6)	517 (51,9)	551 (59,6)	< 0,001
Dispneia	1.404(73,1)	694 (69,7)	710 (76,8)	< 0,001
Diarreia	118 (6,1)	61 (6,1)	57 (6,2)	0,973
Vômito/náusea	56 (2,9)	32 (3,2)	24 (2,6)	0,421
Spo <sub>2</sub>	94,0 ± 5,7	95,0 ± 4,4	93,0 ± 6,7	< 0,001
FR, ciclos/min	22, ± 6,4	20,9 ± 5,4	23,4 ± 7,1	< 0,001
FC, bpm <sup>b</sup>	88,5 ± 18,9	88,3 ± 18,8	88,7 ± 19,1	0,612
<b>Comorbidades</b>				
Hipertensão	1.028 (53,5)	580 (58,2)	448 (48,4)	< 0,001
Diabetes	610 (31,8)	358 (35,9)	252 (27,2)	< 0,001
Obesidade	536 (27,9)	252 (25,3)	284 (30,7)	< 0,001
Doença cardíaca crônica	191 (9,9)	128 (12,9)	63 (6,8)	< 0,001
Doença renal crônica	176 (9,2)	104 (10,4)	72 (7,8)	0,044
Doença neurológica crônica	217 (11,3)	147 (14,8)	70 (7,6)	< 0,001
Doença pulmonar crônica	138 (7,2)	70 (7,0)	68 (7,4)	0,784
Doença hematológica crônica	24 (1,2)	17 (1,7)	7 (0,8)	0,061
Doença hepática crônica	29 (1,5)	18 (1,8)	11 (1,2)	0,267
Câncer	62 (3,2)	38 (3,8)	24 (2,6)	0,130
Imunodeficiência	63 (3,3)	42 (4,2)	21 (2,3)	0,017
Padrão tomográfico típico <sup>c</sup>	756 (76,4)	397 (70,6)	359 (84,1)	< 0,001
Internação em UTI	1.022 (53,2)	459 (46,1)	563 (60,9)	< 0,001
<b>Suporte respiratório</b>				
VMI	867 (45,1)	338 (33,9)	529 (57,2)	
Ventilação não invasiva	292 (15,2)	144 (14,5)	148 (16,0)	< 0,001
Oxigenoterapia	426 (22,2)	270 (27,1)	156 (16,9)	
Nenhum	333 (17,5)	244 (24,5)	92 (9,9)	
Vasopressor	763 (39,7)	300 (30,1)	463 (50,1)	< 0,001
Hemodiálise	125 (6,5)	71 (7,1)	54 (5,8)	0,252
Tempo de internação hospitalar, dias	12,1 ± 11,9	11,8 ± 12,1	12,2 ± 11,8	0,480
Tempo de VMI, dias	8,5 ± 14,4	7,2 ± 20,3	9,4 ± 8,7	0,031
Taxa de mortalidade hospitalar	935 (48,7)	373 (37,4)	562 (60,8)	< 0,001

VMI: ventilação mecânica invasiva. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%) ou média ± dp. <sup>b</sup>n = 1.919. <sup>c</sup>n = 989. \*Teste do qui-quadrado.

A frequência de óbitos, de uso de VMI e de internações em UTI foi, respectivamente, de 38,4%, 33,0% e 46,0% para aqueles cuja primeira dose foi da vacina AstraZeneca, e de 37,4%, 35,1% e 46,7% para aqueles cuja primeira dose foi da vacina CoronaVac ( $p > 0,05$ ). A frequência de óbitos, de uso de VMI e de internações em UTI foi, respectivamente, de 23,4%, 20,7% e 38,3% ( $p < 0,001$ ) para aqueles cuja segunda dose foi da vacina AstraZeneca, e de 31,4%, 31,4% e 45,9% para aqueles cuja segunda dose foi da vacina CoronaVac ( $p < 0,001$ ; Figura 1C). As vacinas CoronaVac, AstraZeneca e Pfizer foram aplicadas como primeira dose, respectivamente, em 45,7%, 45,0% e 6,6% dos pacientes; enquanto foram aplicadas como segunda dose, respectivamente, em 51,0%, 39,5% e 8,8%; e, como terceira dose, em 1,3%, 6,6% e 86,1% (Figura 1D).

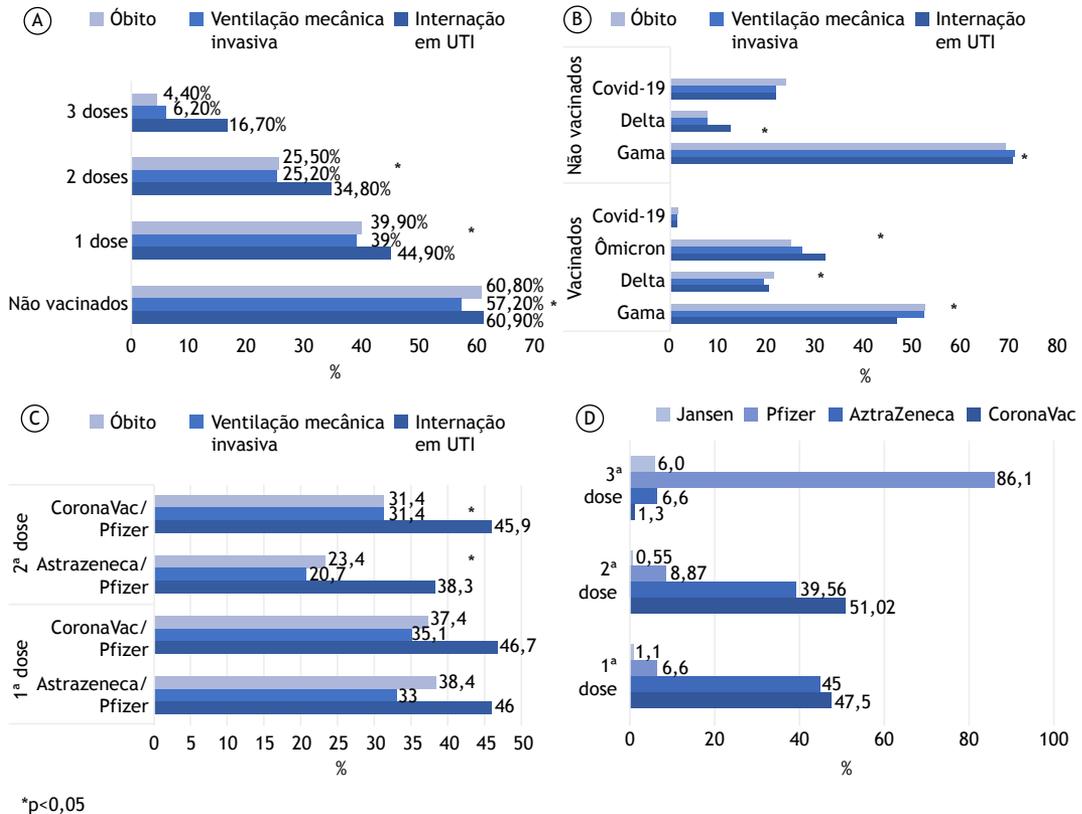
Na análise do risco ajustado de mortalidade (medido por meio da *odds ratio* ajustada [ORa]) para todos os pacientes, aqueles submetidos à VMI apresentaram o maior risco de óbito (ORa = 14,6; IC95%: 8,1-26,2;  $p < 0,001$ ), seguidos pelos pacientes > 80 anos de idade (ORa = 7,0; IC95%: 3,5-13,9;  $p < 0,001$ ), pelos internados em UTI (ORa = 4,6; IC95%: 2,7-7,8;  $p < 0,001$ ), pelos que necessitam de vasopressores (ORa = 2,8; IC95%: 1,6-5,1;  $p < 0,001$ ) e pelos pacientes na faixa etária de 70-79 anos (ORa = 4,6; IC95%: 2,2-9,6;  $p < 0,001$ ). O recebimento de três doses de vacina foi o melhor fator de proteção contra o óbito (ORa = 0,076; IC95%: 0,04-0,146;  $p < 0,001$ ; Figura 2A).

Na análise do risco ajustado de mortalidade para os pacientes vacinados (Figura 2B), aqueles submetidos à VMI apresentaram o maior risco de óbito (ORa = 7,4; IC95%: 3,8-14,1;  $p < 0,001$ ), seguidos pelos

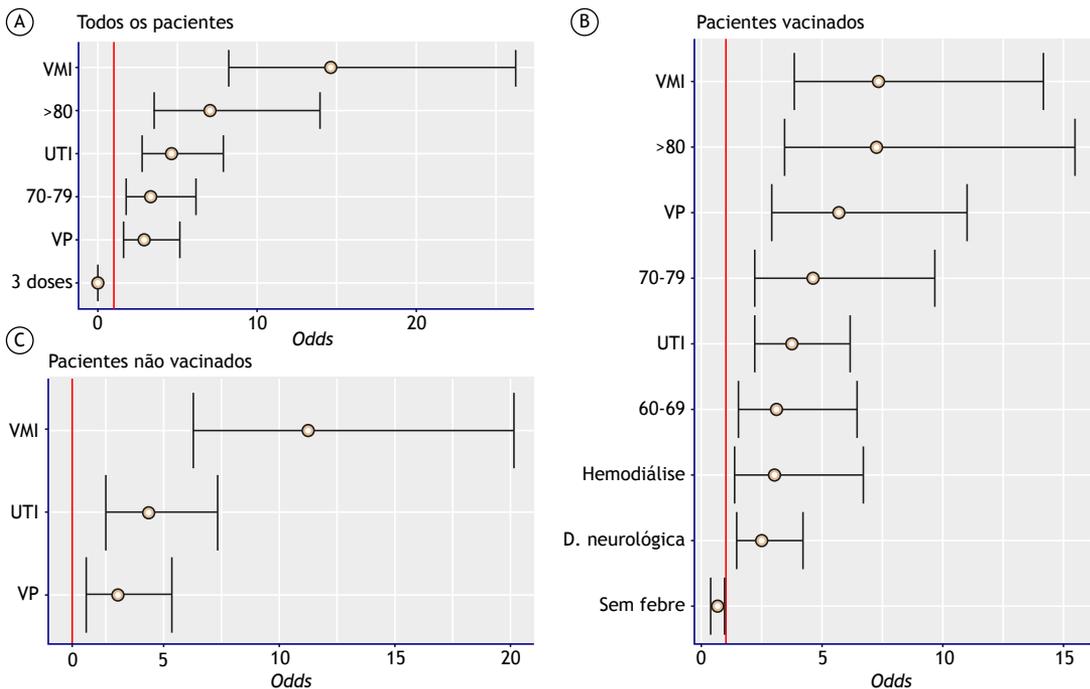
**Tabela 3.** Características demográficas e clínicas entre sobreviventes e não sobreviventes hospitalizados da COVID-19 de acordo com o estado vacinal, 2020-2022.<sup>a</sup>

Característica	Vacinado n = 996 (50,8)		Grupo p	Não vacinado n = 925 (49,2)		p
	Sobrevivente	Não sobrevivente		Sobrevivente	Não sobrevivente	
	Idade, anos	64,0 ± 16,3		70,6 ± 13,2	< 0,001	
Mediana	66	72		55	58	
Faixa etária, anos						
< 50	130 (20,9)	28 (7,5)		135 (37,2)	153 (27,2)	
50-59	88 (14,1)	37 (9,9)		92 (25,3)	140 (24,9)	
60-69	153 (24,6)	104 (27,9)	< 0,001	72 (19,8)	119 (21,2)	0,004
70-79	136 (21,8)	106 (28,4)		40 (11)	97 (17,3)	
≥ 80	116 (18,6)	98 (26,3)		24 (6,6)	53 (9,4)	
Sexo						
Masculino	341 (54,7)	199 (53,4)	0,671	195 (53,7)	300 (53,4)	0,920
Feminino	282 (45,3)	174 (46,6)		168 (46,3)	262 (46,6)	
Etnia/cor da pele						
Branca	83 (26,1)	60 (31,4)	0,197	69 (33,3)	93 (27,1)	0,121
Outras	234 (73,9)	131 (68,6)		138 (66,7)	250 (72,9)	
Estado civil						
Solteiro(a)	509 (82)	310 (83,1)	0,646	280 (77,3)	437 (78,5)	0,692
Casado(a)	112 (18)	63 (16,9)		82 (22,7)	120 (21,5)	
Área de residência						
Recife	228 (36,6)	130 (34,9)	0,431	145 (41,3)	177 (32)	0,004
Área metropolitana do Recife	265 (42,5)	152 (40,8)		143 (40,7)	233 (42,1)	
Outras	130 (20,9)	91 (24,4)		63 (17,9)	143 (25,9)	
Sintomas na admissão						
Febre	264 (42,4)	129 (34,6)	0,015	178 (49)	249 (44,3)	0,159
Tosse	349 (56)	168 (45)	< 0,001	222 (61,2)	329 (58,5)	0,429
Dispneia	413 (66,3)	281 (75,3)	0,003	280 (77,1)	430 (76,5)	0,827
Diarreia	41 (6,6)	20 (5,4)	0,437	25 (6,9)	32 (5,7)	0,461
Vômito	21 (3,4)	11 (2,9)	0,715	12 (3,3)	12 (2,1)	0,274
Sinais vitais na admissão						
Spo <sub>2</sub>	96 + 3	94 + 6	< 0,001	95 + 3	92 + 7	< 0,001
FR, ciclos/min	20 + 5	22 + 6	< 0,001	21,6 + 6	24,6 + 7	< 0,001
FC, bpm	86 + 16	92 + 22	< 0,001	85 + 16	90 + 20	< 0,001
Comorbidades						
Hipertensão	360 (57,8)	220 (59)	0,648	161 (44,4)	287 (51,1)	0,046
Diabetes	213 (34,2)	145 (38,9)	0,136	84 (23,1)	168 (29,9)	0,024
Obesidade	162 (27,9)	90 (27,4)	0,737	113 (40,6)	171 (41,8)	0,472
Doença cardíaca crônica	72 (11,6)	56 (15)	0,115	29 (8)	34 (6)	0,253
Doença renal crônica	64 (10,3)	40 (10,7)	0,822	25 (6,9)	47 (8,4)	0,413
Doença neurológica crônica	79 (12,7)	68 (18,2)	0,017	27 (7,4)	43 (7,7)	0,905
Doença pulmonar crônica	46 (7,4)	24 (6,4)	0,571	30 (8,3)	38 (6,8)	0,392
Doença hematológica crônica	13 (2,1)	4 (1,1)	0,232	4 (1,1)	3 (0,5)	0,330
Doença hepática crônica	9 (1,4)	9 (2,4)	0,267	5 (1,4)	6 (1,1)	0,671
Câncer	19 (3)	19 (5,1)	0,103	11 (3)	13 (2,3)	0,503
Imunodeficiência	26 (4,2)	16 (4,3)	0,930	11 (3,3)	10 (1,8)	0,212
Interação em UTI	185 (29,7)	274 (73,5)	< 0,001	131 (36,1)	432 (76,9)	< 0,001
Ventilação mecânica invasiva	50 (8)	288 (77)	< 0,001	44 (12,1)	485 (86,3)	< 0,001
Vasopressor	36 (5,8)	264 (70,8)	< 0,001	36 (9,9)	427 (76)	< 0,001
Hemodiálise	26 (4,2)	45 (12,1)	< 0,001	14 (3,9)	40 (7,1)	0,039
Padrão tomográfico						
Típico	302 (69,9)	95 (73,1)	0,585	270 (74,4)	195 (34,7)	< 0,001
Atípico	108 (25)	31 (23,8)		93 (25,6)	367 (65,3)	
Variante						
Delta	159 (25,5)	79 (21,3)	0,280	48 (13,2)	43 (7,7)	0,018
Gama	303 (48,6)	195 (52,3)		240 (66,1)	386 (68,7)	
Ômicron	156 (25)	93 (24,9)		-	-	
Tempo de internação hospitalar, dias	11,4 ± 11,4	12,6 ± 13,1	0,134	12,24 ± 10,7	12,24 ± 13,3	0,998

<sup>a</sup>Valores expressos em n (%) ou média ± dp.



**Figura 1.** Mortalidade, uso de ventilação mecânica invasiva e internação em UTI de acordo com o número de doses de vacina aplicadas (em A), a variante do SARS-CoV-2 (em B), o esquema vacinal (em C) e o tipo de vacina por dose (em D).



**Figura 2.** Fatores de risco para óbito entre pacientes internados com COVID-19: todos os pacientes (em A), pacientes vacinados (em B) e pacientes não vacinados (em C). VMI: ventilação mecânica invasiva; >80: idade > 80 anos; UTI: internados em UTI; 70-79: faixa etária de 70-79; VP: vasopressor; 60-69: faixa etária de 60-69; e D: doença.

pacientes > 80 anos de idade (ORa = 7,3; IC95%: 3,4-15,4; p < 0,001), pelos que necessitaram de

vasopressores (ORa = 5,6; IC95%: 2,9-10,9; p < 0,001), pelos pacientes na faixa etária de 70-79

anos (ORa = 4,6; IC95%: 2,2-9,6;  $p < 0,001$ ), pelos internados em UTI (ORa = 3,7; IC95%: 2,2-6,1;  $p < 0,001$ ), pelos que necessitaram de hemodiálise (ORa = 3,0; IC95%: 1,4-6,7;  $p < 0,001$ ) e pelos na faixa etária de 60-69 anos (ORa = 3,1; IC95%: 1,5-6,4;  $p < 0,001$ ). A presença de febre na admissão hospitalar (ORa = 0,63; IC95%: 0,42-0,96;  $p < 0,001$ ) foi um fator de proteção contra o óbito.

Na análise do risco ajustado de mortalidade para os pacientes não vacinados (Figura 2C), aqueles submetidos à VMI apresentaram o maior risco (ORa = 11,2; IC95%: 6,3-20,2;  $p < 0,001$ ), seguidos pelos que necessitaram de vasopressores (ORa = 2,9; IC95%: 1,6-5,4;  $p < 0,001$ ) e pelos internados em UTI (ORa = 4,3; IC95%: 2,5-7,4;  $p < 0,001$ ).

De acordo com as curvas de Kaplan-Meier (Figura 3A), as taxas de sobrevida em 28 dias foram de 38,2% e 62,9%, respectivamente, nos pacientes não vacinados e nos pacientes vacinados com uma dose ( $p < 0,001$ ). As taxas de sobrevida em 28 dias foram, respectivamente, de 74,6% e 91,8% nos pacientes vacinados com duas e três doses ( $p < 0,001$  para ambos; Figuras 3B e 3C).

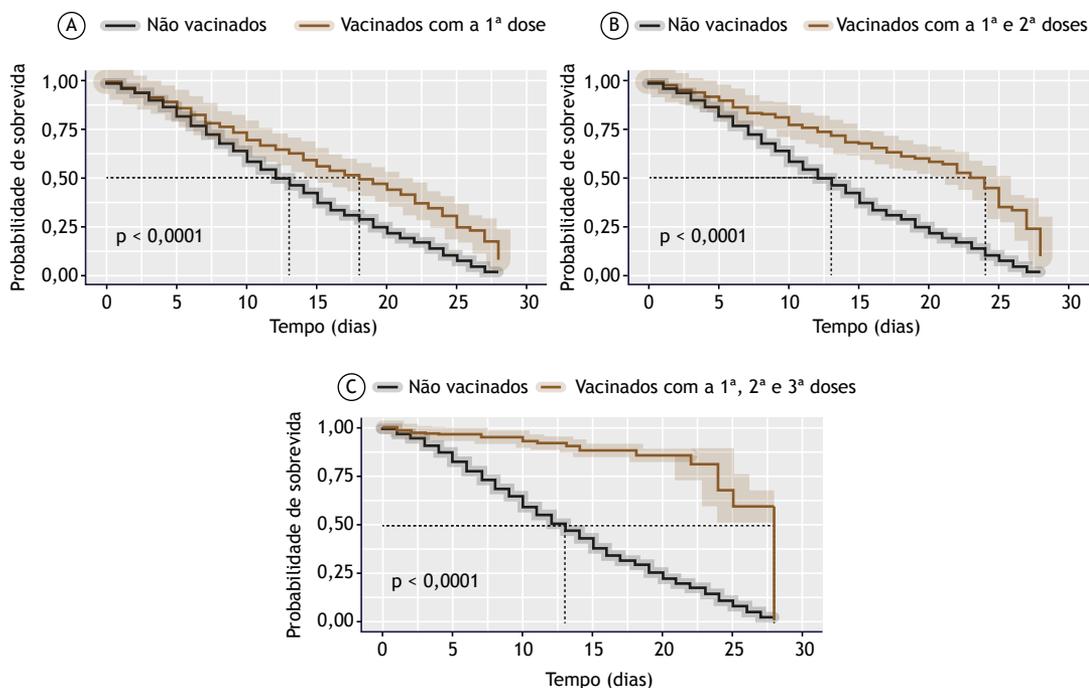
## DISCUSSÃO

Neste estudo, os dados dos pacientes com COVID-19 hospitalizados após o início do programa de vacinação no Brasil mostraram maior proteção contra internação em UTI, uso de VMI e óbito a cada dose adicional de vacina, mesmo para os mais velhos e com mais comorbidades do que os pacientes não vacinados. Além disso, este estudo também demonstrou o perfil clínico dos não

sobreviventes vacinados (pacientes mais velhos e com doença mais grave que frequentemente foram internados em UTI e fizeram mais uso de VMI, vasopressores e hemodiálise do que os sobreviventes vacinados).

Idade mais avançada, comorbidades e órgãos disfuncionais são os fatores de risco para óbito mais prevalentes entre pacientes hospitalizados com COVID-19.<sup>(2-4,11,12)</sup> As vacinas contra o SARS-CoV-2 foram efetivas na redução do número de novos casos de COVID-19, hospitalizações, internações em UTI e óbitos.<sup>(5,6,13)</sup> Nosso estudo mostrou que, após a análise de regressão multivariada, os fatores de risco para óbito, mesmo nos pacientes vacinados, foram doença crítica e necessidade de VMI, vasopressores ou hemodiálise, embora a obesidade e febre na admissão tenham sido fatores de proteção contra o óbito. No entanto, a frequência de internações em UTI, a necessidade de VMI e o número de óbitos foram significativamente maiores nos pacientes não vacinados do que nos vacinados. Assim, podemos inferir que o programa de vacinação contra a COVID-19 foi a medida mais importante para salvar vidas, controlar a transmissão do SARS-CoV-2 e reduzir os custos da assistência à saúde, independentemente da idade, das comorbidades e da gravidade da doença.

As vacinas contra a COVID-19 foram efetivas até mesmo na proteção de pacientes hospitalizados.<sup>(14)</sup> Entre esses pacientes, a vacinação foi efetiva na redução da mortalidade hospitalar,<sup>(14)</sup> do risco de desenvolver doença grave/crítica,<sup>(15)</sup> das hospitalizações de emergência,<sup>(16)</sup> e do tempo de internação,<sup>(17)</sup> mesmo em pacientes em VMI<sup>(14)</sup> e com diferentes



**Figura 3.** Taxas de sobrevida em 28 dias de pacientes internados com COVID-19 de acordo com o número de doses de vacina aplicadas. Em A, pacientes não vacinados vs. pacientes vacinados com uma dose. Em B, pacientes não vacinados vs. pacientes vacinados com duas doses. Em C, pacientes não vacinados vs. pacientes vacinados com três doses.

variantes da COVID-19,<sup>(16)</sup> quando comparados a pacientes internados com COVID-19 não vacinados. Além disso, os benefícios cumulativos de um maior número de doses de vacina<sup>(18)</sup> e imunidade adquirida por infecção prévia<sup>(19)</sup> demonstraram proteção contra casos graves,<sup>(20)</sup> necessidade de VMI<sup>(21)</sup> ou óbito,<sup>(21,22)</sup> mesmo em pacientes mais velhos.<sup>(6)</sup> Nosso estudo também confirmou os benefícios progressivos das vacinas, pois foi constatada melhora na sobrevida global com o aumento do número de doses aplicadas, tendo como efeito a redução da frequência de internações em UTI, de uso de VMI e de óbitos (de 44,9%, 39,0% e 39,9% após a primeira dose para 16,7%, 6,2% e 4,4% após a terceira dose, respectivamente). Seria de se esperar que o programa de vacinação contra o SARS-CoV-2 fosse ampliado para a inclusão de crianças e adolescentes e que as doses de vacina fossem aplicadas duas vezes ao ano para controlar possíveis surtos recorrentes com novas variantes no futuro, uma vez que a proteção vacinal diminuiu consideravelmente após seis meses.<sup>(19)</sup>

Ainda há muitas pessoas sem acesso às vacinas<sup>(23,24)</sup> ou que estão evitando tomar as vacinas em todo o mundo.<sup>(1,24)</sup> Ter um grande número de pacientes com COVID-19 não vacinados leva não apenas a um maior risco de óbito, mas também a um maior risco de surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2 e, conseqüentemente, novos surtos no futuro.<sup>(8)</sup> Infelizmente, os países de baixa renda ainda enfrentam desafios para vacinar completamente suas populações.<sup>(25,26)</sup> Mesmo no Brasil, no final de novembro de 2022, 12-13% da população nunca havia recebido nenhuma dose de vacina, e quase 20% apresentavam esquema vacinal incompleto.<sup>(1)</sup> No entanto, embora efeitos colaterais sistêmicos e locais de todas as vacinas contra a COVID-19 tenham sido relatados em quase um terço dos pacientes vacinados, os sintomas foram autolimitados e de curta duração,<sup>(27)</sup> e, portanto, não justificam evitar ou demorar para tomar doses adicionais de vacina anualmente.

Este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, teve desenho observacional retrospectivo com dados obtidos de um único centro, e os autores não tiveram acesso total aos dados sobre vacinação e histórico de infecção anterior por COVID-19 para todos os pacientes internados com COVID-19 do estudo; portanto, pode haver fatores de confusão. No entanto, o Hospital Alfa foi criado para prestar assistência médica especializada em casos de COVID-19 e adquiriu alto nível de especialização ao tratar quase 7.000 pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19. Em segundo lugar, os resultados dos testes de RT-PCR que confirmaram os casos de COVID-19 não puderam ser revisados, o que criou em certo viés em relação aos pacientes incluídos, embora todos os pacientes internados no Hospital Alfa tenham sido submetidos ao mesmo protocolo de diagnóstico da COVID-19. Em

terceiro lugar, os autores não tiveram acesso total às informações sobre os efeitos adversos das vacinas, especialmente após doses múltiplas. Por fim, não foi realizado o sequenciamento do vírus, impossibilitando a definição de qual variante ocasionou a hospitalização. No entanto, nossa análise pode ser muito importante para melhorar o conhecimento sobre as vacinas em diferentes condições clínicas (ou seja, frequência e risco de óbito), especialmente nos pacientes internados com COVID-19, pois eles foram avaliados durante um longo período de tempo e apresentaram diferentes níveis de gravidade.

Este importante estudo brasileiro avaliou o perfil clínico, a gravidade da doença e os fatores de risco para óbito em pacientes internados com COVID-19 vacinados e não vacinados e determinou a sobrevida global dos pacientes vacinados que receberam uma, duas ou três doses de vacina. Essas informações podem fornecer subsídios importantes para uma melhor tomada de decisões por parte dos governos, instituições e/ou profissionais de saúde, a fim de estimular os pacientes a seguir o programa de vacinação, independentemente da idade, sexo e desempenho clínico.

Em suma, este estudo brasileiro mostrou que as vacinas contra o SARS-CoV-2 foram efetivas na redução da gravidade da doença e dos óbitos mesmo em pacientes internados com COVID-19, os quais geralmente apresentam doença mais grave, causando mais gastos para o sistema de saúde, e apresentam maiores taxas de mortalidade. Além disso, o uso de múltiplas doses de vacina conferiu proteção vacinal cumulativa a esses pacientes.

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a todos os pacientes e familiares que participaram deste estudo, bem como àqueles que acreditaram no programa brasileiro de vacinação contra a COVID-19. Somos também gratos pelo apoio da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

GJC, JRSJ, CCAS, TPFL, JICJ e MJTS: desenho, concepção e planejamento do estudo; interpretação das evidências; redação e revisão do manuscrito. CCAS, TPFL, MMC, MHOS e GCSC: concepção e planejamento do estudo; coleta de dados; interpretação das evidências; aquisição de dados. GJC, JRSJ, CCAS, TPFL, MMC, MHOS, GCSC, JICJ e MJTS: aprovação da versão final do manuscrito.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2023 [cited 2022 Nov 30]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. de Souza FSH, Hojo-Souza NS, Batista BDO, da Silva CM, Guidoni DL. On the analysis of mortality risk factors for hospitalized COVID-19 patients: A data-driven study using the major Brazilian

- database. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248580>
3. Braz Júnior DDS, de Mello MJG, Lyra NABE, Viana MMA, Borba VS, Thuler LCS, et al. Letter from Brazil. *Respirology*. 2021;26(11):1085-1087. <https://doi.org/10.1111/resp.14164>
  4. 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)
  5. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data [published correction appears in *Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):212]. *Lancet*. 2021;397(10287):1819-1829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8)
  6. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*. 2021;373:n1088. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1088>
  7. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2187-2201. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101544>
  8. Saha S, Tanmoy AM, Tanni AA, Goswami S, Sium SMA, Saha S, et al. New waves, new variants, old inequity: a continuing COVID-19 crisis. *BMJ Glob Health*. 2021;6(8):e007031. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007031>
  9. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2007;4(10):e297. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040297>
  10. Bursac J, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med*. 2008;3:17. <https://doi.org/10.1186/1751-0473-3-17>
  11. Bezerra R, Teles F, Mendonca PB, Damte T, Likaka A, Ferrer-Miranda E, et al. Outcomes of critically ill patients with acute kidney injury in COVID-19 infection: an observational study. *Ren Fail*. 2021;43(1):911-918. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1933530>
  12. Costa GJ, de Azevedo CRAS, Júnior JIC, Bergmann A, Thuler LCS. Higher severity and risk of in-hospital mortality for COVID-19 patients with cancer during the year 2020 in Brazil: A countrywide analysis of secondary data. *Cancer*. 2021;127(22):4240-4248. <https://doi.org/10.1002/cncr.33832>
  13. Braz Junior DDS, Costa GJ, Lyra NABE, Viana MMA, Borba VS, Thuler LCS, et al. Mortality rates and epidemiological changes in critically ill Coronavirus Disease 2019 patients after a vaccination program in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2022;48(5):e20220268. <https://doi.org/10.1002/cncr.33832>
  14. d'Arminio Monforte A, Tavelli A, De Benedittis S, Bai F, Tincati C, Gazzola L, et al. Real World Estimate of Vaccination Protection in Individuals Hospitalized for COVID-19. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(4):550. <https://doi.org/10.3390/vaccines10040550>
  15. Butt AA, Yan P, Shaikh OS, Mayr FB, Omer SB. Rate and Risk Factors for Severe/Critical Disease Among Fully Vaccinated Persons With Breakthrough Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in a High-Risk National Population. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e849-e856. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1023>
  16. Tokar İ, Kılınc Tokar A, Turunç Özdemir A, Çelik İ, Bol O, Bülbül E. Vaccination status among patients with the need for emergency hospitalizations related to COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2022;54:102-106. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.01.067>
  17. Whittaker R, Bråthen Kristofferson A, Valcarcel Salamanca B, Seppälä E, Golestani K, Kvåle R, et al. Length of hospital stay and risk of intensive care admission and in-hospital death among COVID-19 patients in Norway: a register-based cohort study comparing patients fully vaccinated with an mRNA vaccine to unvaccinated patients. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(6):871-878. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.01.033>
  18. Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, Vered R, Dicker D, Hernán MA, et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2022;386(17):1603-1614. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201688>
  19. Hall V, Foulkes S, Insalata F, Kirwan P, Saei A, Atti A, et al. Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 Vaccination and Previous Infection. *N Engl J Med*. 2022;386(13):1207-1220. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118691>
  20. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Amir O, Freedman L, et al. Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *N Engl J Med*. 2022;386(18):1712-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201570>
  21. Brosh-Nissimov T, Hussein K, Wiener-Well Y, Orenbuch-Harroch E, Elbaz M, Lipman-Arens S, et al. Hospitalized Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 During the Omicron Wave in Israel: Benefits of a Fourth Vaccine Dose. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e234-e239. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac501>
  22. Colnago M, Benvenuto GA, Casaca W, Negri RG, Fernandes EG, Cuminato JA. Risk Factors Associated with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 during the Omicron Wave in Brazil. *Bioengineering (Basel)*. 2022;9(10):584. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9100584>
  23. de Oliveira BRB, da Penha Sobral AIG, Marinho MLM, Sobral MFF, de Souza Melo A, Duarte GB. Determinants of access to the SARS-CoV-2 vaccine: a preliminary approach. *Int J Equity Health*. 2021;20(1):183. <https://doi.org/10.1186/s12939-021-01520-4>
  24. Alimohamadi Y, Hosamirudhari H, Hesari E, Sepandi M. Global COVID-19 vaccine acceptance rate: a systematic review and meta-analysis. *Z Gesundh Wiss*. 2022;1-13. <https://doi.org/10.1007/s10389-022-01757-5>
  25. Basak P, Abir T, Al Mamun A, Zainol NR, Khanam M, Haque MR, et al. A Global Study on the Correlates of Gross Domestic Product (GDP) and COVID-19 Vaccine Distribution. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(2):266. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020266>
  26. Bayati M, Noroozi R, Ghanbari-Jahromi M, Jalali FS. Inequality in the distribution of Covid-19 vaccine: a systematic review. *Int J Equity Health*. 2022;21(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12939-022-01729-x>
  27. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(7):939-949. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00224-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00224-3)



# Preditores de desmame ventilatório prolongado e mortalidade em pacientes críticos com COVID-19

Marcella M Musumeci<sup>1</sup> , Bruno Valle Pinheiro<sup>2</sup> , Luciana Dias Chiavegato<sup>1</sup> ,  
Danielle Silva Almeida Phillip<sup>1</sup> , Flavia R Machado<sup>3</sup> , Fabrício Freires<sup>3</sup> ,  
Osvaldo Shigueomi Beppu<sup>1</sup> , Jaquelina Sonoe Ota Arakaki<sup>1</sup> ,  
Roberta Pulcheri Ramos<sup>1</sup> 

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.
3. Disciplina de Medicina Intensiva, Departamento de Anestesiologia, Dor e Medicina Intensiva, Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

**Recebido:** 12 abril 2023.

**Aprovado:** 1 julho 2023.

Trabalho realizado nas UTIs respiratória e de anestesiologia do Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Identificar fatores associados ao desmame prolongado e à mortalidade em pacientes críticos com COVID-19 admitidos em UTI e sob ventilação mecânica invasiva.

**Métodos:** Entre março de 2020 e julho de 2021, registramos retrospectivamente as características clínicas e ventilatórias de pacientes críticos com COVID-19 desde o dia da intubação até o desfecho. Os pacientes foram classificados quanto ao período de desmame de acordo com critérios estabelecidos. Foi realizada análise de regressão logística para identificar variáveis associadas ao desmame prolongado e à mortalidade.

**Resultados:** O estudo incluiu 303 pacientes, 100 dos quais (33,0%) apresentaram período de desmame prolongado. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (69,6%), 136 (44,8%) apresentaram mais de 50% de acometimento pulmonar na TC de tórax, e 93 (30,6%) apresentaram SDRA grave. No grupo desmame prolongado, 62% foram a óbito em 60 dias. A análise multivariada revelou que o acometimento pulmonar maior que 50% na TC e a demora na primeira tentativa de retirada da ventilação mecânica após a intubação apresentaram associação significativa com o desmame prolongado, enquanto a idade e o desmame prolongado apresentaram associação significativa com a mortalidade. **Conclusões:** O desmame prolongado pode ser utilizado como marco na predição de mortalidade em pacientes críticos com COVID-19. O acometimento pulmonar maior que 50% na TC e a demora na primeira tentativa de retirada da ventilação mecânica após a intubação foram identificados como preditores significativos de desmame prolongado. Esses resultados podem fornecer informações valiosas para os profissionais de saúde na tomada de decisões clínicas sobre o manejo de pacientes críticos com COVID-19 e em ventilação mecânica.

**Descritores:** COVID-19; Pneumonia viral; Síndrome do desconforto respiratório; Respiração artificial; Desmame do respirador; Estudos de coortes; Mortalidade hospitalar; Avaliação de resultados da assistência ao paciente.

## INTRODUÇÃO

A infecção por SARS-CoV-2 pode apresentar sintomas leves ou evoluir para complicações graves, incluindo choque, falência de múltiplos órgãos, arritmia, coagulopatia, lesão cardíaca e SDRA.<sup>(1,2)</sup> De acordo com coortes da Itália e da China, aproximadamente 70% dos pacientes com COVID-19 admitidos em UTI necessitaram de suporte ventilatório, e a maioria deles foi ventilada mecanicamente por longos períodos.<sup>(3,4)</sup> A gravidade da insuficiência respiratória aguda, a incidência de complicações e as limitações estruturais dos hospitais (como a escassez de leitos de UTI e de ventiladores mecânicos) são citadas como fatores que podem contribuir para o maior tempo de ventilação mecânica invasiva (VMI) em pacientes com COVID-19.<sup>(5)</sup> Vale ressaltar que quanto maior o tempo de ventilação mecânica, maiores são as taxas de morbidade e mortalidade em pacientes clínicos e cirúrgicos.<sup>(6)</sup>

Além das dificuldades supracitadas, somam-se os desafios durante a fase de desmame, isto é, todo o processo de interrupção da VMI desde o primeiro esforço para reduzir o suporte ventilatório até a retirada do tubo endotraqueal. Estima-se que esse processo envolva cerca de 40% do tempo total de VMI,<sup>(7)</sup> e é, portanto, uma fase importante durante a permanência do paciente na UTI. A interrupção do ventilador mecânico depende de inúmeros fatores e deve ser individualizada e avaliada diariamente por uma equipe multidisciplinar.<sup>(7-9)</sup>

Como a ventilação mecânica é uma fase crítica durante a permanência do paciente na UTI, a identificação de fatores que prolongam o desmame pode permitir abordagens individualizadas, como a transferência de pacientes para unidades de desmame prolongado ou a indicação de traqueostomia. Portanto, o objetivo deste estudo foi determinar os fatores associados ao desmame prolongado

### Endereço para correspondência:

Marcella M. Musumeci. Rua Martiniano de Carvalho, 669, apto. 806, Bela Vista, CEP 01321-001, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 3385-4100 VoIP 1494. E-mail: marcella.marson@unifesp.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Código de Financiamento 001).

do ventilador e à mortalidade em pacientes intubados por insuficiência respiratória aguda por COVID-19.

## MÉTODOS

Este estudo de coorte retrospectivo foi realizado em duas UTIs dedicadas para atendimento de pacientes com COVID-19 em um hospital público universitário de grande porte na cidade de São Paulo (SP), com um total de 75 leitos de UTI. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (Processo CAAE n. 46961021.10000.5505). Por se tratar de um estudo observacional, o consentimento livre e esclarecido foi dispensado. Entre março de 2020 e julho de 2021, incluímos todos os indivíduos com 18 anos ou mais admitidos nas UTIs participantes e ventilados mecanicamente devido à pneumonia por COVID-19 confirmada (achados clínicos e tomográficos sugestivos de pneumonia viral e teste de RT-PCR positivo para SARS-CoV-2).

Por se tratar de um estudo retrospectivo, os autores não tiveram influência na escolha do momento ideal de desmame nem na forma de condução do processo. O processo de desmame foi realizado com base em critérios da literatura, estabilidade clínica e decisão da equipe. Considerou-se tentativa de retirada (TR) da ventilação mecânica o teste de respiração espontânea com pressão de suporte inferior ou igual a 7 cmH<sub>2</sub>O, seguido ou não de extubação, ou a extubação realizada sem teste de respiração espontânea prévio. O desmame bem-sucedido foi definido como extubação sem reintubação ou óbito nas 48 h seguintes,<sup>(9)</sup> independentemente da necessidade de ventilação não invasiva (VNI) após a extubação. Para indivíduos traqueostomizados, o desmame bem-sucedido foi definido como ventilação espontânea sem qualquer suporte de VMI por 7 dias consecutivos.

Os dados foram coletados do sistema de prontuários eletrônicos do hospital por um dos pesquisadores e mantidos em sigilo. As seguintes variáveis foram registradas na admissão: idade, sexo, IMC, *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3),<sup>(10)</sup> Índice de Comorbidade de Charlson (ICC),<sup>(11)</sup> intubação endotraqueal (IE), gravidade da SDRA com base na definição de Berlim<sup>(12)</sup> e proporção de parênquima pulmonar afetado pela COVID-19 na TC de tórax, conforme determinado por um radiologista ou pelo médico assistente.

Durante os primeiros 7 dias de ventilação mecânica (ou até a extubação ou óbito, o que ocorresse primeiro), registramos os seguintes parâmetros ventilatórios:  $V_T$ , FR,  $F_{iO_2}$ , PEEP, pressão de platô (Pplatô), pressão de distensão ( $\Delta P$ , calculada como Pplatô menos PEEP total), complacência do sistema respiratório ( $C_{sr}$ , calculada como  $V_T$  dividido pela  $\Delta P$ ) e gasometria arterial (incluindo pH,  $P_{aO_2}$ ,  $P_{aCO_2}$  e  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$ ). Além disso, coletamos informações sobre o uso de cânula nasal de alto fluxo (CNAF) e de VNI antes da IE.

O principal desfecho foi a classificação dos indivíduos em quatro grupos com base na classificação de

desmame (conhecida como estudo WIND) de Béduneau et al.<sup>(9)</sup> Esses grupos foram os seguintes: grupo "sem desmame", composto por indivíduos que não foram submetidos a nenhuma TR da VMI; grupo "desmame curto", constituído por indivíduos cuja primeira TR resultou em desmame bem-sucedido ou óbito em 1 dia; grupo "desmame difícil", composto por indivíduos cujo desmame foi concluído (seja com sucesso ou resultando em óbito) mais de 1 dia, mas menos de uma semana após a primeira TR; e grupo "desmame prolongado", constituído por indivíduos cujo desmame ainda não fora interrompido 7 dias após a primeira TR. Para os pacientes que falharam e necessitaram de reintubação em menos de 48 h, a contagem do período ventilatório foi contínua.

O estudo também examinou vários desfechos secundários, incluindo pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM), embolia pulmonar (EP), taxa de reintubação, taxa de traqueostomia, dias livres de ventilação mecânica em 28 dias, mortalidade na UTI e mortalidade em 60 dias. Dias livres de ventilação mecânica foram definidos como o número de dias em que os indivíduos foram capazes de respirar espontaneamente sem qualquer assistência ventilatória por 24 h consecutivas. Se um indivíduo foi a óbito antes de 28 dias, considerou-se que ele/ela não apresentou dias livres de ventilação mecânica.

## Análise estatística

Os dados são apresentados em forma de média  $\pm$  dp, mediana [IIQ] ou frequências absolutas e relativas, conforme apropriado. Para variáveis contínuas com distribuição normal, os grupos foram comparados por meio de ANOVA de uma via; para variáveis categóricas, eles foram comparados por meio do teste do qui-quadrado. Um modelo de regressão logística multivariada foi construído para avaliar as variáveis que se associaram de forma independente ao desmame prolongado. As seguintes variáveis foram selecionadas para avaliação inicial de acordo com a relevância clínica: idade, sexo, IMC, SAPS 3 na admissão, ICC, acometimento pulmonar na TC, uso prévio de CNAF ou de VNI, gasometria arterial após a IE (pH e relação  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$ ), parâmetros ventilatórios após a IE ( $\Delta P$ ;  $C_{sr}$ ) e demora na primeira TR após a IE. Variáveis com  $p < 0,20$  no modelo de regressão logística univariada foram incluídas no modelo multivariado. Os resultados foram relatados em forma de OR (IC95%). Um segundo modelo logístico multivariado foi realizado para avaliar se o desmame prolongado se associou de forma independente à mortalidade na UTI. Construímos um gráfico acíclico direcionado (DAG, do inglês *directed acyclic graph*) para selecionar os fatores de confusão e evitar o superajuste do modelo.<sup>(13)</sup> Resumidamente, um DAG é uma ferramenta gráfica que permite a visualização das relações entre a exposição de interesse, o desfecho do estudo e todas as outras variáveis que se associam de alguma forma a pelo menos duas outras variáveis no diagrama (figura suplementar).<sup>(14-16)</sup> Os seguintes fatores de confusão foram selecionados

para o DAG: idade, SAPS 3, ICC, IMC, uso prévio de CNAF ou de VNI, EP, PAVM, piora dos parâmetros ventilatórios (menor  $C_{sr}$ ; maior  $\Delta P$ ) e da relação  $Pao_2/Fio_2$  nos primeiros 7 dias de VMI.

## RESULTADOS

Durante o período estudado, 817 indivíduos foram admitidos na UTI, dos quais 303 (37%) necessitaram de VMI e foram incluídos no estudo. Após a aplicação da classificação WIND,<sup>(9)</sup> constatou-se que 102 indivíduos (33,7%) foram classificados no grupo “sem desmame”; 53 (17,5%), no grupo “desmame curto”; 48 (15,8%), no grupo “desmame difícil”; e 100 (33,0%), no grupo “desmame prolongado” (Figura 1). Dados adicionais sobre variáveis ventilatórias e gasométricas no momento da IE e no dia da primeira TR são apresentados no material suplementar (tabela suplementar).

VNI ou CNAF foi utilizada em 181 (59,7%) dos indivíduos antes da IE. Na admissão na UTI, 136 (44,8%) dos indivíduos apresentavam mais de 50% de acometimento pulmonar na TC de tórax, e 243 (80,1%) apresentaram relação  $Pao_2/Fio_2 < 150$  mmHg na primeira gasometria após a IE. As características basais dos indivíduos de cada grupo são apresentadas na Tabela 1. Quase metade dos indivíduos (47,8%) apresentava mais de quatro comorbidades, sendo as mais prevalentes a hipertensão arterial (em 64,1%), o sobrepeso (em 53,1%), o diabetes mellitus (em 40,7%) e a doença renal crônica (em 33,5%). Foram observadas diferenças significativas entre os grupos de desmame para as seguintes variáveis: idade ( $p = 0,02$ ); ICC ( $p = 0,04$ ); SDRA grave (relação  $Pao_2/Fio_2 < 150$  mmHg;  $p < 0,01$ ); acometimento pulmonar acima de 50% na TC de tórax ( $p = 0,03$ ); e uso prévio de VNI ( $p = 0,04$ ). Realizou-se traqueostomia em 57 (18,8%) dos indivíduos, sendo que 47 (82%) eram do

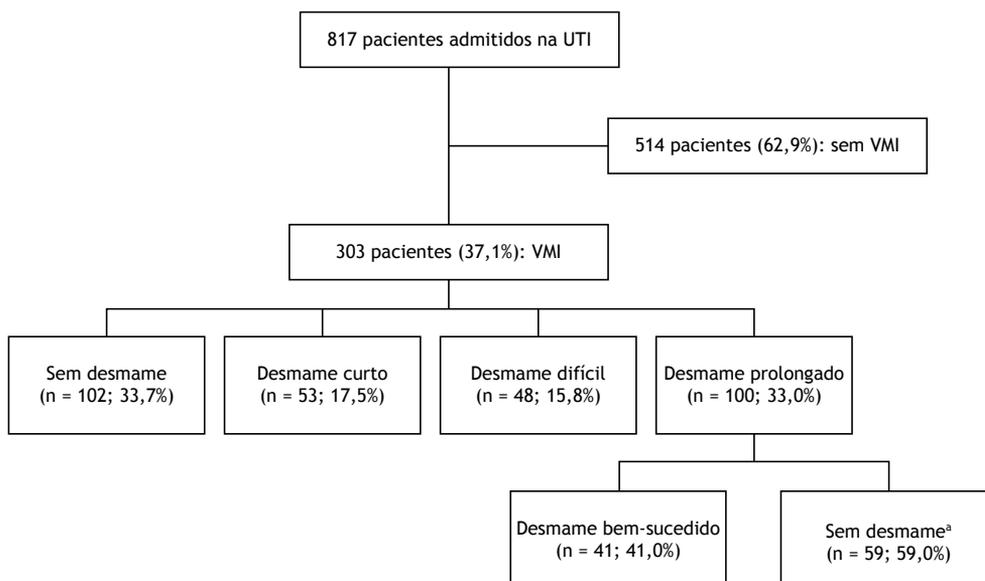
grupo “desmame prolongado”, com demora de  $28 \pm 10$  dias após a IE.

A Tabela 2 exibe os desfechos dos participantes do estudo. O grupo desmame prolongado apresentou taxas de PAVM e de traqueostomia significativamente maiores do que os outros grupos ( $p < 0,01$ ). Além disso, a taxa de mortalidade em 60 dias foi significativamente maior nesse grupo ( $p < 0,01$ ). A Tabela 3 apresenta as variáveis que se associaram de forma independente ao desmame prolongado. A proporção de acometimento pulmonar na TC de tórax ( $p = 0,04$ ) e a demora na primeira TR após a IE ( $p < 0,01$ ) foram preditores significativos de desmame prolongado. O estudo também constatou que o ponto de corte ideal entre a IE e a TR para indicar risco de desmame prolongado foi de 9 dias, com uma ASC de 0,798 (IC95%: 0,734-0,862), sensibilidade de 72% e especificidade de 79%. A Tabela 4 exibe as análises multivariadas que identificaram o desmame prolongado e a idade avançada como fatores de risco independentes para mortalidade em 60 dias ( $p < 0,01$  para ambos).

## DISCUSSÃO

Em nosso estudo, houve dois achados cruciais que lançam luz sobre o processo de desmame prolongado em pacientes críticos com COVID-19. Em primeiro lugar, constatamos que atrasar o início da TR por mais de 9 dias após a IE aumenta significativamente o risco de desmame prolongado. Além disso, nosso estudo revelou uma importante associação entre o desmame prolongado e a mortalidade, enfatizando a necessidade de monitoramento rigoroso e intervenções oportunas durante o processo de desmame.

Nosso estudo revelou uma tendência perceptível de os pacientes irem a óbito antes de serem submetidos ao processo de desmame, o que se alinha com o



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção de pacientes e da classificação dos pacientes selecionados de acordo com o sistema de classificação de Béduneau et al.<sup>(9)</sup> entre março de 2020 e julho de 2021. VMI: ventilação mecânica invasiva. <sup>a</sup>Após 60 dias de acompanhamento.

**Tabela 1.** Características demográficas e clínicas de pacientes críticos com COVID-19 em ventilação mecânica.<sup>a</sup>

Característica	Todos os pacientes N = 303	Grupo				p*
		Sem desmame n = 102 (33,7%)	Desmame curto n = 53 (17,5%)	Desmame difícil n = 48 (15,8%)	Desmame prolongado n = 100 (33,0%)	
Idade, anos	61 ± 14	63 ± 14	55 ± 16	60 ± 14	61 ± 12	0,02
Sexo, masculino	211 (69,6)	74 (72,5)	42 (79,2)	38 (79,1)	57 (57,0)	0,86
SAPS 3	58 ± 14	60 ± 15	55 ± 13	55 ± 15	58 ± 13	0,49
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28 ± 10	28 ± 6	27 ± 4	28 ± 4	28 ± 5	0,49
ICC > 4	145 (47,8)	49 (45,5)	6 (28,8)	16 (41,3)	74 (50,5)	0,04
Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> < 150	243 (80,1)	87 (85,2)	35 (66,0)	33 (68,7)	88 (88,0)	< 0,01
Acometimento pulmonar tomográfico > 50%	136 (44,8)	47 (46,5)	7 (35,0)	12 (30,5)	70 (47,6)	0,03
IE antes da admissão na UTI	120 (39,6)	43 (42,1)	11 (20,7)	13 (27,0)	53 (53,0)	0,23
VNI antes da IE	134 (44,2)	37 (36,2)	9 (16,9)	21(43,7)	67 (67,0)	0,04
CNAF antes da IE	47(16,1)	11(10,8)	2 (3,7)	6 (12,5)	28 (28,0)	0,08
Demora na primeira TR após a IE, dias	6 [5-64]	-	6 [3-27]	17 [5-24]	23 [9-64]	< 0,01
Dias livres de ventilação mecânica	3 [0-28]	-	19 [2-28]	10 [0-18]	2 [0-4]	0,06
Tempo de VMI, dias	12 ± 9	11 ± 18	2 ± 1	6 ± 1	25 ± 15	< 0,01
Pronação	138 (45)	51 (50)	-	18 (37)	69 (69)	0,51
Bloqueio neuromuscular	224 (73)	79 (77)	3 (5)	32 (66)	100 (100)	0,67
Tempo de permanência na UTI, dias	19 [11-173]	10 [5-172]	13 [10-56]	20 [14-79]	37 [26-128]	< 0,01
Sobreviventes, tempo de permanência na UTI, dias	19 [12-106]	-	13 [10-47]	22 [14-58]	53 [29-128]	< 0,01

SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*; ICC: Índice de Comorbidade de Charlson; IE: intubação endotraqueal; VNI: ventilação não invasiva; CNAF: cânula nasal de alto fluxo; TR: tentativa de retirada (da ventilação mecânica); VMI: ventilação mecânica invasiva. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [IIQ]. \*O valor de p diz respeito à comparação global entre os grupos.

**Tabela 2.** Desfechos de pacientes críticos com COVID-19 em ventilação mecânica.<sup>a</sup>

Desfecho	Grupo				p*
	Sem desmame n = 102 (33,7%)	Desmame curto n = 53 (17,5%)	Desmame difícil n = 48 (15,8%)	Desmame prolongado n = 100 (33,0%)	
Reintubação	-	5 (9,4)	9 (18,7)	26 (26,0)	0,05
Traqueostomia	6 (5,8)	0 (0)	4 (8,3)	47 (47,0)	< 0,01
Embolia pulmonar	15 (14,8)	3 (5,6)	8 (16,6)	25 (25,0)	0,47
PAVM	29 (28,7)	6 (11,3)	14 (29,1)	69 (69,0)	< 0,01
Mortalidade em 60 dias	102 (100)	3(5,6)	9 (18,7)	62 (62,0)	< 0,01

PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%). \*O valor de p diz respeito à comparação global entre os grupos.

perfil de desmame identificado em outro estudo<sup>(17)</sup> que categorizou o desmame de pacientes críticos com COVID-19 utilizando o estudo WIND.<sup>(9)</sup> Esse achado é preocupante e requer uma interpretação e investigação cuidadosas. Existem várias explicações possíveis para essa tendência. Em primeiro lugar, a gravidade da doença pode contribuir para uma maior taxa de mortalidade antes que surja a oportunidade de desmame.<sup>(18)</sup> Em segundo lugar, o reconhecimento tardio do potencial de desmame é outra possibilidade, que pode ser atribuída a vários fatores, como foco em intervenções imediatas para salvar vidas, presença de comorbidades ou falta de diretrizes claras para a identificação de candidatos adequados ao desmame.<sup>(19,20)</sup> Além disso, as barreiras ao desmame, incluindo condições clínicas de base não resolvidas, complicações relacionadas à ventilação mecânica ou insuficiência de recursos e

experiência para apoiar efetivamente o processo de desmame, também podem desempenhar um papel importante.<sup>(21)</sup> Identificar e abordar essas barreiras é crucial para aprimorar o manejo dos pacientes e otimizar os desfechos.

Observamos que aproximadamente um terço dos pacientes do nosso estudo passou por um processo de desmame prolongado. Em nossa coorte, o tempo médio de VMI foi de 12 dias, um pouco maior do que a mediana de tempo de 8 dias relatada em um estudo internacional de coorte de COVID-19.<sup>(21)</sup> Esse longo tempo de VMI pode contribuir para o aumento do risco de desmame prolongado observado em nosso estudo. No entanto, houve um achado crítico em nossa análise, revelando uma associação significativa entre a TR tardia e o longo tempo de desmame. Essa associação sugere que o início precoce da TR desempenha um papel crucial

**Tabela 3.** Análise de regressão logística binária univariada dos fatores associados ao desmame prolongado em pacientes críticos com COVID-19 em ventilação mecânica.

Variável	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Idade, anos	1,104 (0,993-1,035)	0,17	1,027 (0,994-1,061)	0,13
Sexo, masculino	1,145 (0,625-2,099)	0,66		
IMC, kg/m <sup>2</sup>	1,027 (0,996-1,093)	0,39		
ICC	1,418 (0,987-2,036)	0,59		
SAPS 3	1,029 (0,994-1,065)	0,11	0,988 (0,990-1,006)	0,37
Acometimento pulmonar tomográfico > 50%	2,007 (1,347-2,990)	<0,01	1,765 (1,015-3,070)	0,04
VNI ou CNAF antes da IE	0,886 (0,505-1,555)	0,67		
pH <sup>a</sup>	0,999 (0,992-1,006)	0,27		
Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> <sup>a</sup>	0,989 (0,984-0,995)	< 0,01	1,020 (0,710-1,465)	0,91
C <sub>sr</sub> <sup>a</sup>	0,973 (0,935-1,014)	0,19	0,978 (0,936-1,022)	0,32
ΔP <sup>a</sup>	0,956 (0,835-1,003)	0,50		
Demora na primeira TR após a IE	1,195 (1,125-1,269)	< 0,01	1,249 (1,131-1,380)	< 0,01

ICC: Índice de Comorbidade de Charlson; SAPS 3: *Simplified Acute Physiologic Score 3*; VNI: ventilação não invasiva; CNAF: cânula nasal de alto fluxo; IE: intubação endotraqueal; C<sub>sr</sub>: complacência do sistema respiratório; ΔP: pressão de distensão; e TR: tentativa de retirada (da ventilação mecânica). <sup>a</sup>Primeiros valores após a IE.

**Tabela 4.** Análise de regressão logística binária dos fatores associados à mortalidade em pacientes críticos com COVID-19 em ventilação mecânica.<sup>a</sup>

Variável	Análise multivariada	
	OR (IC95%)	p
Idade	1,077 (1,039-1,116)	< 0,01
IMC	0,972 (0,913-1,035)	0,37
ICC	0,712 (0,434-1,167)	0,17
SAPS 3	1,006 (0,975-1,039)	0,64
Acometimento pulmonar tomográfico > 50%	1,211 (0,842-1,744)	0,30
VNI ou CNAF antes da IE	0,983 (0,460-2,098)	0,96
Embolia pulmonar	1,534 (0,696-3,384)	0,28
PAVM	1,118 (0,527-2,369)	0,77
Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> <sup>b</sup>	1,003(0,994-1,012)	0,52
C <sub>sr</sub> <sup>b</sup>	1,011(0,948-1,078)	0,74
ΔP <sup>b</sup>	0,966 (0,879-1,061)	0,46
Desmame prolongado	6,579 (2,649-11,441)	< 0,01

ICC: Índice de Comorbidade de Charlson; SAPS 3: *Simplified Acute Physiologic Score 3*; VNI: ventilação não invasiva; CNAF: cânula nasal de alto fluxo; IE: intubação endotraqueal; PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica; C<sub>sr</sub>: complacência do sistema respiratório; e ΔP: pressão de distensão. <sup>a</sup>Toda a amostra está incluída, exceto o grupo sem desmame. <sup>b</sup>Representa o pior valor nos primeiros 7 dias de ventilação mecânica invasiva.

na facilitação de um processo de desmame mais suave e eficiente. Quando a TR é tardia, os pacientes podem permanecer em estado de sedação mais profunda<sup>(19)</sup> por um período prolongado, resultando em fraqueza muscular,<sup>(22)</sup> descondicionamento e aumento dos desafios para liberação desses pacientes da VMI. As implicações de nossos achados se alinham com os resultados de uma meta-análise sobre liberação da VMI, enfatizando os desafios substanciais encontrados nesse processo.<sup>(23)</sup> Essa meta-análise indicou que apenas 50% dos pacientes que necessitaram de VMI por mais de 17 dias foram liberados com sucesso, destacando a complexidade do desmame prolongado em pacientes críticos, incluindo aqueles com COVID-19. De fato, um estudo<sup>(24)</sup> que comparou o processo de desmame entre pacientes com SDRA por COVID-19 e aqueles com SDRA não COVID-19 revelou que os pacientes com COVID-19 apresentaram maior tempo de VMI e encontraram mais desafios durante a transição do

desmame, principalmente em virtude de não estarem prontos para o desmame. A presença de respostas imunes descontroladas nos pacientes com COVID-19 pode dificultar a recuperação pulmonar e complicar a avaliação da prontidão para o desmame ventilatório.<sup>(20,25)</sup>

A associação entre o acometimento pulmonar na TC de tórax e o desmame prolongado também levanta preocupações significativas. A TC de tórax foi amplamente utilizada durante a pandemia para avaliar a gravidade da COVID-19, identificar complicações e prever a evolução da doença nos casos graves.<sup>(26)</sup> Um maior acometimento pulmonar, observado na TC de tórax, tem impacto direto na função pulmonar e nos escores de dispneia.<sup>(27)</sup> Assim como em nossa coorte, Maes et al.<sup>(27)</sup> observaram que pacientes com acometimento mais grave na TC de tórax tendiam a ser mais velhos e apresentavam maior incidência de comorbidades. A compreensão dessa associação

tem importantes implicações clínicas. Ela destaca a importância de considerar a extensão do acometimento pulmonar identificado na TC de tórax ao avaliar a prontidão dos pacientes para o desmame e ao planejar estratégias adequadas de manejo. Pesquisas futuras devem se concentrar na investigação das características específicas do acometimento pulmonar na TC de tórax que apresentam associação com o desmame prolongado. Isso pode ajudar a refinar a estratificação de risco e orientar as decisões sobre o momento e a intensidade das intervenções durante o processo de desmame.

Por fim, nosso estudo revelou que pacientes em desmame prolongado apresentam maior incidência de complicações, principalmente PAVM. Embora a associação entre PAVM e mortalidade na COVID-19 seja bem conhecida,<sup>(27,28)</sup> nosso estudo não indicou diretamente um impacto significativo da PAVM nos desfechos de mortalidade. No entanto, é importante reconhecer que a PAVM pode levar a complicações e prolongar a recuperação, podendo contribuir para o desmame tardio.<sup>(28)</sup>

Por outro lado, nossos achados identificaram o desmame prolongado como um fator independente associado a um prognóstico ruim, influenciado por uma complexa interação de múltiplos fatores que afetam os desfechos dos pacientes. Em primeiro lugar, a gravidade da doença de base pode comprometer a função pulmonar e reduzir as reservas fisiológicas, tornando o processo de desmame mais desafiador e aumentando o risco de desfechos adversos, incluindo mortalidade.<sup>(29)</sup> Em segundo lugar, a ventilação mecânica prolongada e a imobilidade durante a doença crítica podem resultar em perda e fraqueza muscular, o que pode afetar os desfechos.<sup>(23,24)</sup> Além disso, respostas inflamatórias, especialmente nos casos graves de COVID-19, podem causar danos pulmonares e dificultar a recuperação da função pulmonar.<sup>(20,30)</sup> Inflamação persistente e complicações pulmonares não resolvidas podem retardar o processo de desmame e contribuir para um aumento do risco de mortalidade.<sup>(30)</sup>

Esses fatores destacam a complexidade da relação entre o desmame prolongado e a mortalidade. O tempo de desmame por si só não explica completamente os desfechos observados. É crucial considerar a gravidade da doença de base, a fraqueza muscular e a inflamação como fatores interligados que influenciam o impacto do desmame prolongado na mortalidade. Ao compreender e abordar esses fatores, os profissionais de saúde podem desenvolver intervenções direcionadas e otimizar o manejo dos pacientes em processo de desmame,

melhorando, em última análise, os desfechos desses pacientes.

Nosso estudo apresenta várias limitações metodológicas que devem ser reconhecidas. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo de natureza retrospectiva, o que pode introduzir vieses na coleta e análise dos dados. Em segundo lugar, o estudo foi realizado em um único serviço público com desafios relacionados a insumos e pessoal limitados, podendo afetar a generalização dos achados. Além disso, não foram coletados dados importantes sobre o uso de sedativos e a incidência de *delirium*, o que poderia fornecer mais informações sobre os fatores que influenciam os desfechos. Ademais, a ausência de um grupo comparativo de pacientes não COVID-19 com insuficiência respiratória limita nossa capacidade de fazer comparações diretas e produzir interpretações conclusivas. Apesar de todas essas limitações, é importante considerar que nossa pesquisa foi realizada durante as primeiras ondas da pandemia de COVID-19 no Brasil, quando a cobertura vacinal era baixa e havia a presença de variantes altamente virulentas do SARS-CoV-2. Portanto, deve-se ter cautela ao generalizar esses achados para o contexto atual, pois a dinâmica da pandemia e a disponibilidade de medidas preventivas e tratamentos podem ter evoluído.

Em suma, o desmame prolongado é um valioso indicador para prever mortalidade em pacientes críticos com COVID-19. Nosso estudo identificou dois fatores significativos associados ao desmame prolongado: o acometimento pulmonar maior que 50% na TC de tórax e a demora na realização da primeira TR após a IE. Abordar o tempo prolongado de ventilação mecânica e otimizar o momento em que se deve realizar a TR são etapas cruciais para melhorar o processo de desmame e, em última análise, melhorar os desfechos dos pacientes. Pesquisas futuras devem se concentrar no desenvolvimento de estratégias que promovam o despertar precoce, minimizem o tempo de sedação e agilizem o processo de desmame para pacientes críticos com COVID-19.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MMM, BVP e OSB: desenho do estudo. MMM e FF: coleta de dados. MMM, BVP e RPR: análise estatística. MMM, RPR, LDC e DSAP: redação do manuscrito. RPR, JSOA e FRM: revisão crítica do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 [published correction appears in Nat Rev Microbiol. 2022 May;20(5):315]. Nat Rev Microbiol. 2021;19(3):141-154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS?. Crit Care. 2020;24(1):198. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02911-9>
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published correction appears in JAMA. 2021 Mar 16;325(11):1113]. JAMA. 2020;323(11):1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

4. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy [published correction appears in JAMA. 2021 May 25;325(20):2120]. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
5. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):60-73. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06294-x>
6. Hur K, Price CPE, Gray EL, Gulati RK, Maksimoski M, Racette SD, et al. Associated With Intubation and Prolonged Intubation in Hospitalized Patients With COVID-19 [published correction appears in Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 Jul;163(1):NP11]. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(1):170-178. <https://doi.org/10.1177/0194599820929640>
7. Geiseler J, Westhoff M. Weaning from invasive mechanical ventilation [Article in German]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2021;116(8):715-726. <https://doi.org/10.1007/s00063-021-00858-5>
8. Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Fernández C, Anzueto A, Epstein SK, Apezteguía C, et al. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(4):430-437. <https://doi.org/10.1164/rccm.201011-1887OC>
9. Béduneau G, Pham T, Schortgen F, Piquilloud L, Zogheib E, Jonas M, et al. Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):772-783. <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0320OC>
10. Capuzzo M, Scaramuzza A, Vaccarini B, Gilli G, Zannoli S, Farabegoli L, et al. Validation of SAPS 3 Admission Score and comparison with SAPS II. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(5):589-594. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2009.01929.x>
11. Brusselselaers N, Lagergren J. The Charlson Comorbidity Index in Registry-based Research. *Methods Inf Med*. 2017;56(5):401-406. <https://doi.org/10.3414/ME17-01-0051>
12. ARDS Definition Task Force; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
13. VanderWeele TJ, Robins JM. Four types of effect modification: a classification based on directed acyclic graphs. *Epidemiology*. 2007;18(5):561-568. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318127181b>
14. Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liskiewicz M, Ellison GT. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty'. *Int J Epidemiol*. 2016;45(6):1887-1894. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw341>
15. Suttrop MM, Siegerink B, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Graphical presentation of confounding in directed acyclic graphs. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(9):1418-1423. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu325>
16. Staplin N, Herrington WG, Judge PK, Reith CA, Haynes R, Landray MJ, et al. Use of Causal Diagrams to Inform the Design and Interpretation of Observational Studies: An Example from the Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(3):546-552. <https://doi.org/10.2215/CJN.02430316>
17. Dorado JH, Navarro E, Plotnikow GA, Gogniat E, Accoce M; EpVAR Study Group. Epidemiology of Weaning From Invasive Mechanical Ventilation in Subjects With COVID-19. *Respir Care*. 2023;68(1):101-109. <https://doi.org/10.4187/respcare.09925>
18. Domecq JP, Lal A, Sheldrick CR, Kumar VK, Boman K, Bolesta S, et al. Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 Receiving Organ Support Therapies: The International Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study Registry [published correction appears in Crit Care Med. 2021 May 1;49(5):e562]. *Crit Care Med*. 2021;49(3):437-448. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004879>
19. Han WH, Lee JH, Chun JY, Choi YJ, Kim Y, Han M, et al. Predicting factors associated with prolonged intensive care unit stay of patients with COVID-19. *Acute Crit Care*. 2023;38(1):41-48. <https://doi.org/10.4266/acc.2022.01235>
20. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries [published correction appears in JAMA. 2016 Jul 19;316(3):350] [published correction appears in JAMA. 2016 Jul 19;316(3):350]. *JAMA*. 2016;315(8):788-800. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>
21. Pham T, Heunks L, Bellani G, Madotto F, Aragao I, Beduneau G, et al. Weaning from mechanical ventilation in intensive care units across 50 countries (WEAN SAFE): a multicentre, prospective, observational cohort study [published correction appears in Lancet Respir Med. 2023 Mar;11(3):e25]. *Lancet Respir Med*. 2023;11(5):465-476. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00449-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00449-0)
22. Boussuges A, Habert P, Chaumet G, Rouibah R, Delorme L, Menard A, et al. Diaphragm dysfunction after severe COVID-19: An ultrasound study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:949281. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.949281>
23. Damuth E, Mitchell JA, Bartock JL, Roberts BW, Trzeciak S. Long-term survival of critically ill patients treated with prolonged mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015 Jul;3(7):544-553. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00150-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00150-2)
24. Melamed R, Paz F, Jepsen S, Smith C, Saavedra R, Mulder M, et al. Prognostic factors and outcomes in COVID-19 patients requiring prolonged mechanical ventilation: a retrospective cohort study. *Ther Adv Respir Dis*. 2022;16:17534666221086415. <https://doi.org/10.1177/17534666221086415>
25. Gendreau S, Benelli B, Dèlière M, Tuffet S, de Prost N, Razazi K, et al. Partitioning Mechanical Ventilator Duration in COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(1):114-118. <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1963LE>
26. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol*. 2020;55(6):327-331. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000672>
27. Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran MD, Parmar S, Khokhar F, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19 [published correction appears in Crit Care. 2021 Apr 6;25(1):130]. *Crit Care*. 2021;25(1):25. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03460-5>
28. Ippolito M, Misseri G, Catalisano G, Marino C, Ingoglia G, Alessi M, et al. Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(5):545. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050545>
29. Reddy MP, Subramaniam A, Chua C, Ling RR, Anstey C, Ramanathan K, et al. Respiratory system mechanics, gas exchange, and outcomes in mechanically ventilated patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(12):1178-1188. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00393-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00393-9)
30. Bordon J, Akca O, Furmanek S, Cavallazzi RS, Suliman S, Aboelnasr A, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome and Time to Weaning Off the Invasive Mechanical Ventilator among Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Clin Med*. 2021;10(13):2935. <https://doi.org/10.3390/jcm10132935>



# Adaptação cultural e validação da versão brasileira do instrumento *PROactive Physical Activity in COPD—clinical visit* para indivíduos com DPOC

1. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar – LFIP – Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR) Brasil.
2. Centro de Pesquisas em Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Pitágoras/Universidade Norte do Paraná – UNOPAR – Londrina (PR) Brasil.
3. Instituto de Saúde Ambiental, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.
4. Unidade de Reabilitação Respiratória, Hospital Pulido Valente, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.
5. *Center for Innovative Care and Health Technology* – ciTechCare – Escola Superior de Saúde – ESSLEI – Politécnico de Leiria, Leiria, Portugal.
6. Laboratório de Investigação e Reabilitação Respiratória – Lab3R – Escola Superior de Saúde e Instituto de Biomedicina – ESSUA/BIMED – Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal.
7. Departamento de Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde – MEDCIDS – Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
8. Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde – CINTESIS – Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
9. Department of Rehabilitation Sciences, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium.
10. Academic Center for Nursing and Midwifery, Department of Public Health and Primary Care, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium.
11. Instituto de Salud Global – ISGlobal – Barcelona, España.
12. Universitat Pompeu Fabra – UPF – Barcelona, España.
13. Centro de Investigación Biomédica En Red de Epidemiología y Salud Pública – CIBERESP – Barcelona, España.

Recebido: 6 outubro 2022.

Aprovado: 3 maio 2023.

Trabalho realizado no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar – LFIP – Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR) Brasil.

## Endereço para correspondência:

Fabio Pitta. Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina, Rua Robert Koch, 60, Vila Operária, CEP 86038-350, Londrina, PR, Brasil.  
Tel.: 55 43 3371-2477. E-mail: fabiopitta@uel.br

Apoio financeiro: Judith Garcia-Aymerich: ISGlobal reconhece o apoio financeiro do Ministério de Ciência e Inovação da Espanha por meio do Programa 2019-2023 do *Centro de Excelencia Severo Ochoa* (CEX2018-000806-S) e do *Generalitat de Catalunya* por meio do Programa CERCA. Karina Couto Furlanetto é bolsista individual da Fundação Nacional de Desenvolvimento do Ensino Superior Particular (FUNADESP; Processo n. 5301164). Fabio Pitta é bolsista individual do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo n. 311221-2021).

André Vinicius Santana<sup>1</sup>, Andrea Daiane Fontana<sup>1</sup>,  
Rafaela Cristina de Almeida<sup>1</sup>, Leandro Cruz Mantoani<sup>1</sup>,  
Carlos Augusto Camillo<sup>1,2</sup>, Karina Couto Furlanetto<sup>1,2</sup>, Fátima Rodrigues<sup>3,4</sup>,  
Joana Cruz<sup>5</sup>, Alda Marques<sup>6</sup>, Cristina Jácome<sup>7,8</sup>, Heleen Demeyer<sup>9</sup>,  
Fabienne Dobbels<sup>10</sup>, Judith Garcia-Aymerich<sup>11,12,13</sup>, Thierry Troosters<sup>9</sup>,  
Nidia Aparecida Hernandes<sup>1</sup>, Fabio Pitta<sup>1</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Adaptar o instrumento *PROactive Physical Activity in COPD – clinical visit* (C-PPAC) ao contexto cultural brasileiro e determinar a validade de critério, concordância da confiabilidade teste-reteste e consistência interna dessa versão. **Métodos:** Um protocolo de adaptação cultural e validação foi fornecido pelos autores do instrumento original e, juntamente com outra diretriz, foi aplicado em uma versão em português desenvolvida por um grupo de pesquisa parceiro de Portugal. A versão brasileira adaptada foi então aplicada transversalmente duas vezes, com intervalo de sete dias, em 30 indivíduos com DPOC (57% de homens; média de idade de 69 ± 6 anos; e média do VEF<sub>1</sub> de 53 ± 18% do previsto) para avaliação da consistência interna e da confiabilidade teste-reteste. Os participantes também responderam ao *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), à escala modificada do *Medical Research Council*, ao *COPD Assessment Test* e ao *Saint George's Respiratory Questionnaire* para avaliação da validade de critério.

**Resultados:** O instrumento C-PPAC apresentou boa consistência interna e excelente confiabilidade teste-reteste: domínio “quantidade” = 0,87 (IC95%: 0,73-0,94) e domínio “dificuldade” = 0,90 (IC95%: 0,76-0,96). As disposições gráficas de Bland-Altman, juntamente com os altos coeficientes de correlação de concordância de Lin, reforçaram essa concordância. A validade de critério mostrou correlações moderadas a fortes do instrumento C-PPAC com todos os outros instrumentos avaliados, principalmente com o IPAQ (rho = -0,63). **Conclusões:** A versão brasileira do instrumento C-PPAC é uma ferramenta confiável e válida para avaliar a experiência de indivíduos brasileiros com DPOC em relação à sua atividade física na vida diária.

**Descritores:** Doença pulmonar obstrutiva crônica; Estudo de validação; Atividades cotidianas; Psicometria.

## INTRODUÇÃO

Indivíduos com DPOC apresentam menores níveis de atividade física (AF) na vida diária em comparação com idosos saudáveis,<sup>(1-4)</sup> e essa redução está associada a maior risco de exacerbações e de mortalidade.<sup>(5-7)</sup> Para poder avaliar e combater a redução dos níveis de AF nos indivíduos, é fundamental o uso de instrumentos validados para quantificar esses níveis. Em geral, para a avaliação objetiva da quantidade de AF realizada diariamente, os monitores de AF são considerados mais precisos do que o autorrelato de AF com base em questionário.<sup>(8-10)</sup> No entanto, os monitores de AF não captam outras dimensões importantes da AF, como as dificuldades experimentadas quando se está ativo e o modo como os indivíduos com DPOC adaptam ou modificam suas atividades. Isso diz respeito à visão particular e autorrelatada do paciente (geralmente por meio de questionários padronizados) sobre sua dificuldade na realização de AF. Esse é um aspecto relevante, pois a representação adequada do modo como o paciente percebe a realização das AF deve abranger

diferentes dimensões que influenciam essa realização. Portanto, quantidade e dificuldade são duas abordagens diferentes, mas complementares para a avaliação da AF, pois capturam, respectivamente, o aspecto objetivo da quantidade de AF realizada e a dificuldade subjetiva na realização dessas atividades.<sup>(11,12)</sup>

O instrumento *PROactive Physical Activity in COPD* (PPAC) é uma ferramenta híbrida inovadora que integra as dimensões da AF que as pessoas com DPOC consideram importantes em dois domínios: quantidade e dificuldade.<sup>(12,13)</sup> O domínio “quantidade” integra informações obtidas de um monitor de atividade (quantidade objetiva e intensidade) e itens de autorrelato, enquanto o domínio “dificuldade” depende apenas do autorrelato. Foram desenvolvidas duas aplicações para o instrumento PPAC, isto é, uma para ser utilizada em consultas clínicas (C-PPAC), com período recordatório de sete dias, e outra para ser preenchida diariamente (D-PPAC). O instrumento C-PPAC em particular é mais aplicável para uso na prática clínica de rotina. Os instrumentos PPAC foram originalmente publicados em inglês e cuidadosamente planejados e desenvolvidos com base em um modelo conceitual moderno, utilizando informações qualitativas de várias populações europeias com DPOC.<sup>(11,12)</sup> Esses instrumentos foram posteriormente traduzidos para várias línguas por meio de uma metodologia culturalmente sensível de tradução, inclusive sendo traduzidos para o português por um grupo de pesquisa de Portugal, que é parceiro do presente grupo. No entanto, o instrumento PPAC ainda não possui uma versão brasileira validada. Para uso confiável, o instrumento necessita de adaptação e investigação adequada de suas propriedades métricas. Portanto, com a permissão da equipe que desenvolveu o instrumento original e do grupo de pesquisa de Portugal, este estudo teve como objetivo adaptar os itens de autorrelato do instrumento C-PPAC ao contexto cultural brasileiro e determinar a confiabilidade teste-reteste, concordância, consistência interna e validade de critério da versão brasileira do instrumento. Decidimos nos concentrar apenas na versão consulta clínica do instrumento PPAC, pois não planejávamos utilizar o instrumento D-PPAC como parte de nossa rotina de tratamento da DPOC.

## MÉTODOS

### *Desenho do estudo e ética*

Trata-se de um estudo transversal envolvendo a adaptação cultural e validação da versão brasileira do instrumento C-PPAC, seguindo o protocolo indicado pelos autores originais do instrumento em inglês. As diretrizes de Beaton et al.<sup>(14)</sup> também foram consideradas no processo de adaptação transcultural. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina (Protocolo n. 36966920.7.0000.5231). Vale observar que os autores originais concordaram plenamente com a adaptação cultural do instrumento C-PPAC sem processo semelhante em relação ao instrumento D-PPAC naquele momento

e com a adaptação cultural não do instrumento original em inglês, mas da versão adaptada em português desenvolvida em Portugal. Um termo de consentimento livre e esclarecido, explicando os aspectos éticos e legais da pesquisa, foi assinado por todos os participantes antes do início da coleta de dados.

### *O instrumento PPAC*

O instrumento PPAC<sup>(12)</sup> é uma ferramenta para a avaliação híbrida da experiência da AF na vida diária (isto é, avaliação subjetiva e quantificação objetiva). A versão consulta clínica (C-PPAC) é composta por dois itens derivados de um monitor de atividade validado (passos e unidades de magnitude vetorial convertidas em escore dos itens) e 12 questões abordando a quantidade realizada de AF nos últimos sete dias, bem como as dificuldades nessa realização. Todas as questões recebem escores de zero a quatro, exceto a primeira, cujo escore varia de zero a três. As 2 primeiras questões compõem o domínio “quantidade de AF”, juntamente com dois itens de autorrelato separados (no final do instrumento) que complementam os itens extraídos da avaliação de AF com os monitores de AF usados na semana anterior à aplicação do instrumento, que ocorre paralelamente ao período recordatório das questões. No estudo original, foi recomendado o uso de um dos dois monitores de AF: ActiGraph wGT3X (ActiGraph, Pensacola, FL, EUA) ou DynaPort *Activity Monitor* (McRoberts, Haia, Holanda).<sup>(12)</sup> O primeiro foi usado no presente estudo por todos os sujeitos durante uma semana (informações adicionais sobre o instrumento C-PPAC e suas características de pontuação são fornecidas na seção Métodos do material suplementar). Apesar do fato de os monitores de AF terem sido usados durante uma semana por todos os sujeitos, o presente estudo concentrou-se principalmente na validação das questões do instrumento (isto é, das 10 questões sobre “dificuldade experimentada” e das 2 questões sobre “quantidade realizada”), embora a validade do escore total e de cada domínio específico (quantidade e dificuldade) também tenha sido estudada com base na avaliação com o instrumento completo. Em geral, incentiva-se que esses escores sejam somados para compor o escore total para a aplicação completa do instrumento.

### *Adaptação cultural para a versão brasileira*

Inicialmente, a versão desenvolvida pelo grupo de pesquisa de Portugal (já traduzida para o português e em processo de validação naquele país) foi adaptada para o português do Brasil por um grupo de cinco especialistas brasileiros (mais detalhes na seção Métodos do material suplementar). A tradução portuguesa dos itens e instruções foi discutida e modificada para melhor adequação ao português do Brasil até que houvesse consenso entre os especialistas. A seguir, a versão brasileira foi apresentada a um grupo de cinco indivíduos com DPOC, aos quais foi solicitado que indicassem qualquer palavra que não fosse clara ou que não refletisse a linguagem leiga compreendida pela maioria da população brasileira. Com base no feedback, a adaptação do instrumento C-PPAC foi

adicionalmente modificada pelo grupo de especialistas e a versão final foi definida (Quadro S1). Em seguida, a tradução brasileira do instrumento foi retraduzida para o inglês por um profissional qualificado, fluente em inglês e em português do Brasil, e a versão gerada em inglês foi enviada aos desenvolvedores originais do instrumento para revisão. Após pequenos esclarecimentos e aprovação dos autores originais, essa versão foi considerada adequada para ser integrada no estudo de validação (Figura S1).

Não foram necessárias reduções de itens ou adaptações significativas do instrumento para o processo de adaptação transcultural e validação linguística da versão em português de Portugal para a versão em português do Brasil. Além disso, não houve itens com efeito de piso e teto. Foram feitas apenas pequenas adaptações nas orientações aos pacientes e aos avaliadores e no texto de agradecimento, além de alterações mínimas nos itens do instrumento que não eram comuns no português do Brasil (Quadro S2).

A versão brasileira do instrumento C-PPAC está disponível no Quadro S1. Para uso clínico, a ferramenta pode ser utilizada por médicos sem restrições e sem necessidade de autorização da equipe original ou dos autores do presente estudo. Para estudos clínicos (isto é, investigações científicas), os autores originais devem ser contatados e aprovar o uso da ferramenta. A autorização deve ser solicitada ao Professor Dr. Thierry Troosters no seguinte e-mail: thierry.troosters@kuleuven.be.

### **Determinação das propriedades psicométricas do instrumento C-PPAC – versão brasileira**

#### **Amostra e contexto**

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado utilizando o programa G\*Power, versão 3.1.9.7 (Universidade Heinrich Heine, Düsseldorf, Alemanha), e o tamanho mínimo da amostra foi definido em 15 indivíduos (seção Métodos do material suplementar). No entanto, com o objetivo de reduzir o viés, foi incluída uma amostra maior.

Uma amostra de conveniência foi composta por indivíduos acompanhados em projetos desenvolvidos no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar, vinculado à Universidade Estadual de Londrina, em Londrina (PR). Uma lista randomizada de indivíduos elegíveis foi contatada por telefone utilizando o número que constava em seus prontuários de acompanhamento no referido laboratório de pesquisa, e, havendo interesse em participar do estudo, os indivíduos foram triados de acordo com os critérios de inclusão. Os critérios de inclusão foram os seguintes: diagnóstico de DPOC estabelecido de acordo com as diretrizes da GOLD<sup>(15)</sup>; fluência em português do Brasil; estabilidade clínica, isto é, ausência de exacerbação aguda durante no mínimo um mês antes da inclusão; ausência de diagnóstico concomitante de cardiopatia grave e/ou instável; e ausência de disfunção neuromusculoesquelética que pudesse limitar a realização de AF na vida diária. Os

critérios de exclusão foram a ocorrência de qualquer condição clínica que pudesse interferir no nível de AF diária (cirurgias, distúrbios ortopédicos ou neurológicos, por exemplo) ou a impossibilidade de reaplicação do instrumento por qualquer motivo (recusa em continuar participando do estudo, por exemplo).

Os indivíduos incluídos receberam duas visitas domiciliares com intervalo de uma semana. Em cada visita, eles responderam à versão brasileira do instrumento C-PPAC em modo de entrevista para fins de teste-reteste. Além disso, apenas na primeira visita, responderam a instrumentos de autorrelato para avaliação: *short-form International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) para avaliação do nível de AF<sup>(16)</sup>; escala modificada do *Medical Research Council* (mMRC) para avaliação da dispneia<sup>(17)</sup>; versão modificada do *Saint George's Respiratory Questionnaire* (mSGRQ) para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde<sup>(18)</sup>; e *COPD Assessment Test* (CAT) para avaliar o estado de saúde dos participantes.<sup>(19)</sup> Todos esses instrumentos já foram validados para uso no Brasil e foram aplicados por meio de entrevista. O instrumento C-PPAC foi aplicado duas vezes em todos os indivíduos pelo mesmo avaliador. Além dos instrumentos, os indivíduos usaram o monitor de AF ActiGraph wGT3X-BT (ActiGraph) 8 h/dia (tempo combinado) durante sete dias consecutivos entre a primeira e segunda avaliação (para mais detalhes, consulte a seção Métodos do material suplementar).

#### **Análise estatística**

As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *IBM SPSS Statistics*, versão 21.0 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA). De acordo com o teste de normalidade de Shapiro-Wilk, as variáveis contínuas foram expressas em forma de média  $\pm$  desvio-padrão ou mediana [intervalo interquartil]. As variáveis categóricas foram expressas em forma de frequência absoluta e/ou relativa.

Os coeficientes alfa de Cronbach foram calculados para os dois domínios (quantidade e dificuldade), utilizando a primeira e segunda avaliações para a determinação da consistência interna, e valores acima de 0,70 foram considerados adequados. Da mesma forma, a confiabilidade teste-reteste intraobservador do instrumento C-PPAC foi calculada por meio do coeficiente de correlação intraclasse (CCI) de duas vias e efeitos mistos para teste e reteste, sendo o valor ideal igual ou superior a 0,8. A concordância teste-reteste para as questões do instrumento C-PPAC foi estudada utilizando disposições gráficas de Bland-Altman e limites de concordância de 95%, bem como o coeficiente de correlação de concordância de Lin.<sup>(20,21)</sup> Por fim, a validade de critério dos dados completos do C-PPAC (segunda visita), isto é, incluindo os dados da avaliação de uma semana com o monitor de AF e os itens de autorrelato (abrangendo o escore total e os dois domínios) foi avaliada utilizando o coeficiente de correlação de Spearman com os instrumentos IPAQ, mMRC, CAT e mSGRQ. A interpretação das correlações foi a seguinte: fraca:  $0 < \rho \leq 0,30$ ; moderada:  $0,30$

< rho ≤ 0,60; forte: 0,60 < rho ≤ 0,90; e muito forte: 0,90 < rho ≤ 1.<sup>(22)</sup>

## RESULTADOS

A amostra de conveniência foi composta por 30 indivíduos com DPOC, sendo 17 (57%) do sexo masculino, com faixa etária entre 57 e 88 anos. A mediana do escore do C-PPAC foi de 67 [58-78], e a maioria dos participantes apresentava doença moderada a muito grave (média do VEF<sub>1</sub> = 53 ± 18% dos valores previstos). As características gerais dos participantes estão descritas na Tabela 1.

Em relação às propriedades psicométricas do instrumento C-PPAC, houve excelente consistência interna (alfa de Cronbach para os domínios "quantidade"

e "dificuldade" de 0,87 e 0,91, respectivamente) e excelente confiabilidade teste-reteste, com CCI(2,1) de 0,87 (IC95%: 0,73-0,94) e 0,90 (IC95%: 0,76-0,96), respectivamente. Além disso, uma boa concordância entre os dados obtidos na primeira e segunda aplicação do instrumento foi demonstrada pelas disposições gráficas de Bland-Altman, com diferença entre teste e reteste muito próxima de zero e intervalos de confiança relativamente estreitos, sem sinais de erros sistemáticos para nenhum dos dois domínios (Figura 1). A excelente concordância entre as duas aplicações do instrumento C-PPAC foi reforçada pelo coeficiente de correlação de concordância de Lin (Rc de 0,77 e 0,81 para os domínios "quantidade" e "dificuldade", respectivamente), com diferença entre teste e reteste muito próxima de zero (Figura 2). A validade de critério do escore total do C-PPAC (isto é, incluindo dados do monitor de AF) foi demonstrada por suas correlações moderadas com os instrumentos IPAQ, CAT e mSGRQ (p < 0,05 para todos), bem como com a escala mMRC (p = 0,067; Figura 3). As Figuras 4 e 5 mostram, respectivamente, as correlações dos domínios "quantidade" e "dificuldade" do instrumento C-PPAC com as demais medidas de autorrelato de desfecho. O domínio "quantidade" apresentou correlação moderada com o IPAQ (Figura 4), enquanto o domínio "dificuldade" apresentou correlação moderada a forte com o IPAQ, CAT, escala mMRC e mSGRQ (p < 0,05 para todos; Figura 5).

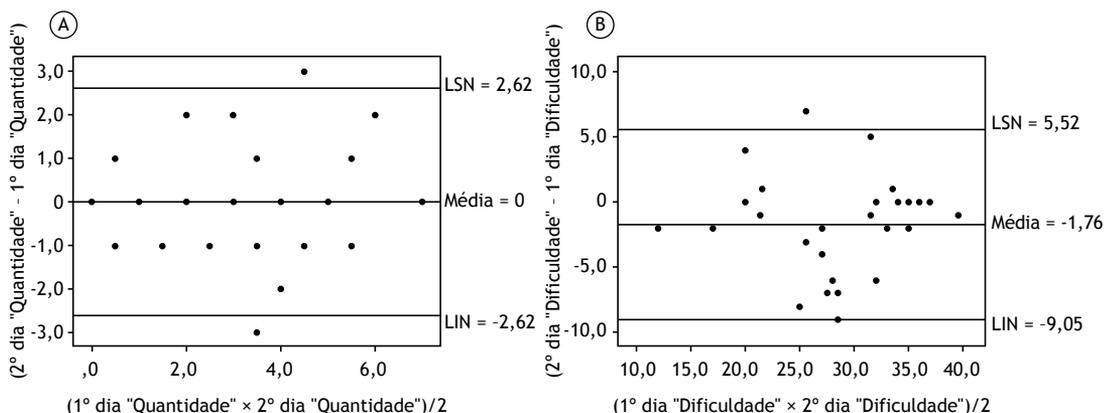
**Tabela 1.** Características dos participantes (N = 30).<sup>a</sup>

Variáveis	Resultado
Sexo masculino	57%
Idade, anos	69 ± 6
IMC, kg/m <sup>2</sup>	30 ± 14
VEF <sub>1</sub> , L	1,47 ± 0,56
VEF <sub>1</sub> , % do previsto	53 ± 18
VEF <sub>1</sub> /CVF, %	55 ± 14
Passos/dia	4.355 ± 2.841
Tempo gasto/dia em AFMV, min/dia	11 ± 14
C-PPAC	
Escore total	67 [58-78]
Escore do domínio quantidade	63 [45-77]
Escore do domínio dificuldade	78 [61-84]
IPAQ (1-4)	3 [2-3]
CAT (0-40)	13 [8-22]
Escala mMRC (1-5)	3 [2-4]
mSGRQ (0-100)	37 [28-50]

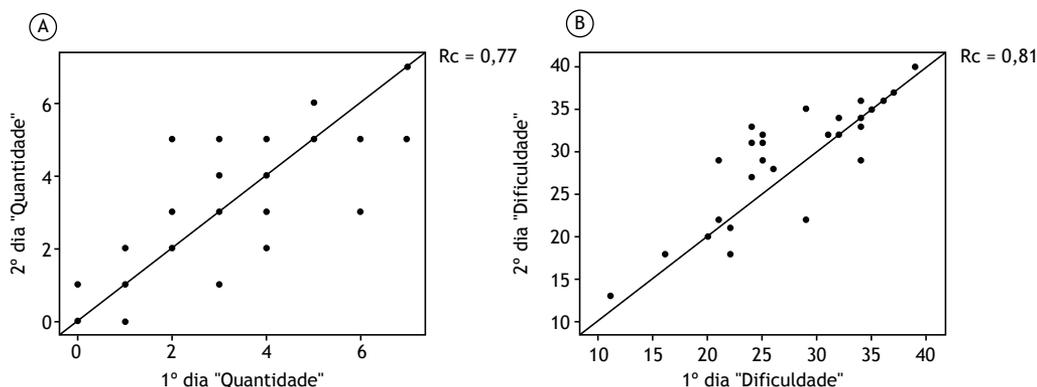
AFMV: atividade física moderada a vigorosa; C-PPAC: PROactive Physical Activity in COPD-clinical visit; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; CAT: COPD Assessment Test; mMRC: (escala) modificada do Medical Research Council; mSGRQ: versão modificada do Saint George's Respiratory Questionnaire. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [IIQ], exceto onde indicado.

## DISCUSSÃO

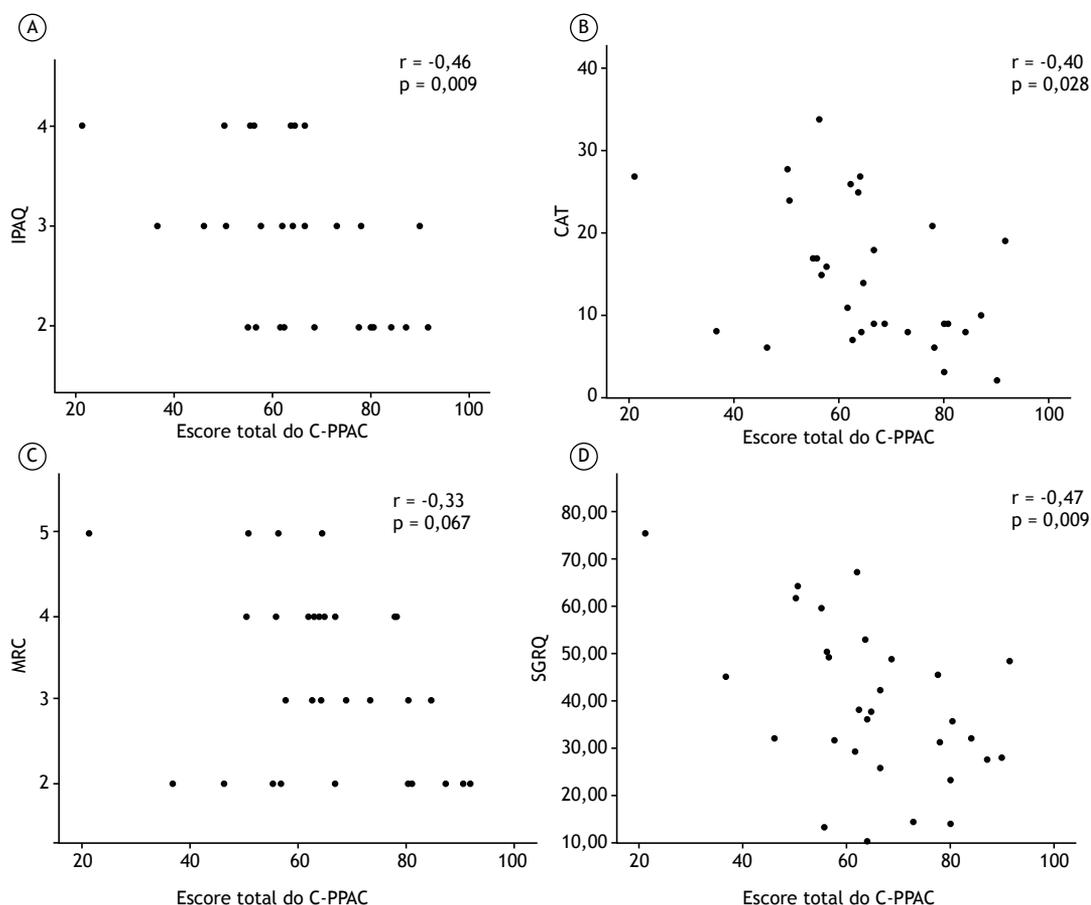
Este estudo fornece uma nova versão validada do C-PPAC para uso no Brasil. Essa versão do C-PPAC (parte de autorrelato) apresentou altos coeficientes alfa de Cronbach para ambos os domínios (quantidade e dificuldade), resultando em excelente consistência interna do instrumento. Também houve excelente confiabilidade teste-reteste e boa concordância entre as duas aplicações do instrumento, o que foi revelado pelas disposições gráficas de Bland-Altman e pelos coeficientes de correlação de concordância de Lin. Por



**Figura 1.** Disposições gráficas de Bland-Altman comparando a primeira e segunda aplicação do instrumento PROactive Physical Activity in COPD – clinical visit (C-PPAC) para o domínio "Quantidade" (em A) e o domínio "Dificuldade" (em B). LSN: limite superior de normalidade; média: diferença média; e LIN: limite inferior de normalidade.



**Figura 2.** Disposições gráficas do coeficiente de correlação de concordância de Lin entre a primeira e segunda aplicação do instrumento *PROactive Physical Activity in COPD – clinical visit* (C-PPAC) para o domínio "Quantidade" (em A) e o domínio "Dificuldade" (em B).

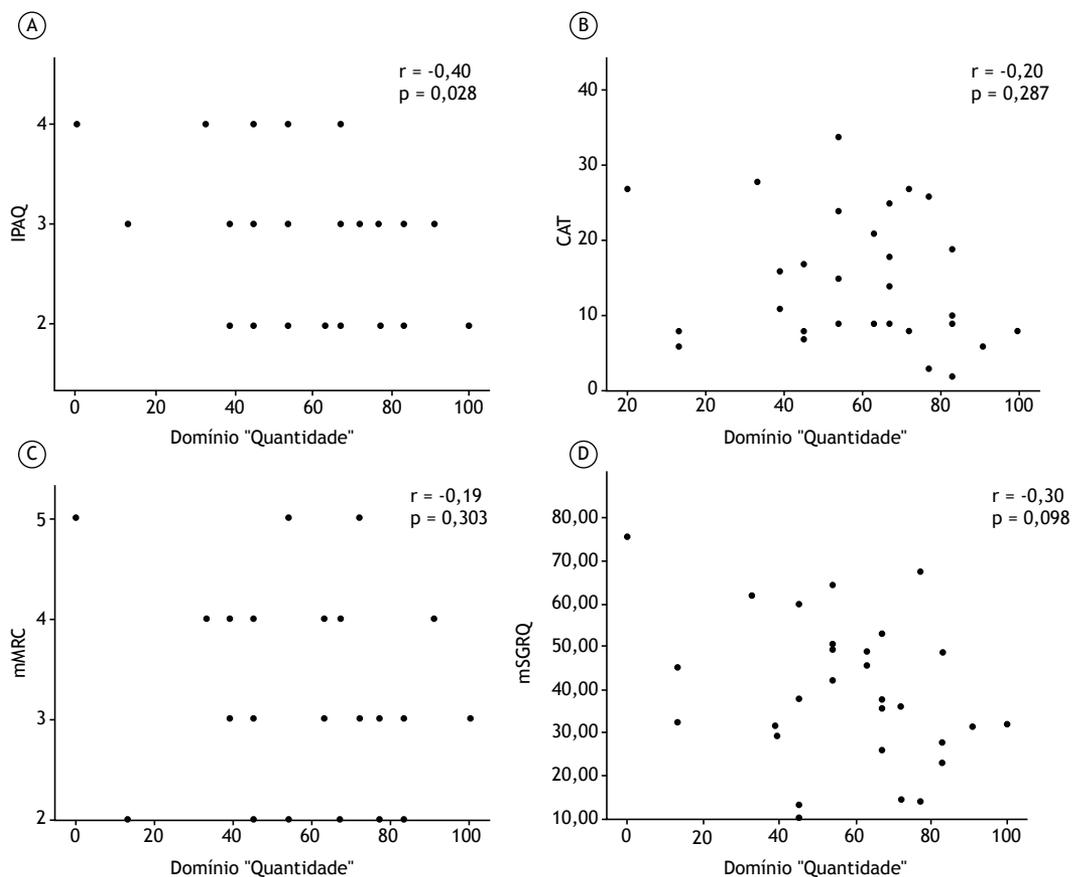


**Figura 3.** Correlações do escore total do *PROactive Physical Activity in COPD – clinical visit* (C-PPAC) com: A, o *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ); B, o *COPD Assessment Test* (CAT); C, a escala modificada do *Medical Research Council* (mMRC); e D, a versão modificada do *Saint George's Respiratory Questionnaire* (mSGRQ).

fim, houve correlação moderada entre o C-PPAC (escore total) e o IPAQ, definido como critério de validação, bem como correlações moderadas com o CAT, mSGRQ e escala mMRC. Os escores dos dois domínios específicos também apresentaram correlação moderada a forte com essas medidas de desfecho. Esses resultados mostram que, de maneira geral, a versão brasileira do instrumento foi válida e reproduzível para avaliar

a experiência de indivíduos brasileiros com DPOC em relação à sua AF na vida diária.

Instrumentos que avaliam diferentes aspectos da AF na vida diária têm sido amplamente utilizados em estudos com várias populações, incluindo indivíduos com DPOC.<sup>(23,24)</sup> Um dos questionários mais utilizados e citados na literatura é o IPAQ, que fornece uma classificação quanto ao nível de AF com base em



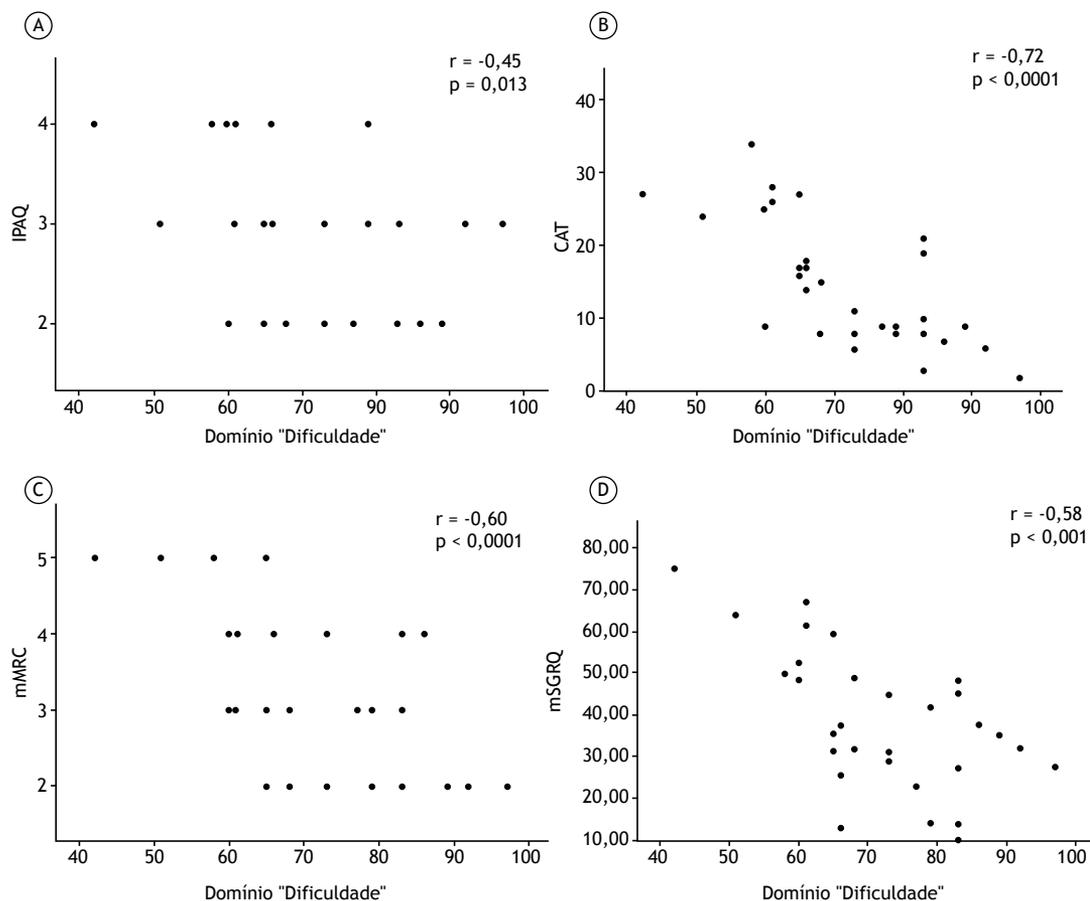
**Figura 4.** Correlações do domínio "Quantidade" do *PROactive Physical Activity in COPD – clinical visit* (C-PPAC) com: A, o *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ); B, o *COPD Assessment Test* (CAT); C, a escala modificada do *Medical Research Council* (mMRC); e D, a versão modificada do *Saint George's Respiratory Questionnaire* (mSGRQ).

recomendações internacionais.<sup>(16)</sup> Apesar do uso frequente do IPAQ e de outros questionários, sabe-se que as medidas de autorrelato são tendenciosas e não são o método mais preciso para quantificar a AF, pois a subjetividade das respostas torna a quantificação da AF menos realista.<sup>(25)</sup> Nesse sentido, os monitores de AF são mais precisos e, portanto, mais recomendados para quantificar o nível de AF na vida diária do ponto de vista quantitativo. Por outro lado, apenas quantificar a AF pode não refletir totalmente a experiência vivenciada pelo indivíduo ao realizar essa AF. A AF experimentada pelos pacientes inclui a quantidade experimentada bem como as dificuldades experimentadas e adaptações necessárias. Nesse aspecto, o instrumento C-PPAC mostrou ser uma ferramenta inovadora.<sup>(12)</sup> O instrumento inclui o uso do monitor para quantificar a AF na vida diária de forma ampla, bem como inclui itens que captam a percepção dos pacientes em relação à sua AF. O presente estudo não teve como objetivo cobrir a validade dos monitores de AF na DPOC, pois isso já foi feito.<sup>(8)</sup> Outra vantagem do uso desse instrumento em indivíduos com DPOC é que ele foi desenvolvido especificamente para essa população, diferentemente de outros instrumentos que foram desenvolvidos para outras populações e simplesmente validados para indivíduos com DPOC. Os itens são, portanto,

especificamente adaptados para indivíduos com DPOC. Além disso, na população-alvo do presente estudo, as respostas individuais abrangeram todo o leque de opções de resposta, mostrando a relevância das questões para pacientes brasileiros com diferentes níveis de gravidade da DPOC.

Nos estudos originais de validação do C-PPAC,<sup>(12,13)</sup> foi encontrada uma forte consistência interna do instrumento (coeficiente alfa de Cronbach > 0,9), bem como uma excelente confiabilidade teste-reteste (CCI > 0,8), o que foi corroborado pelos presentes resultados. Vaidya et al.<sup>(26)</sup> realizaram a adaptação cultural e tradução do instrumento C-PPAC para o francês e também apresentaram bons resultados (coeficiente alfa de Cronbach > 0,90 e CCI ≥ 0,8). Embora indivíduos brasileiros com DPOC sejam sabidamente mais ativos do que indivíduos com DPOC de alguns outros países,<sup>(27,28)</sup> essa diferença não pareceu influenciar o desempenho do instrumento C-PPAC. Vale observar que o presente estudo utilizou a mesma estratégia de validação do estudo francês,<sup>(26)</sup> concentrando-se principalmente na validação dos itens de autorrelato do instrumento.

Neste estudo, as correlações do instrumento C-PPAC com outros instrumentos de critério foram moderadas a fortes. No estudo de Gimeno-Santos et al.,<sup>(12)</sup> foram realizadas análises de correlação para cada domínio



**Figura 5.** Correlações do domínio "Dificuldade" do *PROactive Physical Activity in COPD – clinical visit* (C-PPAC) com: A, o *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ); B, o *COPD Assessment Test* (CAT); C, a escala modificada do *Medical Research Council* (mMRC); e D, a versão modificada do *Saint George's Respiratory Questionnaire* (mSGRQ).

separadamente ("quantidade realizada" e "dificuldade experimentada"). Para o domínio "quantidade realizada", houve correlações fracas a moderadas com os instrumentos utilizados para validação, enquanto para o domínio "dificuldade experimentada", assim como no presente estudo, também houve correlações moderadas a fortes.

Vale lembrar que o instrumento C-PPAC é uma ferramenta híbrida,<sup>(12)</sup> na qual as duas dimensões se complementam. Por meio das análises de validade de critério apresentadas nas Figuras 3-5, pudemos demonstrar a capacidade do instrumento C-PPAC de medir os construtos que se propõe a medir como ferramenta híbrida. Foram observadas correlações moderadas a fortes tanto no escore total (Figura 3) quanto nos dois domínios separadamente (Figuras 4 e 5).

O presente estudo apresenta algumas limitações: a seleção de uma amostra de conveniência de um único centro torna incerto que a amostra seja representativa do perfil de toda a população de brasileiros com DPOC. No entanto, para mitigar o viés de seleção, todos os indivíduos cadastrados no laboratório de pesquisa foram randomizados, criando uma sequência para o recrutamento dos participantes, que foi realizado de forma consecutiva. Em razão da amostra relativamente

pequena, não foi viável investigar as propriedades métricas do instrumento em subgrupos separados de gravidade da doença, embora esse não seja necessariamente um procedimento padrão. Nesse sentido, estudos futuros com amostras maiores podem agregar informações relevantes. Além disso, mais estudos são necessários para verificar a responsividade do instrumento C-PPAC a intervenções em indivíduos com DPOC, além de confirmar se o valor de seis pontos para a diferença mínima importante se aplica à população brasileira.<sup>(13)</sup> Ademais, o presente estudo concentrou-se no instrumento C-PPAC, o mais amplamente utilizado dos dois instrumentos *PROactive*, embora a validação futura do instrumento D-PPAC possa ser útil para fornecer informações adicionais sobre a avaliação da AF nessa população. Por fim, o presente estudo concentrou-se na validação da dificuldade autorreferida relacionada à AF, uma vez que a validade dos monitores de AF propostos já foi cuidadosamente estudada e confirmada na DPOC.<sup>(8)</sup> O uso de monitores de AF interfere de adaptação linguística; portanto, o presente estudo torna possível o uso da ferramenta *PROactive* completa (isto é, quantidade [híbrida] + dificuldade [autorrelato]) para avaliar indivíduos brasileiros com DPOC, adicionando a avaliação original de "quantidade"

com monitores de AF a essa recém-validada versão do domínio "dificuldade" autorreferida.

Concluindo, de acordo com os resultados do presente estudo, a versão brasileira do instrumento C-PPAC demonstrou ser reprodutível e válida para avaliar a experiência de indivíduos brasileiros com DPOC em relação à sua AF na vida diária.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

AVS e ADF: planejamento e desenho do estudo; coleta de dados; análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito. RCA, LCM, CAC e KCF: coleta de dados; análise e interpretação dos dados. FR, JC,

AM, CJ, HD, FD, JGA e TT: planejamento e desenho do estudo; interpretação dos dados; revisão e aprovação da versão final do manuscrito. NAH: planejamento e desenho do estudo; coleta de dados; análise e interpretação dos dados; revisão e aprovação da versão final do manuscrito. FP: planejamento e desenho do estudo; coleta de dados; análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito; revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

1. Troosters T, Sciurba F, Battaglia S, Langer D, Valluri SR, Martino L, et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. *Respir Med*. 2010;104(7):1005-1011. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.01.012>
2. Vorrink SN, Kort HS, Troosters T, Lammers JW. Level of daily physical activity in individuals with COPD compared with healthy controls. *Respir Res*. 2011;12(1):33. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-33>
3. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):972-977. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-855OC>
4. Hernandes NA, Teixeira Dde C, Probst VS, Brunetto AF, Ramos EM, Pitta F. Profile of the level of physical activity in the daily lives of patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):949-956. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001000002>
5. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006;61(9):772-778. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.060145>
6. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest*. 2006;129(3):536-544. <https://doi.org/10.1378/chest.129.3.536>
7. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011;140(2):331-342. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2521>
8. Van Remoortel H, Gavedoni S, Raste Y, Burtin C, Louvaris Z, Gimeno-Santos E, et al. Validity of activity monitors in health and chronic disease: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2012;9:84. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-9-84>
9. Watz H, Pitta F, Rochester CL, Garcia-Aymerich J, ZuWallack R, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1521-1537. <https://doi.org/10.1183/09031936.00046814>
10. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Activity monitoring for assessment of physical activities in daily life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(10):1979-1985. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2005.04.016>
11. Dobbels F, de Jong C, Drost E, Elberse J, Feridou C, Jacobs L, et al. The PROactive innovative conceptual framework on physical activity. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1223-1233. <https://doi.org/10.1183/09031936.00004814>
12. Gimeno-Santos E, Raste Y, Demeyer H, Louvaris Z, de Jong C, Rabinovich RA, et al. The PROactive instruments to measure physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2015;46(4):988-1000. <https://doi.org/10.1183/09031936.00183014>
13. Garcia-Aymerich J, Puhan MA, Corriol-Rohou S, de Jong C, Demeyer H, Dobbels F, et al. Validity and responsiveness of the Daily- and Clinical visit-PROactive Physical Activity in COPD (D-PPAC and C-PPAC) instruments. *Thorax*. 2021;76(3):228-238. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-214554>
14. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(24):3186-3191. <https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00014>
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2021 Aug 2]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2021 report. Available from: <https://goldcopd.org>
16. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. International physical activity questionnaire (IPAQ): study of validity and reliability in Brazil. *Rev Bras Ativ Fis Saude*. 2001;6(2):5-18.
17. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1008-1018. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001200005>
18. Camelier A, Rosa FW, Salim C, Nascimento OA, Cardoso F, Jardim JR. Using the Saint George's Respiratory Questionnaire to evaluate quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: validating a new version for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2006;32(2):114-122. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000200006>
19. Silva GP, Morano MT, Viana CM, Magalhães CB, Pereira ED. Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):402-408. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000400002>
20. Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*. 1989;45(1):255-268. <https://doi.org/10.2307/2532051>
21. Lin LI. A note on the concordance correlation coefficient. *Biometrics*. 2000;56(1):324-325. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341X.2000.00324.x>
22. Callegari J, Sidia M. Bioestatística: princípios e aplicações. Porto Alegre: Artmed; 2003. 255p.
23. Nyssen SM, Santos JG, Barusso MS, Oliveira AD Jr, Lorenzo VA, Jamami M. Levels of physical activity and predictors of mortality in COPD. *J Bras Pneumol*. 2013;39(6):659-666. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000600004>
24. Mendoza L, de Oca MM, López Varela MV, Casas A, Ramírez-Venegas A, López A, et al. Physical Activity Levels and Associated Factors in a Latin American COPD Population of Patients. The LASSY Study. *COPD*. 2021;18(4):393-400. <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.1937090>
25. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J*. 2006;27(5):1040-1055. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00064105>
26. Vaidya T, Thomas-Ollivier V, Hug F, Bernady A, Le Blanc C, de Bisschop C, et al. Translation and Cultural Adaptation of PROactive Instruments for COPD in French and Influence of Weather and Pollution on Its Difficulty Score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:471-478. <https://doi.org/10.2147/COPD.S214410>
27. Pitta F, Breyer MK, Hernandes NA, Teixeira D, Sant'Anna TJ, Fontana AD, et al. Comparison of daily physical activity between COPD patients from Central Europe and South America. *Respir Med*. 2009;103(3):421-426. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.019>
28. Furlanetto KC, Demeyer H, Sant'anna T, Hernandes NA, Camillo CA, Pons IS, et al. Physical Activity of Patients with COPD from Regions with Different Climatic Variations. *COPD*. 2017;14(3):276-283. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1303039>



# Fatores associados a infecção pulmonar em pacientes que receberam transplante de rim ou rim-pâncreas: estudo de caso-controle

Leonardo Meira de Faria<sup>1,2,3</sup>, Vandack Nobre<sup>2</sup>,  
Letícia Ribeiro de Oliveira Guardão<sup>1</sup>, Camila Magalhães Souza<sup>1</sup>,  
Amanda Damasceno de Souza<sup>4</sup>, Deborah dos Reis Estrella<sup>3,5</sup>,  
Bruno Porto Pessoa<sup>1</sup>, Ricardo Amorim Corrêa<sup>2</sup>

1. Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais – FCMMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
3. Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte (MG) Brasil.
4. Programa de Pós-Graduação em Tecnologia da Informação e Comunicação e Gestão do Conhecimento – PPGTICGC – Universidade FUMEC, Belo Horizonte (MG) Brasil.
5. Programa de Pós-Graduação de Ciências Aplicadas em Saúde do Adulto, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

Recebido: 4 novembro 2022.  
Aprovado: 15 julho 2023.

Trabalho realizado no Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte (MG) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a etiologia da infecção pulmonar e os fatores a ela associados em pacientes que receberam transplante de rim ou rim-pâncreas. **Métodos:** Estudo unicêntrico de caso-controle realizado entre dezembro de 2017 e março de 2020 em um centro de referência em transplantes de rim em Belo Horizonte (MG). A proporção caso:controle foi de 1:1,8. Os casos foram pacientes que haviam recebido transplante de rim ou rim-pâncreas e que foram hospitalizados em virtude de infecção pulmonar. Os controles foram pacientes que haviam recebido transplante de rim ou rim-pâncreas e que não apresentaram infecção pulmonar, emparelhados com os casos pelo sexo, faixa etária e tipo de doador (vivo ou falecido). **Resultados:** Foram incluídos no estudo 197 pacientes. Destes, 70 eram casos e 127 eram controles. A média de idade foi de 55 anos (casos) e 53 anos (controles), com predomínio de pacientes do sexo masculino. O uso de corticosteroides, bronquiectasias e sobrepeso relacionaram-se com risco de infecção pulmonar no modelo de regressão logística multivariada. O agente etiológico de infecção mais comum foi o citomegalovírus (em 14,3% dos casos), seguido de *Mycobacterium tuberculosis* (em 10%), *Histoplasma capsulatum* (em 7,1%) e *Pseudomonas aeruginosa* (em 7,1%). **Conclusões:** O uso de corticosteroides, bronquiectasias e sobrepeso parecem ser fatores de risco de infecção pulmonar em pacientes que receberam transplante de rim ou rim-pâncreas, e as micoses endêmicas são prevalentes nessa população. O planejamento e acompanhamento adequados desempenham um papel importante na identificação de pacientes transplantados de rim/rim-pâncreas nos quais haja risco de infecção pulmonar.

**Descritores:** Transplante de rim; Terapia de imunossupressão; Pneumonia.

## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos houve um desenvolvimento de políticas públicas de saúde voltadas para o transplante de órgãos sólidos no Brasil, especialmente o transplante de rim e rim-pâncreas. O Sistema Nacional de Transplantes atua coordenando e regulamentando o programa de transplantes no país.<sup>(1)</sup> Em pacientes com doença renal crônica no estágio 5, o transplante de rim melhora a qualidade de vida e reduz a mortalidade em comparação com a terapia de substituição renal.<sup>(2,3)</sup> No entanto, complicações de saúde, particularmente complicações respiratórias, são comuns em virtude da imunossupressão contínua (terapia tripla com esteroides, inibidores de calcineurina e agentes antiproliferativos na maioria dos casos) para evitar a rejeição imunológica. Em pacientes submetidos a transplante de rim proveniente de um doador falecido, é maior o risco de complicações infecciosas pulmonares no período pós-transplante.<sup>(4,5)</sup>

O Brasil apresenta características distintas quanto à prevalência de infecções em transplantados renais.

É possível que isso ocorra em virtude da exposição ambiental e do perfil da população, que é diferente do perfil populacional da América do Norte e da Europa. Estudos realizados no Brasil sobre doenças fúngicas invasivas mostram prevalência aumentada de criptococose e histoplasmose no país. Atualmente, faltam dados sobre complicações infecciosas pulmonares em pacientes transplantados renais no Brasil; sobre as características epidemiológicas dessas complicações nessa população e sobre a relação entre eventos infecciosos e as características intrínsecas dessa população.<sup>(4-7)</sup>

O objetivo do presente estudo foi avaliar a etiologia da infecção pulmonar e os fatores a ela associados em pacientes submetidos a transplante de rim ou rim-pâncreas em um centro de referência em transplantes de rim no estado de Minas Gerais.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo unicêntrico de caso-controle realizado entre dezembro de 2017 e março de 2020 no

### Endereço para correspondência:

Leonardo Meira de Faria. Avenida Professor Alfredo Balena, 190, CEP 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil.  
Tel.: 31 3409-9641/3409-9640. E-mail: leonardomeiradefaria@yahoo.com.br  
Apoio financeiro: Nenhum.

Hospital Felício Rocho, um hospital geral de referência em transplantes de rim em Belo Horizonte (MG). O hospital é especializado em procedimentos minimamente invasivos de alta complexidade, tais como cirurgias robóticas, cirurgias neurológicas, cirurgias cardíacas e transplantes, e atende a pacientes da rede pública e privada de saúde.

Casos e controles foram emparelhados pelo sexo, faixa etária (18-24 anos, 25-34 anos, 35-44 anos, 45-54 anos e 55-64 anos) e tipo de doador (vivo ou falecido). A proporção caso:controle foi de 1:1,8. Os casos foram pacientes com idade  $\geq 18$  anos que haviam recebido transplante de rim ou rim-pâncreas e que foram hospitalizados em virtude de suspeita de infecção do parênquima pulmonar, caracterizada por um ou mais dos seguintes: febre (temperatura corporal  $> 38,0^{\circ}\text{C}$ ) ou hipotermia (temperatura corporal  $< 36,0^{\circ}\text{C}$ ), tosse aguda, escarro purulento, desconforto torácico ou dispneia em conjunto com opacidades pulmonares de etiologia infecciosa na TCAR de tórax ou identificação de agentes infecciosos por meio de métodos sorológicos; identificação direta de agentes infecciosos em espécimes pulmonares ou espécimes obtidos por meio de biópsia pulmonar (biópsia transbrônquica ou biópsia pulmonar cirúrgica) ou identificação de agentes infecciosos por meio de métodos indiretos, tais como ensaios para antígenos de superfície ou da parede celular e testes de biologia molecular. Todos os casos foram considerados casos incidentes (isto é, casos novos). Os controles foram pacientes que haviam recebido transplante de rim ou rim-pâncreas e que não apresentaram nem sintomas respiratórios nem opacidades pulmonares de etiologia infecciosa, transplantados até três meses depois dos casos e recrutados durante o acompanhamento ambulatorial.

Para casos e controles, os critérios de exclusão foram desistência de participação no estudo e prontuários médicos incompletos. Em virtude do perfil da população, a amostra do estudo foi de conveniência, sem cálculo do tamanho da amostra.

Foram coletados os seguintes dados a respeito dos pacientes: idade; sexo; profissão; tipo de transplante; local de residência; tipo de doador (vivo ou falecido); data do transplante; IMC; tempo de diálise pré-transplante; profilaxia antimicrobiana pós-transplante; infecções pulmonares prévias; resultados do teste tuberculínico pré-transplante; diagnóstico de diabetes mellitus; tabagismo; diagnóstico de doença pulmonar anterior ao transplante; etiologia da doença renal; doença cardiovascular; doença neoplásica atual ou prévia; infecções urinárias de repetição; esquema imunossupressor (inibidores de calcineurina, inibidores de alvo da rapamicina em mamíferos, agentes antiproliferativos e corticosteroides); infecção por citomegalovírus (nos casos); pulsoterapia com metilprednisolona e/ou uso de anticorpos antilinfócitos no período pós-transplante e diagnóstico prévio de rejeição humoral ou celular. Além dos dados supracitados, foram coletados dados a respeito dos

seguintes achados da TCAR de tórax: opacidades em vidro fosco, consolidação, derrame pleural, nódulos/micronódulos e escavação.

LBA e biópsia transbrônquica foram realizadas por fibrobroncoscopia. O lavado broncoalveolar e os espécimes obtidos por meio da biópsia transbrônquica foram submetidos aos seguintes procedimentos: coloração de Gram; contagem total e diferencial de células; citometria; cultura bacteriana; antibiograma; exame direto para *Pneumocystis jirovecii* e baciloscopia de escarro para BAAR, fungos e parasitas. Também foram realizadas culturas para micobactérias e fungos, além de detecção de galactomanana no lavado broncoalveolar e PCR para citomegalovírus. Todos os espécimes obtidos por meio da biópsia transbrônquica foram submetidos a exame anatomopatológico para a identificação dos agentes etiológicos.

A biópsia pulmonar cirúrgica por videotoroscopia sob anestesia geral foi considerada nos casos em que o agente etiológico não pôde ser identificado. Todas as decisões referentes à investigação diagnóstica e terapêutica dos pacientes incluídos no presente estudo foram tomadas pela equipe assistente.

### Aspectos éticos

Todos os participantes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O projeto de pesquisa foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde do Hospital Felício Rocho e da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE n. 88306218.5.0000.5125). Todos os pacientes receberam tratamento em conformidade com as diretrizes atuais de manejo de doenças infecciosas.

### Análise estatística

Os dados foram apresentados em forma de frequências absolutas e relativas e de média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) no caso das variáveis quantitativas, cuja normalidade foi testada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis com distribuição não normal foram comparadas por meio do teste de Mann-Whitney, e as com distribuição normal foram comparadas por meio do teste t de Student. Para comparar as variáveis categóricas independentes e avaliar associações entre variáveis qualitativas, foi usado o teste do qui-quadrado não paramétrico. O teste exato de Fisher foi usado para as variáveis com valor inferior a cinco. Todas as variáveis que apresentaram valor de  $p < 0,20$  na análise univariada foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada passo a passo (*stepwise*). Para todos os testes, um valor de  $p$  bilateral  $\leq 0,05$  foi considerado significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *IBM SPSS Statistics*, versão 20.0 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA).

## RESULTADOS

Foram incluídos no presente estudo 197 pacientes. Destes, 70 foram casos e 127 foram controles. A

Tabela 1 apresenta as principais características da população do estudo.

Casos e controles foram semelhantes quanto às proporções de comorbidades respiratórias, comorbidades cardiovasculares, neoplasias e infecções urinárias de repetição. O IMC foi significativamente menor nos casos do que nos controles ( $p = 0,013$ ). Como se pode observar na Tabela 1, bronquiectasia foi a única comorbidade significativamente mais prevalente nos casos do que nos controles (12,9% vs. 2,4%; OR = 6,1; IC95%: 1,6-23,2;  $p = 0,003$ ). Quanto ao uso de imunossuppressores, não houve diferenças significativas entre casos e controles, à exceção do uso de corticosteroides, que foi significativamente mais comum nos casos do que nos controles (95,7% vs. 83,7%; OR = 4,4; IC95%: 1,3-15,4;  $p = 0,012$ ). Como se pode observar na Tabela 2, não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto ao uso de outros medicamentos para prevenir a rejeição dos órgãos.

As variáveis idade, IMC, tabagismo, inibidores de calcineurina, corticosteroides, metilprednisolona, uso de anticorpos antilinfócitos e bronquiectasias foram

incluídas no modelo de regressão logística multivariada (Tabela 3). No modelo final, as variáveis IMC, uso de corticosteroides e bronquiectasias apresentaram efeito conjunto com o desfecho de infecção respiratória. As chances de apresentar infecção respiratória foram 2,21 vezes maiores nos indivíduos com sobrepeso do que naqueles com IMC normal. As chances de apresentar infecção respiratória foram 4,22 vezes maiores nos indivíduos que usavam corticosteroides do que naqueles que não o faziam. As chances de apresentar infecção respiratória foram 7,01 vezes maiores nos indivíduos com bronquiectasia do que naqueles sem a doença.

Como se pode observar na Tabela 4, o agente etiológico de infecção mais comum foi o citomegalovírus (em 14,3% dos casos), seguido de *Mycobacterium tuberculosis* (em 10%), *Histoplasma capsulatum* (em 7,1%) e *Pseudomonas aeruginosa* (em 7,1%). O agente etiológico não foi identificado em um terço dos casos. Como se pode observar na Tabela 5, os achados mais comuns da TCAR de tórax foram opacidades em vidro fosco (em 50% dos casos), consolidações (em 48,6%) e nódulos (em 45,7%).

**Tabela 1.** Características gerais dos casos e controles, e comorbidades observadas em ambos os grupos.<sup>a</sup>

Variável	Grupo			OR	IC95%	p
	Caso (n = 70)	Controle (n = 127)	Total (N = 197)			
Idade, anos	55 (44-63)	53 (43-59)				0,139*
Tempo de diálise pré-transplante, meses	60 (19,5-84)	44,5 (32-72)				0,846*
Sexo						
Feminino	28 (40%)	46 (36,2%)	74 (37,6%)			0,600**
Masculino	42 (60%)	81 (63,8%)	123 (62,4%)			
IMC						
Abaixo do peso	10 (14,3%)	5 (3,9%)	15 (7,6%)	0,52	0,27-0,98	0,013**
Normal	40 (57,1%)	62 (48,8%)	102 (51,8%)			
Acima do peso	14 (20%)	41 (32,3%)	55 (27,9%)			
Obeso	6 (8,6%)	19 (15%)	25 (12,7%)			
Tipo de transplante						
Rim	63	113	176			
Rim-pâncreas	7	14	21			
Tipo de doador						
Falecido	56 (80%)	107 (84,3%)	163 (82,7%)			0,575**
Vivo	14 (20%)	20 (15,8%)	34 (17,3%)			
Tabagismo	21 (30%)	24 (18,9%)	45 (22,8%)			0,076**
Comorbidades						
DPOC	2 (2,9%)	1 (0,8%)	3 (1,5%)			0,256**
Bronquiectasia	9 (12,9%)	3 (2,4%)	12 (6,1%)	6,1	1,6-23,2	0,003**
Hipertensão arterial pulmonar	2 (2,9%)	3 (2,4%)	5 (2,5%)			1,000**
Asma	3 (4,3%)	4 (3,1%)	7 (3,6%)			0,701**
Diabetes mellitus	25 (35,7%)	55 (43,3%)	80 (40,6%)			0,299*
Hipertensão	55 (78,6%)	106 (83,5%)	161 (81,7%)			0,395*
Doença arterial coronariana	7 (10%)	12 (9,4%)	19 (9,6%)			0,900*
Insuficiência cardíaca	11 (15,7%)	19 (15%)	30 (15,2%)			0,888*
Dislipidemia	20 (28,6%)	43 (33,9%)	63 (32%)			0,466
Câncer	5 (7,1%)	9 (7,1%)	14 (7,1%)			1,000*
Infecção urinária de repetição	11 (15,7%)	17 (13,4%)	28 (14,2%)			0,654**

<sup>a</sup>Dados apresentados em forma de n, n (%) ou mediana (IIQ). \*Teste do qui-quadrado. \*\*Teste exato de Fisher.

**Tabela 2.** Imunossupressores e pulsoterapia usados nos casos e controles.<sup>a</sup>

Variável	Grupo		Total (N = 197)	OR	IC95%	p*
	Caso (n = 70)	Controle (n = 127)				
Inibidores de calcineurina						
Não	16 (22,9%)	18 (14,2%)	34 (17,3%)			
Sim	54 (77,1%)	109 (85,8%)	163 (82,7%)			0,123
Agentes antiproliferativos						
Não	10 (14,3%)	21 (16,5%)	31 (15,7%)			
Sim	60 (85,7%)	106 (83,5%)	166 (84,3%)			0,678
Corticosteroides						
Não	3 (4,3%)	21 (16,5%)	24 (12,2%)			
Sim	67 (95,7%)	106 (83,5%)	173 (87,8%)	4,4	1,3-15,4	0,012
Inibidores de mTOR						
Não	52 (74,3%)	94 (74%)	146 (74,1%)			
Sim	18 (25,7%)	33 (26%)	51 (25,9%)			0,967
Pulsoterapia com metilprednisolona						
Não	59 (84,3%)	116 (91,3%)	175 (88,8%)			
Sim	11 (15,7%)	11 (8,7%)	22 (11,2%)			0,158
Uso de anticorpos antilinfócitos						
Não	63 (90%)	123 (96,9%)	186 (94,4%)			
Sim	7 (10%)	4 (3,1%)	11 (5,6%)			0,056

mTOR: *mammalian target of rapamycin* (alvo da rapamicina em mamíferos). <sup>a</sup>Dados apresentados em forma de n (%). \*Teste do qui-quadrado.

**Tabela 3.** Modelo final de regressão logística multivariada para o desfecho de infecção respiratória.<sup>a</sup>

Variável	β	ep	Wald	df	p	OR	OR do IC95%	
							Menor	Maior
Corticosteroides	1,439	0,667	4,652	1	0,031	4,22	1,14	15,60
Bronquiectasias	1,947	0,717	7,380	1	0,007	7,01	1,72	28,56
IMC								
Normal			9,253	2	0,010			
Abaixo do peso	-0,884	0,600	2,170	1	0,141	0,41	0,13	1,34
Acima do peso	0,791	0,347	5,199	1	0,023	2,21	1,12	4,35

df: *degrees of freedom* (graus de liberdade). <sup>a</sup>Proporção de classificação correta = 70%; pseudo R<sup>2</sup> = 0,166; teste de Hosmer-Lemeshow = 0,786.

## DISCUSSÃO

Este foi um estudo unicêntrico de caso-controle com 70 casos e 127 controles, realizado entre dezembro de 2017 e março de 2020. Casos e controles foram emparelhados por variáveis demográficas relacionadas ao período pós-transplante. Todas as comparações foram homogêneas e incluíram idade e média de tempo de diálise no período pré-transplante. Quanto às características gerais, o sexo masculino predominou em ambos os grupos, um achado consistente com os de uma meta-análise realizada no Brasil com pacientes com doença renal crônica no estágio 5.<sup>(8)</sup> Quando não se pode determinar a etiologia por meio de métodos precisos, é comum que haja atraso no diagnóstico.<sup>(9,10)</sup>

As variáveis idade, IMC, tabagismo, inibidores de calcineurina, corticosteroides, metilprednisolona, uso de anticorpos antilinfócitos e bronquiectasias apresentaram valor de p < 0,20 na análise univariada e, portanto, foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada, o qual mostrou que o IMC,

o uso de corticosteroides para imunossupressão, bronquiectasias e sobrepeso foram fatores de risco de infecção pulmonar em pacientes transplantados de rim/rim-pâncreas, apresentando efeito conjunto com o desfecho de infecção respiratória.

Quanto ao estado nutricional (avaliado pelo IMC), as chances de apresentar infecção respiratória foram 2,21 vezes maiores nos indivíduos com sobrepeso do que naqueles com IMC normal. Estudos nos quais se examinou o impacto negativo da má nutrição no risco de infecção mostraram que distúrbios imunológicos como leucopenia e redução da contagem de linfócitos CD4+ e anticorpos direcionados à opsonização de bactérias encapsuladas podem aumentar o risco de infecções.<sup>(10-12)</sup>

Quanto ao tipo de doador, não houve diferença significativa entre casos e controles, com predomínio de doadores falecidos. Em uma meta-análise publicada anteriormente, receber um transplante de órgão proveniente de um doador falecido foi um fator de

**Tabela 4.** Agentes etiológicos de infecção nos casos do presente estudo (n = 70).

Agente etiológico	n (%)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2 (2,9%)
Bacilos gram-negativos	2 (2,9%)
Citomegalovírus	10 (14,3%)
Cocos gram-positivos em pares	1 (1,4%)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	3 (4,3%)
<i>Eikenella corrodens</i>	1 (1,4%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1,4%)
<i>Escherichia coli</i>	1 (1,4%)
<i>Histoplasma capsulatum</i>	5 (7,1%)
Vírus influenza	1 (1,4%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (1,4%)
<i>Klebsiella pneumoniae/Moraxella catarrhalis</i>	1 (1,4%)
<i>Leishmania braziliensis</i>	1 (1,4%)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	7 (10%)
Não identificado	21 (30%)
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	3 (4,3%)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	2 (2,9%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (7,1%)
<i>Streptococcus agalactiae/Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (1,4%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (1,4%)
Total	70 (100%)

**Tabela 5.** Achados da TCAR de tórax nos casos do presente estudo (n = 70).

Achado da TCAR de tórax	n (%)
Opacidades em vidro fosco	35 (50%)
Nódulos	32 (45,7%)
Escavação	7 (10%)
Consolidação	34 (48,6%)
Derrame pleural	11 (15,7%)

risco independente de infecção pulmonar em casos de isquemia prolongada do órgão.<sup>(12)</sup> No presente estudo, o uso de corticosteroides esteve associado à ocorrência de infecção pulmonar. Nosso modelo de regressão logística multivariada mostrou que as chances de apresentar infecção respiratória foram 4,22 vezes maiores nos indivíduos que usavam corticosteroides. Não se observou associação positiva entre o uso de anticorpos antilinfócitos e infecções pulmonares ( $p = 0,056$ ). Isso provavelmente ocorreu em virtude do tamanho da amostra. De qualquer forma, deve-se ressaltar o uso de anticorpos policlonais contra o tecido linfóide humano em esquemas de pulsoterapia para rejeição aguda, em virtude da linfopenia no baço e timo.<sup>(13-16)</sup>

Os corticosteroides têm muitos efeitos terapêuticos, alguns dos quais ainda não compreendidos, que envolvem o bloqueio da expressão de genes responsáveis pela síntese de citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6 e TNF- $\alpha$ ).<sup>(14-16)</sup> Em termos gerais, é possível que o uso de corticosteroides em transplantados renais

esteja associado a um maior risco de complicações de natureza infecciosa. Não obstante, vale ressaltar que a população de nosso estudo é peculiar e que se trata de um estudo unicêntrico, o que significa que o número de casos foi limitado. Além disso, não conseguimos determinar a média da dose de corticosteroides usada pelos pacientes. O uso de doses menores (2,5-5 mg/dia) poderia reduzir os efeitos colaterais indesejáveis e não aumentar o risco imunológico.<sup>(17)</sup>

Das comorbidades avaliadas neste estudo, apenas a bronquiectasia esteve associada à ocorrência de infecção. Nosso modelo de regressão logística multivariada mostrou que as chances de apresentar infecção respiratória foram 7,01 vezes maiores nos indivíduos com bronquiectasias. A bronquiectasia é uma doença respiratória crônica cujas manifestações clínicas incluem tosse, produção de escarro e infecções brônquicas, e cujas características radiológicas incluem dilatação anormal e permanente dos brônquios. Isso significa que a bronquiectasia é uma doença pulmonar estrutural na qual as infecções broncopulmonares de repetição constituem a principal complicação. Isso pode explicar a associação entre bronquiectasias e imunossupressão como fator de risco de infecções respiratórias.<sup>(18,19)</sup>

Quanto aos achados da TCAR de tórax, as opacidades em vidro fosco predominaram nos casos do presente estudo; foram observadas em aproximadamente 50%. O diagnóstico diferencial é extenso e exige conhecimento profundo do histórico de doenças e do estado de imunossupressão do paciente, podendo estar intimamente associado a quadros infecciosos.<sup>(20-22)</sup> Quanto aos agentes etiológicos de infecção, os agentes fúngicos foram altamente prevalentes na população do estudo; foram observados em 21,4%. O citomegalovírus também foi prevalente; foi observado em 14,3%. Esses achados reforçam a necessidade de um diagnóstico etiológico para os melhores desfechos clínicos nesse grupo de pacientes.

O presente estudo tem limitações. Primeiro, trata-se de um estudo unicêntrico, o que significa que o número de casos foi limitado. Segundo, é possível que as diferenças regionais impeçam a generalização dos resultados. Terceiro, as informações a respeito da exposição dos pacientes e dos fatores etiológicos identificados foram obtidas após a infecção; este é o principal fator limitante do estudo.

O presente estudo é único no contexto regional, envolvendo uma população de pacientes que haviam recebido transplante de rim/rim-pâncreas e que apresentaram infecções respiratórias. O estudo pode contribuir para melhorar a identificação precoce de transplantados de rim/rim-pâncreas especialmente suscetíveis a infecções do trato respiratório inferior.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

LMF, VN e RAC: desenho do estudo; análise dos dados e revisão do manuscrito. LROG e CMS: análise dos dados e revisão do manuscrito. ADS, DRE e BPP:

revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

- Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva H Jr, Harada KM, Garcia VD, Abbud-Filho M, et al. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. *J Bras Nefrol*. 2011;33(4):472-484. <https://doi.org/10.1590/S0101-28002011000400014>
- Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA*. 1993;270(11):1339-1343. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510110079036>
- De Gasperi A, Feltracco P, Ceravola E, Mazza E. Pulmonary complications in patients receiving a solid-organ transplant. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(4):411-419. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000120>
- Cervera C, Fernández-Ruiz M, Valledor A, Linares L, Antón A, Ángeles Marcos M, et al. Epidemiology and risk factors for late infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2011;13(6):598-607. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2011.00646.x>
- Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant*. 2006;20(4):401-409. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2006.00519.x>
- Guimarães LF, Halpern M, de Lemos AS, de Gouvêa EF, Gonçalves RT, da Rosa Santos MA, et al. Invasive Fungal Disease in Renal Transplant Recipients at a Brazilian Center: Local Epidemiology Matters. *Transplant Proc*. 2016;48(7):2306-2309. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.06.019>
- Fishman JA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Introduction: infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 4:S3-S6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02887.x>
- Solomons NW. Malnutrition and infection: an update. *Br J Nutr*. 2007;98 Suppl 1:S5-S10. <https://doi.org/10.1017/S0007114507832879>
- Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2015;162(11):ITC1-ITC16. <https://doi.org/10.7326/AITC201506020>
- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-1252. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
- Schaible UE, Kaufmann SH. Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. *PLoS Med*. 2007;4(5):e115. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040115>
- Taminato M, Fram D, Grothe C, Pereira RR, Belasco A, Barbosa D. Prevalence of infection in kidney transplantation from living versus deceased donor: systematic review and meta-analysis [Article in Portuguese]. *Rev Esc Enferm USP*. 2015;49(3):509-514. <https://doi.org/10.1590/S0080-623420150000300020>
- Manfro RC, Noronha IL, Silva Filho AP. Manual de Transplante Renal. São Paulo: Manole; 2004. 395p.
- Chandraker A, Sayegh MH, Singh AK, editors. Core Concepts in Renal Transplantation. 2nd ed. Boston, MA: Springer; 2012. 242p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0008-0>
- Hardinger KL, Koch MJ, Brennan DC. Current and future immunosuppressive strategies in renal transplantation. *Pharmacotherapy*. 2004;24(9):1159-1176. <https://doi.org/10.1592/phco.24.13.1159.38094>
- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation [published correction appears in *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):1056]. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2715-2729. <https://doi.org/10.1056/NEJMra033540>
- Vincenzi F, Schena FP, Paraskevas S, Hauser IA, Walker RG, Grinyo J, et al. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients [published correction appears in *Am J Transplant*. 2008 May;8(5):1080]. *Am J Transplant*. 2008;8(2):307-316. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02057.x>
- Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700629. <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>
- Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Souza A, Elborn SJ, Floto AR, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl 1):1-69. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212463>
- Kunihiro Y, Tanaka N, Kawano R, Yujiri T, Kubo M, Ueda K, et al. Differential diagnosis of pulmonary infections in immunocompromised patients using high-resolution computed tomography. *Eur Radiol*. 2019;29(11):6089-6099. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06235-3>
- Reynolds JH, Banerjee AK. Imaging pneumonia in immunocompetent and immunocompromised individuals. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(3):194-201. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328351f953>
- Giacomelli IL, Schuhmacher Neto R, Marchiori E, Pereira M, Hochegger B. Chest X-ray and chest CT findings in patients diagnosed with pulmonary tuberculosis following solid organ transplantation: a systematic review. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):161-166. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000459>



# Acompanhamento de pacientes com diagnóstico e tratamento de tuberculose no Brasil: ônus financeiro para a família

Rafaela Borge Loureiro<sup>1,2</sup>, Leticia Molino Guidoni<sup>2</sup>, Geisa Carlesso Fregona<sup>2,3</sup>, Sandra Maria do Valle Leone de Oliveira<sup>4,5</sup>, Daniel Sacramento<sup>6</sup>, Jair dos Santos Pinheiro<sup>7,8</sup>, Denise Gomes<sup>9</sup>, Ethel Leonor Noia Maciel<sup>1,2</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva – PPGSC – Universidade Federal do Espírito Santo – UFES – Vitória (ES) Brasil.
2. Laboratório de Epidemiologia, Universidade Federal do Espírito Santo – UFES – Vitória (ES) Brasil.
3. Programa de Tuberculose, Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes – HUCAM – Vitória (ES) Brasil.
4. Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS – Campo Grande (MS) Brasil.
5. Fiocruz Mato Grosso do Sul, Campo Grande (MS) Brasil.
6. Núcleo de Controle da Tuberculose, Secretaria Municipal de Saúde de Manaus, Manaus (AM) Brasil.
7. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas/Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus (AM) Brasil.
8. Programa Estadual de Controle da Tuberculose do Amazonas/Fundação de Vigilância em Saúde - Dra. Rosemary Costa Pinto, Manaus (AM) Brasil.
9. Centro de Referência à Tuberculose – CRTB – GCC/SCS, Porto Alegre (RS) Brasil.

**Recebido:** 21 dezembro 2022.

**Aprovado:** 21 maio 2023.

Trabalho realizado na Universidade Federal do Espírito Santo – UFES – Vitória (ES) Brasil.

## INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa que ainda é um grande problema de saúde pública em todo o mundo. É uma das dez principais causas de morte no mundo<sup>(1)</sup> e pode representar um ônus financeiro significativo em virtude dos custos do diagnóstico<sup>(2)</sup> e tratamento (custos diretos e indiretos), agravando a pobreza.<sup>(3-5)</sup> Segundo a OMS, em 2021 ocorreram aproximadamente 10,6 milhões de novos casos de tuberculose e 1,6 milhões de mortes decorrentes da doença em todo o mundo.<sup>(1)</sup> O Relatório Global de Tuberculose da OMS de 2022<sup>(1)</sup> mostrou que o acesso aos serviços de saúde ainda é um desafio e que as metas globais de prevenção, diagnóstico

e tratamento acordadas na histórica sessão de setembro de 2018 da Assembleia Geral das Nações Unidas só serão alcançadas por meio de uma abordagem multissetorial dos determinantes mais amplos da epidemia de tuberculose e seu impacto socioeconômico. Estima-se que, em 2021, 5,4 bilhões de dólares (US\$) foram gastos no diagnóstico, tratamento e prevenção da tuberculose em países de baixa e média renda. Esse valor foi um pouco menor que os US\$ 5,5 bilhões gastos em 2020 e 10% menor que os US\$ 6,0 bilhões gastos em 2019. Os US\$ 5,4 bilhões gastos em 2021 representam menos de 50% da meta global da Organização das Nações Unidas de gastar pelo menos US\$ 13 bilhões anualmente até 2022.<sup>(1)</sup>

## Endereço para correspondência:

Ethel Leonor Noia Maciel. Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Avenida Marechal Campos, 1468, Maruípe, CEP 29040-091, Vitória, ES, Brasil.

Tel.: 55 61 3315-3155. E-mail: ethel.maciel@gmail.com

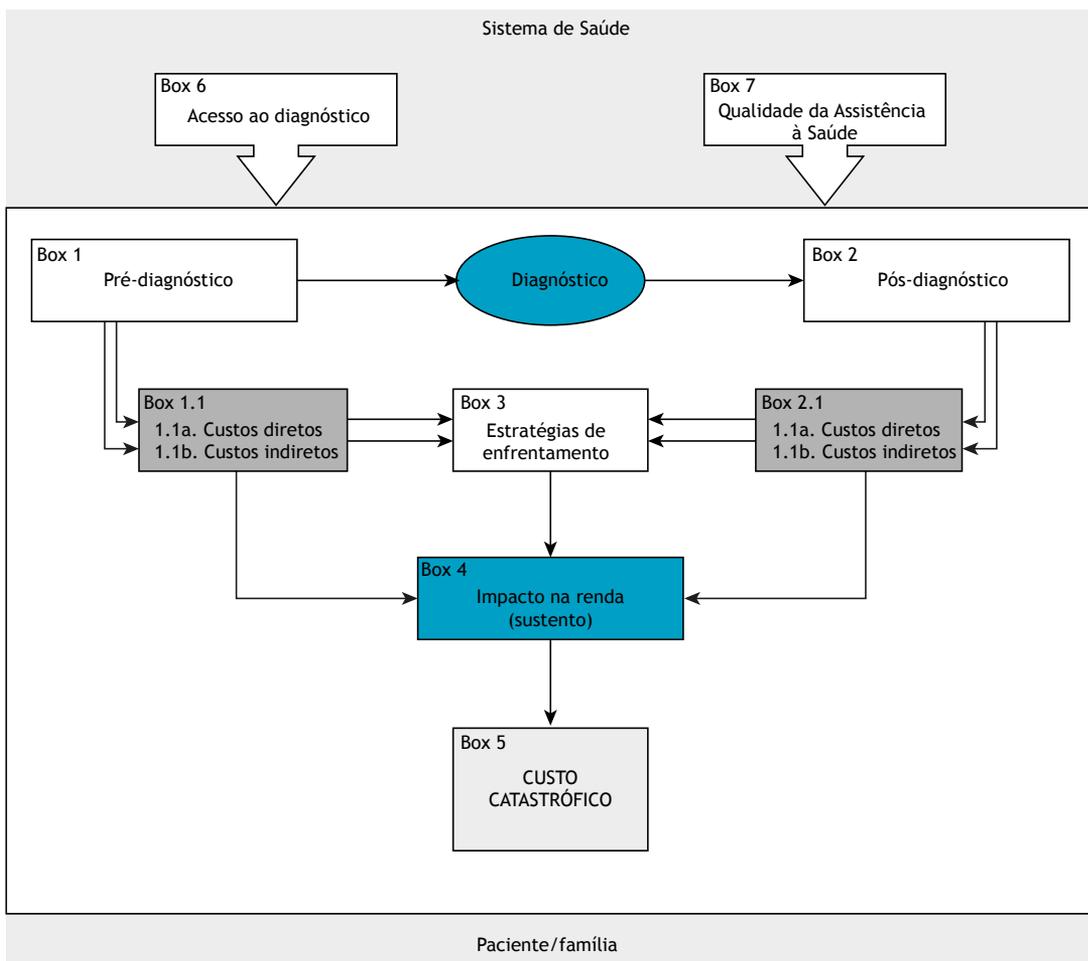
Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES; PROFIX 010/2018 e TO 195/2018).

O Brasil permanece entre os 30 países com a maior carga de tuberculose e coinfeção tuberculose/HIV, sendo considerado prioridade para o controle da doença no mundo pela OMS.<sup>(1)</sup> Houve 68.271 novos casos de tuberculose no Brasil em 2021, com uma taxa de incidência de 32 casos por 100.000 habitantes. Em 2020, foram notificados aproximadamente 4.543 óbitos decorrentes da tuberculose, com uma taxa de mortalidade de 2,1 óbitos por 100.000 habitantes.<sup>(6)</sup> As barreiras geográficas, sociais, culturais e econômicas ao acesso ao tratamento da tuberculose e a pobreza são os principais fatores que contribuem para essa situação e representam desafios para o manejo da tuberculose.<sup>(1)</sup> Em países em desenvolvimento, tais como o Brasil, a tuberculose tem aumentado a pobreza de populações carentes em virtude dos custos do diagnóstico e tratamento, resultando em ausência no trabalho, desemprego, sequelas e morte.

A OMS propôs uma nova estratégia para eliminar a tuberculose em todo o mundo por meio de três indicadores de alto nível. A estratégia inclui metas para reduzir consideravelmente, entre 2015 e 2035, a incidência da tuberculose, os óbitos decorrentes da doença e os custos enfrentados pelos pacientes e familiares.<sup>(1,7)</sup>

Embora o Sistema Único de Saúde (SUS) tenha sido construído com base nos princípios da universalidade, integralidade e equidade,<sup>(8)</sup> é o paciente que arca com os custos envolvidos no diagnóstico e manejo da tuberculose. Isso pode agravar a carga econômica para os pacientes e familiares e levar ao empobrecimento<sup>(9)</sup> em decorrência dos custos diretos e da redução da renda.

Uma estrutura conceitual do ônus financeiro da tuberculose para o paciente/família é apresentada na Figura 1. A família é a unidade de análise preferencial na avaliação dos custos porque todas as decisões relacionadas ao tratamento são tomadas pela família com base no orçamento doméstico.<sup>(10)</sup> Em resposta aos primeiros sintomas percebidos da doença no período pré-diagnóstico (Figura 1), são tomadas decisões quanto à procura do primeiro serviço de saúde para o diagnóstico. O sistema de saúde é um recurso fora do domicílio que será procurado pela família e proporcionará acesso ao diagnóstico da doença e assistência de qualidade no período pós-diagnóstico (Figura 1). Os custos da doença são classificados em diretos e indiretos, e vão depender do tipo e gravidade da doença e das características dos serviços de saúde que influenciam o acesso e a qualidade da assistência (Figura 1). Os custos da doença podem



**Figura 1.** Estrutura conceitual para analisar a carga econômica da tuberculose para o paciente/família.

ter impacto na renda e, quando ultrapassam a renda familiar mensal, podem desencadear estratégias de enfrentamento como empréstimos e venda de bens (Figura 1). A carga de custos corresponde à soma dos custos diretos e indiretos expressos em percentagem da renda familiar anual; quando superior a 20%, pode resultar em custos catastróficos (Figura 1),<sup>(7)</sup> que provavelmente obrigarão os membros da família a cortar o consumo de necessidades básicas e vender bens, forçando-os a altos níveis de endividamento e levando-os ao empobrecimento.

Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi avaliar as implicações da proporção da renda familiar anual gasta nos períodos pré e pós-diagnóstico em pacientes com tuberculose acompanhados durante pelo menos um ano após o término do tratamento da tuberculose no Brasil.

## MÉTODOS

Em cada uma das cinco regiões do Brasil, selecionamos uma capital que é prioritária para o controle da tuberculose em virtude dos altos índices de novos casos da doença: Vitória (ES), na região Sudeste; Campo Grande (MS), na região Centro-Oeste; Recife (PE), na região Nordeste; Porto Alegre (RS), na região Sul; e Manaus (AM), na região Norte. Nas cinco capitais, foram selecionadas 14 unidades de saúde que ofereciam tratamento para tuberculose em conformidade com as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil.

Realizamos um estudo transversal com dados prospectivos coletados por meio de entrevistas com pacientes com tuberculose cadastrados no Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT). Os pacientes foram entrevistados pelo menos um ano depois do término do tratamento da tuberculose em uma das 14 unidades de saúde selecionadas para inclusão no estudo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, em Vitória (Parecer n. 3.412.838, de 25 de junho de 2019; Protocolo n. 61080416.7.0000.5060).

A população do estudo foi composta por pacientes com tuberculose pulmonar ou extrapulmonar atendidos consecutivamente entre junho de 2016 e julho de 2018 em qualquer uma das 14 unidades de saúde selecionadas. O tamanho da amostra foi calculado com base em um estudo anterior,<sup>(11)</sup> sendo estimado em 362 participantes. Os critérios de inclusão foram ter idade  $\geq$  18 anos e ter completado o tratamento da tuberculose pelo menos um ano antes em qualquer uma das 14 unidades de saúde selecionadas. Os dados foram coletados por meio de entrevistas presenciais realizadas entre julho de 2019 e julho de 2021.

A versão em português da ferramenta da OMS *Tool to Estimate Patients' Costs* (Ferramenta para Estimar os Custos dos Pacientes), culturalmente adaptada para as necessidades do SUS,<sup>(12)</sup> foi usada para estimar os custos dos pacientes com tuberculose.

Todos os custos foram calculados para o período entre o início dos sintomas relatados e a conclusão de 6-8 meses de tratamento. Todos os custos relacionados aos períodos pré e pós-diagnóstico foram estimados em reais, com base na média da taxa de câmbio em 2016 (US\$ 1,00 = R\$ 3,4901).<sup>(13)</sup> Os custos médicos diretos incluíram todas as despesas do paciente em decorrência da doença tuberculosa, incluindo exames, medicamentos, acompanhamento e hospitalização. Os custos não médicos diretos incluíram todas as despesas do paciente com tuberculose com o transporte até as unidades de saúde, alimentos comprados durante o tempo de espera na unidade de saúde e acomodação, bem como despesas administrativas e com alimentação especial. Esses custos foram avaliados para os pacientes e seus cuidadores. Os custos indiretos incluíram ausência no trabalho em virtude de visitas a unidades de saúde ou hospitalização e perda de salários em virtude de incapacidade para o trabalho relacionada à tuberculose. Para quantificar a magnitude da perda de renda, multiplicou-se o número de dias de ausência no trabalho pela renda diária estimada do paciente ou cuidador. Esses custos foram avaliados para os pacientes e seus cuidadores. Os custos totais incluíram todos os custos diretos e indiretos durante os períodos pré e pós-diagnóstico.

A definição de custos catastróficos da OMS<sup>(9,14-16)</sup> — custos totais (isto é, a soma dos custos médicos diretos, custos não médicos diretos e custos indiretos) superiores a 20% da renda anual da família (renda familiar mensal multiplicada por 12) — foi usada para estimar a proporção da amostra que enfrentou custos catastróficos associados à tuberculose. A abordagem do custo catastrófico total enfatiza o impacto da perda de receita por meio de custos indiretos gerais e também fornece uma descrição mais clara da gravidade do impacto financeiro.<sup>(17)</sup>

A análise estatística foi realizada com o programa Stata, versão 14.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, EUA). O nível de pobreza foi classificado de acordo com as diretrizes do Banco Mundial: extrema pobreza = renda per capita inferior a 1/4 do salário mínimo; pobreza = renda per capita inferior a 1/2 salário mínimo; não-pobreza = renda per capita superior a 1/2 salário mínimo.<sup>(18)</sup>

## RESULTADOS

Dos 362 pacientes elegíveis para entrevista, apenas 62 (42 homens e 20 mulheres; 17,12%) foram incluídos na análise. Dos 62 pacientes, 4 foram acompanhados em Vitória (ES), 12 em Campo Grande (MS), 12 em Recife (PE), 16 em Porto Alegre (RS) e 18 em Manaus (AM). A Figura 2 mostra o fluxograma da população do estudo.

Dos 62 pacientes incluídos na análise, 27 (43,5%) estavam na faixa etária de 46 a 65 anos (média de idade:  $58,91 \pm 7,42$  anos), 42 (68%) eram do sexo masculino, 35 (56%) haviam concluído o ensino fundamental, 44 (71%) estavam desempregados,

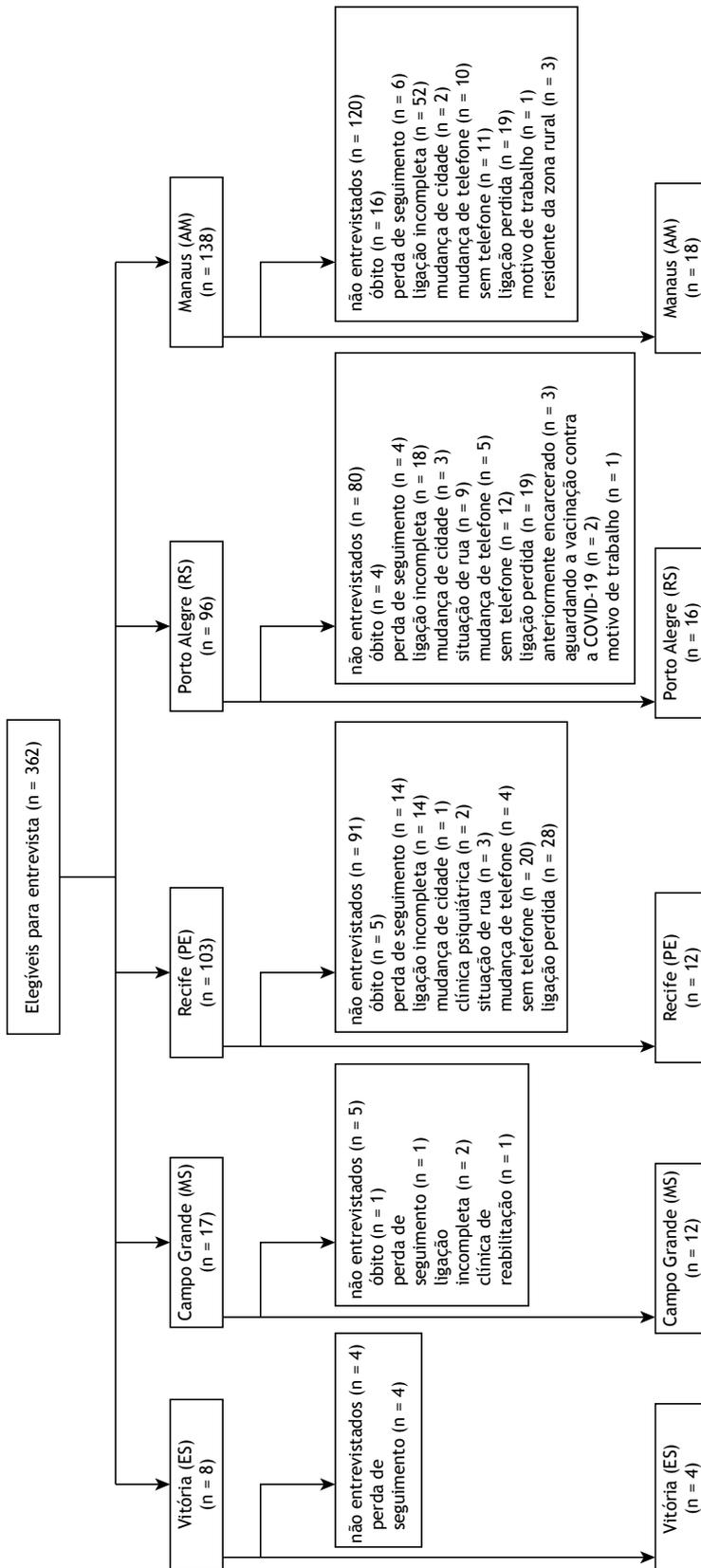


Figura 2. Fluxograma da população do estudo.

22 (35,5%) ficaram desempregados por causa da tuberculose, 10 (16%) tinham renda per capita anual inferior a R\$ 2.994,00, sendo extremamente pobres, e 33 (53%) pertenciam a uma família na qual apenas um membro tinha renda. Ao todo, 15 pacientes (24%) apresentavam tuberculose extrapulmonar e 30 (48%) apresentavam comorbidades (Tabela 1).

Quanto aos custos durante o período pré-diagnóstico, o custo médio global foi de R\$ 283,84, sendo os custos médicos diretos = R\$ 194,36 e os não médicos diretos = R\$ 89,48. Quanto aos custos durante o período pós-diagnóstico, o custo médio global foi de R\$ 4.161,86 (por mês de tratamento), sendo os custos médicos diretos = R\$ 15,64, os não médicos diretos = R\$ 206,23 e os indiretos (perda de renda) = R\$ 3.940,09. O custo médio global para o cuidador (incluindo os custos diretos e indiretos) foi de R\$ 1.362,60 (Tabela 2).

Os custos médicos diretos foram maiores no período pré-diagnóstico, e os custos não médicos diretos foram maiores no período pós-diagnóstico. Durante o período pré-diagnóstico, nenhum dos pacientes teve custos indiretos; entretanto, os custos indiretos durante o período pós-diagnóstico foram superiores aos custos diretos nos períodos pré e pós-diagnóstico. Durante o período pré-diagnóstico, quase 90% dos pacientes tiveram custos diretos; durante o período pós-diagnóstico, 60% tiveram custos indiretos (perda de renda; Tabela 2).

No período pré-diagnóstico, 22 pacientes (35%) tiveram despesas com medicamentos, 55 (89%) tiveram despesas com deslocamento e 25 (40%) tiveram despesas com alimentação. No período pós-diagnóstico, 11 pacientes (18%) tiveram despesas com hospitalização, 55 (89%) tiveram despesas com deslocamento e 35 (56%) tiveram despesas com alimentação especial. Custos indiretos foram enfrentados por 37 (60%) dos pacientes. Além disso, mais de 30% tiveram que pedir dinheiro emprestado para o tratamento, e quase 90% procuraram o SUS para o diagnóstico: o PNCT (42%); um hospital público local (29%) ou uma unidade básica de saúde (18%; Tabela S1). Um total de 40,32% dos pacientes incluídos no estudo enfrentou custos catastróficos relacionados à tuberculose (Tabela S2). Antes dos custos da doença tuberculosa, 42% dos pacientes do estudo estavam desempregados; após os custos da doença, 71% ficaram desempregados (Tabela S3).

A maioria (47) dos pacientes (76%) não era pobre antes dos custos da doença tuberculosa e teve média mais elevada de custos totais com a tuberculose (R\$ 4.361,30 para os menos pobres vs. R\$ 3.626,20 para os extremamente pobres); entretanto, a maior proporção da renda familiar anual para cobrir os custos totais foi observada nos pacientes extremamente pobres (40,37% vs. 11,43%; Figura 3).

A disposição para pagar para prevenir a tuberculose foi avaliada com base na premissa de que os pacientes tinham recursos infinitos. A maioria (74%) dos pacientes

estava disposta a pagar mais de três salários mínimos, ao passo que 14% estavam dispostos a pagar até um salário mínimo. A principal medida escolhida pelos pacientes para aliviar a carga econômica da tuberculose foi a alimentação, seguida de um sistema de saúde mais eficiente (Figura 4).

## DISCUSSÃO

Este estudo contribui para o monitoramento global das metas da *End TB Strategy* (Estratégia para Acabar com a TB) da OMS.<sup>(9,19)</sup> Um total de 40,32% dos participantes do estudo enfrentou custos catastróficos associados à tuberculose, não obstante o diagnóstico e tratamento gratuitos pelo SUS.

No presente estudo, os custos enfrentados durante o período pré-diagnóstico foram menores do que os enfrentados durante o período pós-diagnóstico, um achado inconsistente com os de outros estudos, nos quais o período pré-diagnóstico foi considerado crítico.<sup>(20,21)</sup> Isso pode ser atribuído à melhor percepção dos pacientes a respeito dos sintomas da tuberculose. O fato de que mais de 40% dos participantes do estudo inicialmente procuraram assistência médica no âmbito do PNCT evitou que percorressem um caminho complexo na busca por atendimento e que procurassem vários médicos para o diagnóstico da doença. No entanto, os altos custos dos medicamentos no período pré-diagnóstico podem ser atribuídos à demora na procura de assistência médica no SUS e à demora no diagnóstico de tuberculose pelo SUS.<sup>(22)</sup> A busca ativa para detectar mais casos mais cedo poderia minimizar os custos pré-diagnósticos para os pacientes.<sup>(23)</sup>

O aumento dos custos pós-diagnósticos pode ser atribuído, pelo menos em parte, ao aumento do número de visitas aos serviços de saúde em virtude da melhor adesão ao tratamento e do aumento do consumo de alimentos especiais. Além disso, o fato de que os pacientes são obrigados a descansar implica ausência no trabalho, o que leva a perda de renda e contribui consideravelmente para o aumento dos custos do tratamento. No presente estudo, 89% dos pacientes tiveram despesas com deslocamento e 56% com alimentação especial durante o tratamento da tuberculose. Esse achado sugere que é essencial oferecer tratamento o mais próximo possível de onde os pacientes moram. Observamos que 60% dos pacientes incluídos no presente estudo tiveram perda de renda, e que os familiares também se ausentaram do trabalho em virtude das demandas de assistência ao paciente. Do total da amostra, 58% estavam empregados antes do diagnóstico de tuberculose, 43,5% eram a única fonte de renda da família, 83% eram pacientes do sexo masculino com tuberculose pulmonar e 43,5% tinham parentes que ficavam em casa para cuidar deles. Após os custos da doença tuberculosa, 71% dos pacientes incluídos no presente estudo ficaram desempregados, e 50% permaneceram desempregados em virtude das consequências físicas e sociais da tuberculose

Tabela 1. Características demográficas, socioeconômicas e clínicas da população estudada.<sup>a</sup>

Característica	Vitória (ES)		Campo Grande (MS)		Recife (PE)		Porto Alegre (RS)		Mauaus (AM)		Brasil		
	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	
Demográfica e socioeconômica	1 (25)	3 (75)	4 (100)	4 (33)	8 (67)	12 (100)	2 (17)	10 (83)	8 (50)	8 (50)	16 (100)	20 (68)	42 (100)
Idade, anos													
18-45	1 (100)	1 (33,3)	2 (50)	2 (50)	3 (37,5)	5 (41,7)	-	5 (50)	5 (62,5)	3 (37,5)	8 (50)	1 (20)	9 (45)
46-65	-	2 (66,7)	2 (50)	1 (25)	5 (62,5)	6 (50)	2 (100)	5 (50)	2 (25)	4 (50)	6 (33)	7 (35)	20 (48)
> 65	-	-	-	1 (25)	-	1 (8,3)	-	-	1 (12,5)	2 (25)	2 (28)	4 (20)	4 (13)
Raça													
Branca	-	-	-	-	3 (37,5)	3 (25)	-	3 (30)	5 (62,5)	3 (37,5)	8 (50)	-	5 (25)
Não branca	1 (100)	3 (100)	4 (100)	4 (100)	5 (62,5)	9 (75)	2 (100)	7 (70)	3 (37,5)	5 (62,5)	8 (50)	5 (28)	14 (31)
Escolaridade, anos													
Analfabeto	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (25)	2 (25)	2 (13)	1 (6)	1 (5)
Alfabetizado, 1-8	1 (100)	3 (100)	4 (100)	1 (25)	3 (37,5)	4 (33)	-	4 (40)	1 (12,5)	4 (50)	5 (31)	2 (40)	5 (25)
Alfabetizado, > 8	-	-	-	3 (75)	5 (62,5)	8 (67)	2 (100)	6 (60)	7 (87,5)	2 (25)	9 (56)	10 (70)	14 (35)
Emprego formal													
Empregado	-	1 (33)	1 (25)	-	3 (37,5)	3 (25)	1 (50)	2 (20)	3 (37,5)	2 (25)	5 (31,2)	2 (40)	6 (30)
Desempregado por causa da TB	1 (100)	2 (67)	3 (75)	3 (75)	2 (25)	5 (41,7)	1 (50)	3 (30)	3 (37,5)	4 (50)	7 (43,8)	1 (16,6)	9 (22)
Desempregado por outros motivos	-	-	-	1 (25)	3 (37,5)	4 (33,3)	-	5 (50)	2 (25)	2 (25)	4 (25)	2 (40)	5 (25)
Renda anual, R\$ <sup>b</sup>													
< 2.994,00	-	1 (33)	1 (25)	2 (50)	1 (12,5)	3 (25)	1 (50)	-	1 (12,5)	1 (20)	3 (19)	1 (8)	2 (12)
2.994,01-5.988,00	1 (100)	-	1 (25)	1 (25)	1 (12,5)	1 (8)	-	3 (30)	3 (37,5)	2 (25)	5 (31)	2 (20)	8 (20)
> 5.988,00	-	2 (67)	2 (50)	2 (50)	6 (75)	8 (67)	1 (50)	7 (70)	4 (50)	4 (50)	8 (50)	10 (77)	11 (69)

Continua...▶

**Tabela 1.** Características demográficas, socioeconômicas e clínicas da população estudada.<sup>a</sup> (Continuação...)

Característica	Vitória (ES)			Campo Grande (MS)			Recife (PE)			Porto Alegre (RS)			Mauaus (AM)			Brasil		
	Participantes		Total	Participantes		Total	Participantes		Total	Participantes		Total	Participantes		Total	Participantes		Total
	F	M		F	M		F	M		F	M		F	M		F	M	
Tamanho da família																		
	<p>&lt; 4</p> <p>1 (33,3) 1 (25) 3 (75) 7 (87,5) 10 (84) 6 (60) 7 (58) 6 (75) 3 (37,5) 9 (56) 2 (40) 8 (62) 10 (55) 12 (60) 25 (59) 37 (60)</p> <p>4</p> <p>1 (100) 1 (33,3) 2 (50) 1 (25) 1 (8) 2 (20) 3 (25) 1 (12,5) 5 (62,5) 6 (75) 1 (17) 2 (15) 3 (25) 5 (10) 10 (24) 15 (37,5)</p> <p>&gt; 4</p> <p>1 (33,3) 1 (25) 1 (25) 1 (12,5) 1 (8) 2 (20) 2 (17) 1 (12,5) 1 (6,5) 1 (17) 2 (28) 3 (23) 5 (40) 7 (15) 10 (24) 16 (40)</p>																	
	<p>1 (100) 2 (67) 3 (75) 4 (100) 7 (87,5) 11 (92) 9 (90) 7 (77,5) 6 (75) 13 (81) 4 (80) 12 (92) 16 (89) 18 (90) 37 (88) 54 (87)</p> <p>- 1 (33) 1 (25) 1 (25) 1 (12,5) 1 (8) 1 (10) 1 (12,5) 2 (25) 3 (19) 1 (11) 4 (44) 6 (54) 7 (50) 8 (52) 13 (33)</p> <p>2 (100) 2 (33) 2 (50) 3 (75) 5 (62,5) 8 (67) 4 (40) 5 (62,5) 4 (50) 9 (56) 3 (60) 6 (46) 9 (50) 13 (65) 20 (48) 33 (53)</p> <p>- 2 (67) 2 (50) 2 (25) 3 (37,5) 4 (33) 6 (60) 7 (58) 4 (37,5) 7 (44) 2 (40) 7 (54) 9 (54) 11 (50) 15 (35) 22 (47) 29 (41)</p>																	
<p>Membros que são fonte de renda, n</p> <p>≤ 1</p> <p>1 (100) 1 (33) 2 (50) 3 (75) 5 (62,5) 8 (67) 4 (40) 5 (62,5) 4 (50) 9 (56) 3 (60) 6 (46) 9 (50) 13 (65) 20 (48) 33 (53)</p> <p>&gt; 1</p> <p>- 2 (67) 2 (50) 2 (25) 3 (37,5) 4 (33) 6 (60) 7 (58) 4 (37,5) 7 (44) 2 (40) 7 (54) 9 (54) 11 (50) 15 (35) 22 (47) 29 (41)</p>																		
<b>Clínica</b>																		
<b>Tipo de tuberculoses</b>																		
Pulmonar	<p>- 3 (100) 3 (75) 4 (50) 6 (50) 6 (50) 9 (90) 9 (90) 4 (50) 8 (100) 12 (75) 4 (80) 11 (85) 15 (83) 12 (60) 35 (83) 47 (76)</p>																	
Extrapulmonar	<p>1 (100) 1 (25) 2 (50) 4 (66,7) 6 (75) 1 (10) 1 (10) 4 (50) 1 (12,5) 4 (50) 4 (25) 2 (15) 3 (23) 8 (40) 7 (17) 15 (35)</p>																	
HIV	<p>Positivo</p> <p>- 1 (100) 1 (25) 1 (25) 4 (100) 5 (62,5) 5 (50) 5 (50) 1 (12,5) 1 (12,5) 2 (25) 2 (25) 2 (15) 2 (15) 2 (10) 7 (17) 9 (21)</p> <p>Negativo</p> <p>1 (100) 3 (100) 4 (100) 7 (75) 7 (58) 4 (40) 4 (40) 7 (87,5) 5 (62,5) 12 (75) 2 (40) 7 (54) 9 (50) 13 (65) 23 (55) 36 (58)</p> <p>Desconhecido</p> <p>- 1 (100) 1 (25) 1 (25) 1 (12,5) 1 (8) 2 (20) 2 (17) 1 (12,5) 1 (6,5) 2 (25) 2 (25) 4 (31) 7 (39) 5 (25) 12 (28) 17 (41)</p>																	
<b>Comorbidades</b>																		
Presente	<p>1 (100) 1 (25) 3 (75) 5 (62,5) 8 (67) 5 (50) 6 (50) 3 (37,5) 6 (75) 9 (56) 1 (20) 5 (38,5) 6 (33) 9 (45) 21 (50) 30 (48)</p>																	
Ausente	<p>- 3 (100) 3 (75) 4 (100) 4 (33,3) 4 (33) 1 (10) 1 (10) 5 (62,5) 2 (25) 7 (56) 4 (20) 8 (61,5) 12 (60) 11 (50) 21 (50) 32 (48)</p>																	

F: feminino; M: masculino; e TB: tuberculose. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%). <sup>b</sup>Em 2019, 1 dólar = 3,9451 reais.

**Tabela 2.** Componentes dos custos que os pacientes tiveram nos períodos pré e pós-diagnóstico.

Componente	Custo, pacientes <sup>a</sup>		Média de custo, R\$ <sup>b</sup>
	Sim	Não	
Pré-diagnóstico			
Tipo de custo			
Custo direto			
Médico			
Exames	6 (10)	56 (90)	22,98
Radiografias	7 (11)	55 (89)	13,76
Medicamentos	22 (35)	40 (65)	157,62
Subtotal			194,36
Não médico			
Alimentação	25 (40)	37 (60)	21,62
Deslocamento	55 (89)	7 (11)	58,59
Acomodação	2 (3)	60 (97)	2,90
Administrativo	3 (5)	59 (95)	6,37
Subtotal			89,48
TOTAL			283,84
Pós-diagnóstico			
Tipo de custo			
Custo direto			
Médico			
Acompanhamento	7 (11)	55 (89)	8,11
Hospitalização	11 (18)	51 (82)	7,43
Subtotal			15,54
Não médico			
Alimentação	12 (19)	50 (81)	23,24
Deslocamento	55 (89)	7 (11)	74,55
Acomodação	0	0	0,00
Administrativo	0	0	0,00
Alimentação especial	35 (56)	27 (44)	108,44
Subtotal			206,23
TOTAL			221,77
Custo indireto			
Perda de renda	37 (60)	25 (40)	3.940,09
TOTAL			3.940,09
Cuidador (custo direto e indireto)	42 (68)	20 (32)	1.362,60

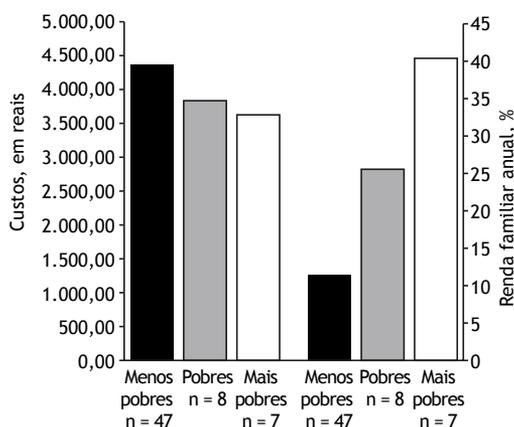
<sup>a</sup>Valores expressos em n (%). <sup>b</sup>Em 2016, 1 dólar = 3,4901 reais.

(vulnerabilidade física e estigma); além disso, 53% dos domicílios tinham apenas uma fonte de renda na família. Os fatores de risco de custos catastróficos incluem barreiras ao acesso ao sistema de saúde, tais como longos deslocamentos para chegar aos serviços de saúde, e fatores sociodemográficos como desemprego, idade avançada e família pequena.<sup>(24)</sup> Há estudos que mostram que a tuberculose permanece associada à pobreza em todo o mundo<sup>(25,26)</sup> e agrava a pobreza das famílias.<sup>(27,28)</sup>

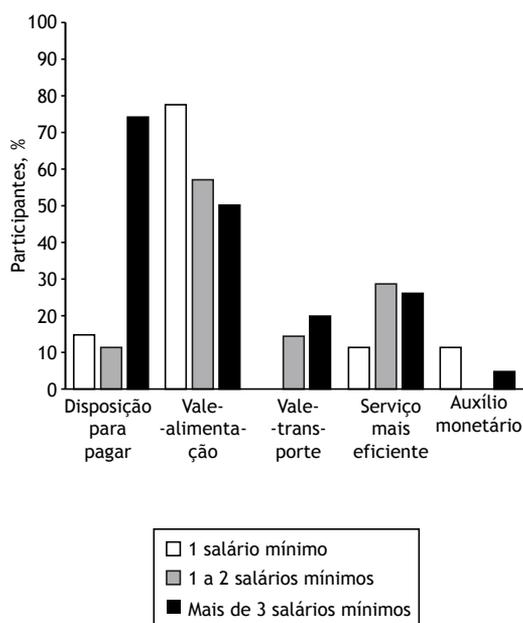
Quanto ao nível de pobreza, os pacientes extremamente pobres tiveram maior proporção da renda familiar anual gasta com os custos da tuberculose, com custos catastróficos. Após os custos da doença tuberculosa, o número de pacientes não pobres diminuiu 5%, o número de pacientes pobres aumentou 6% e o número de pacientes extremamente pobres aumentou 5%. Isso mostra que os custos catastróficos continuam

a afetar os pacientes com tuberculose no Brasil, mais predominantemente os pobres, contribuindo para aumentar as desigualdades econômicas e sociais. Além disso, esses resultados ressaltam que o acesso ao diagnóstico e tratamento da tuberculose, disponíveis gratuitamente no SUS, pode ser caro para os pacientes pobres e extremamente pobres, porque os altos custos de saúde implicam redução significativa da resiliência das famílias que enfrentam grandes despesas com alimentação e moradia.<sup>(3,29,30-36)</sup> Isso pode resultar em maior estigmatização.<sup>(3,30,31)</sup>

Nesse contexto, é importante ressaltar que o presente estudo foi realizado durante o desmonte dos programas previdenciários e de transferência condicionada de renda. Esse desmonte teve impacto direto nas condições sociais relacionadas à tuberculose, especialmente no que diz respeito aos altos custos indiretos da alimentação. Um estudo<sup>(37)</sup> mostrou



**Figura 3.** Visão geral do nível de pobreza familiar e da carga de custos da tuberculose para o paciente/família.



**Figura 4.** Disposição para pagar para prevenir a tuberculose e medidas escolhidas para aliviar a carga da tuberculose.

que o Programa Bolsa Família por si só teve efeito direto nos desfechos do tratamento da tuberculose e poderia contribuir muito para que sejam alcançadas as metas da *End TB Strategy* da OMS. A ampliação da cobertura dos programas de proteção social pode desempenhar um papel importante no alívio da pobreza extrema e, indiretamente, na redução da incidência da tuberculose.<sup>(38)</sup>

Mais de 70% dos pacientes incluídos no presente estudo estavam dispostos a pagar mais de três salários mínimos para reduzir a chance de um desfecho de saúde adverso. Trata-se de um indicador útil de como os participantes valorizam a vida e a saúde quando as preferências sociais são incorporadas às políticas públicas. O método de disposição para pagar é importante porque busca avaliar aspectos indiretos e intangíveis de uma doença ou condição.<sup>(39)</sup> Para reduzir

a carga econômica da tuberculose para a família,<sup>(11,40)</sup> devem ser implementadas medidas de apoio social.

Este é o primeiro estudo no Brasil a avaliar o impacto econômico da tuberculose na família. O estudo tem limitações. O número de participantes incluídos na análise dos custos da doença tuberculosa foi menor por causa de barreiras logísticas à coleta de dados, principalmente em virtude da pandemia de COVID-19, e por causa da morte ou migração de pacientes elegíveis para acompanhamento. Isso pode ter introduzido um viés de seleção e, portanto, afetado os resultados do estudo.

Os participantes do estudo sofreram perdas econômicas no período pré-diagnóstico e severa perda de renda no período pós-diagnóstico. Essas perdas resultaram em desemprego e sequelas sociais. Políticas nacionais e globais para mitigar custos catastróficos devem incluir intervenções planejadas pelos sistemas de saúde para garantir o diagnóstico precoce de pacientes com tuberculose (por meio da busca ativa de casos e investigação de contatos); apoio social aos pacientes que estejam recebendo tratamento para tuberculose, de modo a minimizar a perda de renda; e medidas de proteção social para pacientes de baixa renda com tuberculose, de modo a interromper a relação entre tuberculose e pobreza e, conseqüentemente, eliminar a epidemia global de tuberculose até 2035, uma meta da OMS alinhada com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável propostos pela Organização das Nações Unidas.

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de expressar nossa gratidão aos pacientes com tuberculose que participaram do estudo e aos profissionais de saúde que dedicaram seu precioso tempo ao estudo. Gostaríamos de fazer um agradecimento especial ao Programa de Controle da Tuberculose em Vitória (ES); ao Hospital-Dia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, em Campo Grande (MS); ao Centro de Controle da Tuberculose em Manaus (AM); ao Centro de Referência em Tuberculose em Porto Alegre (RS) e à Secretaria de Saúde do Recife (PE).

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

RBL e ELNM foram responsáveis pelo conceito e desenho do estudo. RBL, LMG, GF e ELNM coletaram, analisaram e interpretaram os dados, e redigiram o manuscrito. SMVLO, DS, JSP e DG revisaram o manuscrito. RBL e ELNM tiveram a responsabilidade final de enviar o manuscrito para publicação. Todos os autores concordam em ser responsáveis por todos os aspectos do trabalho. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

- Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Steffen R, Menzies D, Oxlade O, Pinto M, de Castro AZ, Monteiro P, et al. Patients' costs and cost-effectiveness of tuberculosis treatment in DOTS and non-DOTS facilities in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One*. 2010;5(11):e14014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014014>
- Kamolratanakul P, Sawert H, Kongsin S, Lertmaharit S, Sriwongsa J, Na-Songkhla S, et al. Economic impact of tuberculosis at the household level. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(7):596-602. PMID: 10423222.
- Jackson S, Sleigh AC, Wang GJ, Liu XL. Poverty and the economic effects of TB in rural China. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(10):1104-1110. PMID: 17044202.
- Nhlema Simwaka B, Benson T, Salaniponi FM, Theobald SJ, Squire SB, Kemp JR. Developing a socio-economic measure to monitor access to tuberculosis services in urban Lilongwe, Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(1):65-71. PMID: 17217132.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – DCCI [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2022 [cited 2023 Mar 28]. Boletim epidemiológico de tuberculose. Brasília, Número Especial – 2022 Mar. [Adobe Acrobat document, 42p.]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-marco-2022.pdf>
- World Health Organization. Protocol for survey to determine direct and indirect costs due to TB and to estimate proportion of TB-affected households experiencing catastrophic total costs due to tuberculosis. Geneva: WHO; 2015.
- Boing AC, Bertoldi AD, Barros AJ, Posenato LG, Peres KG. Socioeconomic inequality in catastrophic health expenditure in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2014;48(4):632-641. <https://doi.org/10.1590/s0034-8910.2014048005111>
- Tanimura T, Jaramillo E, Weil D, Raviglione M, Lönnroth K. Financial burden for tuberculosis patients in low- and middle-income countries: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1763-1775. <https://doi.org/10.1183/09031936.00193413>
- Sauerborn R, Ibrango I, Nougara A, Borchert M, Hien M, Benzler J, et al. The economic costs of illness for rural households in Burkina Faso. *Trop Med Parasitol*. 1995;46(1):54-60.
- Guidoni LM, Negri LSA, Carlesso GF, Zandonade E, Maciel ELN. Catastrophic costs in tuberculosis patients in Brazil: a study in five capitals. *Esc Anna Nery Rev Enferm*. 2021;25(5):e20200546. <https://doi.org/10.1590/2177-9465-ean-2020-0546>
- Nunes GF, Guidoni LM, Zandonade E, Negri LSA, Maciel ELM. Cross-cultural adaptation of the instrument "tool to estimate patient's costs" in priority municipalities of Brazil in tuberculosis control. *Esc Anna Nery Rev Enferm*. 2018;22(4):e20180073.
- Ipeadata [homepage on the Internet]. Brasília: Insitudo de Pesquisa Econômica Aplicada; [cited 2022 Mar 28]. Taxa de Câmbio R\$ / US\$ Anual de 1889 até 2022. Available from: <http://www.ipeadata.gov.br/ExibeSerie.aspx?serid=31924>
- Wingfield T, Boccia D, Tovar M, Gavino A, Zevallos K, Montoya R, et al. Defining catastrophic costs and comparing their importance for adverse tuberculosis outcome with multi-drug resistance: a prospective cohort study, Peru. *PLoS Med*. 2014;11(7):e1001675. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001675>
- Umar NA, Fordham R, Abubakar I, Bachmann M. The indirect cost due to pulmonary Tuberculosis in patients receiving treatment in Bauchi State-Nigeria. *Cost Eff Resour Alloc*. 2012;10(1):6. <https://doi.org/10.1186/1478-7547-10-6>
- Barter DM, Agboola SO, Murray MB, Bärnighausen T. Tuberculosis and poverty: the contribution of patient costs in sub-Saharan Africa—a systematic review. *BMC Public Health*. 2012;12:980. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-980>
- Fuady A, Houweling TAJ, Mansyur M, Richardus JH. Catastrophic total costs in tuberculosis-affected households and their determinants since Indonesia's implementation of universal health coverage. *Infect Dis Poverty*. 2018;7(1):3. <https://doi.org/10.1186/s40249-017-0382-3>
- Barros RP, Foguel MN, Ulyssea G, org. Desigualdade de renda no Brasil: uma análise da queda recente (2 vol). Brasília: Ipea; 2006.
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO [updated 2017 Nov 2; cited 2021 Jul 1]. Tuberculosis patient cost surveys: a handbook. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/patient\\_cost\\_surveys/](http://www.who.int/tb/publications/patient_cost_surveys/)
- Laokri S, Amoussouhoui A, Ouendo EM, Hounnankan A, Dujardin B; Tuberculosis expert group NPT. Case studies from Benin and Burkina Faso: direct and indirect economic burden of Tuberculosis. *Proceedings of the 44th Union World Conference on Lung Health*; 2013 Oct 30-Nov 3; Paris, France. *Int J Tuberc Lung Dis*. 17(12 Suppl 2):S46.
- Muniyandi M, Ramachandran R, Balasubramanian R. Costs to patients with tuberculosis treated under DOTS programme. *Indian J Tuberc*. [serial on the Internet] 2005 Oct 4 [cited 2020 Jan 3] Available from: <https://core.ac.uk/reader/83048878>
- Loureiro RB, Villa TC, Ruffino-Netto A, Peres RL, Braga JU, Zandonade E, et al. Access to the diagnosis of tuberculosis in health services in the municipality of Vitoria, state of Espírito Santo, Brazil [Article in Portuguese]. *Cien Saude Colet*. 2014;19(4):1233-1244. <https://doi.org/10.1590/1413-81232014194.01002013>
- Shewade HD, Gupta V, Satyanarayana S, Kharate A, Sahai KN, Murali L, et al. Active case finding among marginalised and vulnerable populations reduces catastrophic costs due to tuberculosis diagnosis. *Glob Health Action*. 2018;11(1):1494897. <https://doi.org/10.1080/16549716.2018.1494897>
- Stracker N, Hanrahan C, Mmolawa L, Nonyane B, Tampi R, Tucker A, et al. Risk factors for catastrophic costs associated with tuberculosis in rural South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(6):756-763. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0519>
- Muttamba W, Tumwebaze R, Mugenyi L, Batte C, Sekibira R, Nkolo A, et al. Households experiencing catastrophic costs due to tuberculosis in Uganda: magnitude and cost drivers. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1409. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-020-09524-5>
- Duan W, Zhang W, Wu C, Wang Q, Yu Y, Lin H, et al. Extent and determinants of catastrophic health expenditure for tuberculosis care in Chongqing municipality, China: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019;9(4):e026638. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026638>
- Spence DP, Hotchkiss J, Williams CS, Davies PD. Tuberculosis and poverty. *BMJ*. 1993;307(6907):759-761. <https://doi.org/10.1136/bmj.307.6907.759>
- Marais BJ, Hesseling AC, Cotton MF. Poverty and tuberculosis: is it truly a simple inverse linear correlation?. *Eur Respir J*. 2009;33(4):943-944. <https://doi.org/10.1183/09031936.00173608>
- Flores G, Krishnakumar J, O'Donnell O, van Doorslaer E. Coping with health-care costs: implications for the measurement of catastrophic expenditures and poverty. *Health Econ*. 2008;17(12):1393-1412. <https://doi.org/10.1002/hec.1338>
- Leive A, Xu K. Coping with out-of-pocket health payments: empirical evidence from 15 African countries. *Bull World Health Organ*. 2008;86(11):849-856. <https://doi.org/10.2471/blt.07.049403>
- Wagstaff A, van Doorslaer E. Catastrophe and impoverishment in paying for health care: with applications to Vietnam 1993-1998. *Health Econ*. 2003;12(11):921-934. <https://doi.org/10.1002/hec.776>
- McIntyre D, Thiede M, Dahlgren G, Whitehead M. What are the economic consequences for households of illness and of paying for health care in low- and middle-income country contexts?. *Soc Sci Med*. 2006;62(4):858-865. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2005.07.001>
- Russell S. Ability to pay for health care: concepts and evidence. *Health Policy Plan*. 1996;11(3):219-237. <https://doi.org/10.1093/heapol/11.3.219>
- Russell S. Can Households Afford to Be Ill? The Role of the Health System, Material Resources and Social Networks in Sri Lanka [thesis]. London: London School of Hygiene and Tropical Medicine, University of London; 2001.
- Pryer J. When breadwinners fall ill: preliminary findings from a case study in Bangladesh. *IDS Bull*. 1989;20(2):49-57. <https://doi.org/10.1111/j.1759-5436.1989.mp20002007.x>
- Alam K, Mahal A. Economic impacts of health shocks on households in low and middle income countries: a review of the literature. *Global Health*. 2014;10:21. <https://doi.org/10.1186/1744-8603-10-21>
- Oliosi JGN, Reis-Santos B, Locatelli RL, Sales CMM, da Silva Filho WG, da Silva KC, et al. Effect of the Bolsa Família Programme on the outcome of tuberculosis treatment: a prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2019;7(2):e219-e226. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30478-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30478-9)
- Carter DJ, Glaziou P, Lönnroth K, Siroka A, Floyd K, Weil D, et al. The impact of social protection and poverty elimination on global tuberculosis incidence: a statistical modelling analysis of Sustainable Development Goal 1. *Lancet Glob Health*. 2018;6(5):e514-e522. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30195-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30195-5)
- Rascati KL. *Essentials of Pharmacoeconomics: Health Economics and Outcomes Research*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
- Rajeswari R, Balasubramanian R, Muniyandi M, Geetharamani S, Thresa X, Venkatesan P. Socio-economic impact of tuberculosis on patients and family in India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(10):869-877.



## Certeza das evidências, por quê?

João Pedro Lima<sup>1</sup>, Xiajing Chu<sup>1</sup>, Gordon H Guyatt<sup>1</sup>,  
Wimonchat Tangamornsuksan<sup>1,2</sup>

1. Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Hamilton (ON) Canada.
2. Princess Srisavangavadhana College of Medicine, Chulabhorn Royal Academy, Bangkok, Thailand.

**Recebido:** 11 maio 2023.

**Aprovado:** 12 maio 2023.

Trabalho realizado no Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Hamilton (ON) Canada.

### RESUMO

Para tomar a melhor decisão clínica, é preciso compreender as evidências a respeito dos benefícios, malefícios e ônus das alternativas de manejo. Revisões sistemáticas e meta-análises que sejam realizadas com rigor oferecem resumos precisos das evidências. No entanto, é possível que esses resumos avaliem apenas as evidências cujo grau de certeza é baixo e, ao fazê-lo, ressaltem que provavelmente não existe uma decisão única que será a melhor para todos os pacientes. O *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) é um método sistemático e transparente para avaliar o grau de certeza das evidências em revisões sistemáticas. Neste artigo, abordaremos a importância de avaliar o grau de certeza das evidências; explicaremos como o sistema GRADE classifica o grau de certeza das evidências provenientes de revisões sistemáticas e apresentaremos o *evidence to decision framework* (quadro para a avaliação de evidências) do GRADE para decidir se as evidências se traduzem em recomendações fortes ou fracas nas diretrizes de prática clínica.

**Descritores:** Revisões Sistemáticas como Assunto; Metanálise como Assunto; Medicina Baseada em Evidências; Tomada de decisões.

### INTRODUÇÃO

Para responder às perguntas dos pacientes sobre as opções de tratamento, os médicos precisam considerar as evidências relevantes a respeito dos benefícios, malefícios e ônus. Revisões sistemáticas e meta-análises abordam questões clínicas estruturadas e, quando bem-feitas, fornecem resumos precisos das evidências. Entretanto, quando o grau de certeza das evidências é baixo (isto é, quando se diz que as evidências são de baixa qualidade), mesmo os resumos de evidências mais rigorosos deixarão grande incerteza a respeito dos benefícios e malefícios. Neste artigo, abordaremos a importância de avaliar o grau de certeza das evidências provenientes de estudos de intervenção e diagnóstico e explicaremos a abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) para avaliar o grau de certeza das evidências provenientes de revisões sistemáticas e a força das recomendações nas diretrizes de prática clínica.

Pacientes, médicos e formuladores de políticas serão frequentemente induzidos em erro se não considerarem o grau de certeza das evidências. Tomemos como exemplo o uso de glicocorticoides sistêmicos, que até recentemente eram amplamente usados no manejo da fibrose pulmonar idiopática. O grau de certeza das evidências a favor do benefício do uso de glicocorticoides nesses pacientes nunca foi maior que baixo, ao passo que há evidências de alto grau de certeza a respeito dos múltiplos malefícios dessa intervenção.<sup>(1)</sup> A melhor prática para os médicos que venham a oferecer a terapia com glicocorticoides aos pacientes seria esclarecer a natureza especulativa de quaisquer benefícios e o alto risco de malefícios substanciais.

Muitos pacientes, cientes dos benefícios incertos e do alto grau de certeza das evidências de malefícios, recusariam a intervenção. A falha em reconhecer que as evidências de benefício apresentam baixo grau de certeza resultaria no uso excessivo da intervenção.

Uma avaliação formal do grau de certeza das evidências é uma estratégia eficaz para evitar o uso excessivo de intervenções cujos benefícios são questionáveis. O GRADE é um método sistemático e transparente para avaliar o grau de certeza das evidências em revisões sistemáticas (Quadro 1) e para elaborar e determinar a força das recomendações em diretrizes de prática clínica.<sup>(2)</sup> Mais de 110 organizações, incluindo a Organização Mundial da Saúde, o *National Institute for Health and Care Excellence* (Reino Unido), a *Cochrane Collaboration* e as principais organizações profissionais estadunidenses, incluindo a *American Thoracic Society* e o *American College of Chest Physicians*, já adotaram o método GRADE. Além disso, o principal livro didático eletrônico do mundo, o *UpToDate*, inclui mais de 10.000 recomendações GRADE. O GRADE é atualmente o padrão ouro para realizar revisões sistemáticas e elaborar diretrizes.<sup>(3)</sup>

A aplicação do sistema GRADE de avaliação do grau de certeza das evidências requer a disponibilidade de conduzir com rigor revisões sistemáticas para abordar questões clínicas. O GRADE também oferece aos grupos envolvidos na elaboração de diretrizes os *evidence to decision* (EtD) *frameworks* (quadros para a avaliação de evidências) para ajudá-los a decidir como as evidências se traduzem em recomendações.<sup>(4)</sup> Depois de considerar todas as questões destacadas no quadro EtD, os painéis

#### Endereço para correspondência:

Wimonchat Tangamornsuksan. Princess Srisavangavadhana College of Medicine, Chulabhorn Royal Academy, 10210, Bangkok, Thailand. Tel.: 66 838704088. E-mail: tangamow@mcmaster.ca ou wimonchat.tan@gmail.com; ou João Pedro Lima. Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, 1280 Main Street West 2C Area, Hamilton, Ontario, L8S 4K1, Canada. Tel.: 1 365 888-0631. E-mail: limaj1@mcmaster.ca  
Apoio financeiro: Nenhum.

**Quadro 1.** Grau de certeza das evidências: critérios de avaliação.

Desenho do estudo	Confiança nas estimativas	Menor se	Maior se
Ensaio randomizados	Alta	Risco de viés -1 Grave -2 Muito grave	Efeito grande +1 Grande +2 Muito grande
	Moderada	Inconsistência -1 Grave -2 Muito grave	Resposta à dose +1 Evidências de gradiente
Estudos observacionais	Baixa	<i>Indirectness</i> -1 Grave -2 Muito grave	Todos os confundidores plausíveis +1 Reduziriam um efeito demonstrado ou
	Muito baixa	Imprecisão -1 Grave -2 Muito grave Viés de publicação -1 Provável -2 Muito provável	+1 Sugeririam um efeito espúrio quando os resultados não mostram nenhum efeito

de especialistas responsáveis pela elaboração de diretrizes emitirão uma recomendação forte ou fraca a favor ou contra um tratamento ou teste diagnóstico.

É possível que médicos ingênuos se sintam prematuramente inclinados a mudar sua prática com base nos resultados de um único ensaio randomizado, sem dar atenção a considerações de risco de viés, imprecisão em virtude do tamanho limitado da amostra e aplicabilidade caso os pacientes incluídos não sejam suficientemente semelhantes àqueles sob seus cuidados. Além disso, é possível que médicos ingênuos estejam prontos para mudar sua prática de maneira inapropriada com base em uma revisão sistemática e meta-análise cujas evidências sejam exclusivamente de baixo grau de certeza. As evidências podem apresentar baixo grau de certeza se forem exclusivamente provenientes de estudos observacionais não randomizados. As evidências também podem apresentar baixo grau de certeza mesmo que sejam baseadas em ensaios randomizados caso esses ensaios apresentem limitações quanto ao desenho do estudo e tamanho da amostra; resultados inconsistentes; ou limitações quanto à aplicabilidade aos pacientes em questão. Nas seções seguintes desta revisão, faremos mais considerações a respeito das limitações de ensaios clínicos controlados randomizados (ECR) e revisões sistemáticas e meta-análises no processo de tomada de decisão clínica, ressaltando a importância do GRADE na avaliação do grau de certeza das evidências e recomendações de tratamento e testes diagnósticos em diretrizes de prática clínica.

## A ABORDAGEM GRADE EM REVISÕES SISTEMÁTICAS E RECOMENDAÇÕES CLÍNICAS

### Abordagem GRADE para avaliar o grau de certeza de evidências a respeito de intervenções

A abordagem GRADE do grau de certeza das evidências começa com o reconhecimento de que decisões clínicas sólidas requerem resumos sistemáticos rigorosos das evidências da mais alta qualidade a respeito das intervenções que estejam sendo levadas em

consideração. Uma vez que uma revisão sistemática assim esteja disponível, a avaliação GRADE do grau de certeza das evidências começa com o desenho do estudo: ensaios randomizados começam como evidências de alto grau de certeza e estudos observacionais começam como evidências de baixo grau de certeza no sistema GRADE de quatro graus de certeza das evidências (alto, moderado, baixo e muito baixo; Quadro 1).<sup>(2)</sup> Depois do desenho do estudo, o GRADE identificou cinco domínios que merecem consideração ao avaliar o grau de certeza das evidências: risco de viés, inconsistência, *indirectness*, imprecisão e viés de publicação (Quadro 1).<sup>(2)</sup>

Os revisores diminuem o grau de certeza das evidências em um nível quando identificam questões sérias e em dois níveis quando identificam questões muito sérias em qualquer um desses cinco domínios. Os revisores podem aumentar o grau de certeza das evidências provenientes de estudos observacionais, principalmente em virtude da grande ou muito grande magnitude do efeito.<sup>(5)</sup> Os revisores avaliam o grau de certeza das evidências não de estudos individuais, mas da totalidade de evidências resumidas em revisões sistemáticas, e separadamente para cada desfecho. Todos os desfechos importantes para o paciente são avaliados quanto ao grau de certeza.

A seguir, faremos breves considerações a respeito dos cinco motivos pelos quais se deve diminuir o grau de certeza das evidências. No tocante ao risco de viés,<sup>(6)</sup> os ensaios randomizados podem ser limitados pelos seguintes fatores: randomização não sigilosa; ausência de cegamento de pacientes, médicos, coletores de dados e julgadores; e perdas de seguimento. Os ensaios randomizados também superestimarão os efeitos do tratamento se forem interrompidos precocemente em virtude de grandes efeitos do tratamento, particularmente se o tamanho da amostra for pequeno.<sup>(7)</sup>

Em segundo lugar, a certeza diminui quando os resultados de diferentes estudos apresentam inconsistências que não são explicadas. Os revisores julgam a consistência pela semelhança das estimativas

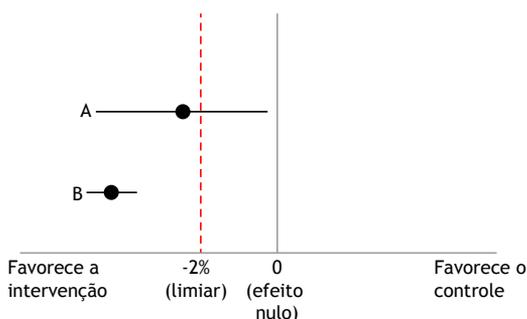
pontuais e pela extensão da sobreposição dos IC. Critérios estatísticos podem dar ainda mais apoio a julgamentos de inconsistência, incluindo testes de heterogeneidade (Pode-se atribuir ao acaso as diferenças entre os resultados dos estudos?) e  $I^2$ , que quantifica a inconsistência em uma escala de 0 a 100.<sup>(8,9)</sup>

Em terceiro lugar, os estudos incluídos em uma revisão sistemática devem refletir a pergunta da revisão. Para avaliar *indirectness* (o termo GRADE referente à aplicabilidade das evidências à pergunta em questão), os revisores consideram se os pacientes, intervenções, comparações e desfechos diferem dos de interesse.<sup>(10)</sup> *Indirectness* é ainda mais importante para diretrizes do que para revisões sistemáticas.

Em quarto lugar, o GRADE considera a amplitude dos IC em torno das estimativas dos efeitos absolutos do tratamento.<sup>(11)</sup> Para diminuir o grau de certeza das evidências, é preciso considerar se o IC ultrapassa um limiar de interesse. Por exemplo, se toda a confiança estiver na faixa de um efeito importante, não haverá redução por imprecisão. Se ultrapassar o limiar de importância, deixando dúvida se um efeito é trivial ou importante, os revisores irão diminuir o grau de certeza. Tomemos como exemplo a Figura 1: no caso da intervenção A, os revisores diminuiriam o grau de certeza por imprecisão, ao passo que no caso da intervenção B, não o fariam.

Finalmente, ensaios que não conseguem mostrar os efeitos positivos do tratamento podem não ser publicados e, assim, resultar em superestimação do efeito do tratamento, um fenômeno conhecido como viés de publicação.<sup>(12)</sup> Os autores de uma revisão suspeitarão de viés de publicação nos casos em que uma empresa farmacêutica patrocinou todos os estudos disponíveis, particularmente se o tamanho da amostra dos estudos for pequeno.

Caso um conjunto de evidências provenientes de ensaios randomizados apresente várias dessas limitações, os revisores podem reduzir o grau de certeza das evidências para moderado, baixo ou mesmo muito



**Figura 1.** Avaliando a imprecisão: deve-se considerar se o intervalo de confiança ultrapassa um limiar de interesse.

**Quadro 2.** Domínios que afetam a força de uma recomendação.

- Desfechos desejáveis e indesejáveis (efeitos estimados)
- Grau de certeza das evidências
- Incerteza ou variabilidade de valores e preferências
- Uso de recursos (custos), viabilidade, aceitabilidade e equidade

baixo. Além disso, essas limitações também se aplicam a estudos observacionais e podem levar à redução do grau de certeza de baixo para muito baixo. Em raras ocasiões, os revisores podem aumentar o grau de certeza em virtude de efeitos grandes ou muito grandes (insulina para cetoacidose diabética e diálise para doença renal terminal, por exemplo).

Como o fazem com intervenções terapêuticas, as revisões sistemáticas devem embasar questões clínicas diagnósticas.<sup>(13)</sup> A maioria dos estudos de testes diagnósticos concentra-se exclusivamente na precisão diagnóstica, e os cinco motivos pelos quais se deve diminuir o grau de certeza das evidências aplicam-se a revisões sistemáticas de estudos assim.<sup>(14)</sup> Idealmente, porém, os estudos concentrar-se-ão no impacto de estratégias diagnósticas alternativas em desfechos importantes para o paciente (mortalidade e qualidade de vida, por exemplo) por meio de desenhos randomizados.<sup>(15,16)</sup> Para esses estudos, o grau de certeza das evidências é avaliado da mesma maneira que a abordagem GRADE a intervenções clínicas.

**Como o GRADE ajuda a traduzir as evidências em recomendações?**

O GRADE usa o quadro EtD para ajudar as pessoas a usar as evidências para embasar as decisões clínicas. Esse quadro inclui considerações sobre a magnitude dos benefícios, malefícios e ônus; o grau de certeza das evidências a respeito desses benefícios, malefícios e ônus; os valores e preferências do paciente; e, às vezes, custos, viabilidade, aceitabilidade e questões de equidade (Quadro 2).<sup>(4)</sup> As recomendações clínicas, após a consideração de todas essas questões, devem fornecer declarações explícitas sobre a melhor conduta.

Painéis de especialistas envolvidos na elaboração de diretrizes fazem recomendações fortes quando concluem que todos ou quase todos os pacientes devidamente esclarecidos escolheriam a intervenção proposta. Por outro lado, fazem recomendações fracas (também conhecidas como condicionais) quando consideram que os pacientes, diante das opções de tratamento, fariam escolhas diversas baseadas em diferentes valores e preferências.<sup>(17)</sup>

**Desfechos desejáveis e indesejáveis (efeitos estimados)**

Quando os benefícios (desfechos desejáveis) são grandes e os malefícios e ônus (desfechos indesejáveis) são de pequena magnitude, é mais provável que os painéis de especialistas responsáveis pela elaboração de diretrizes emitam uma recomendação forte. Por outro lado, quando as consequências desejáveis e indesejáveis estão bem equilibradas, é provável que uma recomendação fraca seja mais apropriada.

### **Grau de certeza das evidências**

Quando o grau de certeza das evidências é alto ou moderado, recomendações fortes podem ser apropriadas. Quando o grau de certeza das evidências é baixo ou muito baixo, é muito pouco provável que haja alta confiança de que os benefícios superem os malefícios e ônus (ou de que estes superem aqueles), e recomendações fracas quase sempre serão apropriadas.

### **Incerteza ou variabilidade de valores e preferências**

Avaliar uma recomendação envolve determinar o valor que se atribui aos benefícios versus malefícios e ônus. Embora os pacientes tenham opiniões diferentes a respeito desses valores, os painéis de especialistas envolvidos na elaboração de diretrizes devem, ao fazer recomendações, se concentrar nos valores e preferências típicos ou habituais dos pacientes. Sendo esse o caso, uma grande variabilidade de valores e preferências na população relevante de pacientes tornará mais provável uma recomendação fraca, assim como o fará a incerteza a respeito dos valores e preferências dos pacientes. Embora frequentemente haja evidências limitadas a respeito das preferências e valores dos pacientes, a experiência clínica pode deixar o painel confiante de que os valores e preferências dos pacientes diferem amplamente.<sup>(14)</sup>

### **Uso de recursos (custos), viabilidade, aceitabilidade e equidade**

Intervenções de tratamento ou testes diagnósticos podem aumentar ou diminuir o uso de recursos em comparação com uma alternativa. O impacto do custo pode variar, dependendo do contexto e da situação socioeconômica do paciente. As considerações adicionais, muitas vezes secundárias, são o uso de recursos, a viabilidade, a aceitabilidade e a equidade. Embora nem sempre sejam pertinentes, essas considerações às vezes são importantes, particularmente quando as diretrizes adotam uma perspectiva de saúde pública ou de sistemas, em vez da perspectiva individual do paciente.

### **Como os médicos interpretam e aplicam as recomendações GRADE à assistência ao paciente?**

Os médicos devem ser capazes de diferenciar uma recomendação não confiável de recomendações

confiáveis; compreender o significado da força da recomendação e compreender como aplicar a recomendação à assistência ao paciente.<sup>(18)</sup> Um guia para auxiliar os profissionais de saúde a interpretar e usar recomendações em diretrizes elaboradas com a abordagem GRADE sugere critérios específicos para interpretar, avaliar criticamente e aplicar as recomendações GRADE (Quadro 3).<sup>(17)</sup>

### **Compreendendo o significado da força da recomendação**

Para interpretar as recomendações GRADE, os médicos devem considerar a força da recomendação e o grau de certeza das evidências. Painéis de especialistas envolvidos na elaboração de diretrizes por meio da abordagem GRADE emitirão recomendações fortes ou fracas/condicionais. Se estiver confiante de que os efeitos desejáveis superam as consequências indesejáveis, o painel emitirá uma recomendação forte, que geralmente será expressa pelo verbo "recomendamos".<sup>(17)</sup> Por outro lado, se estiver menos confiante a respeito do equilíbrio entre as consequências desejáveis e indesejáveis na conduta proposta, o painel emitirá uma recomendação fraca, que geralmente será expressa pelo verbo "sugerimos".

Os painéis emitem recomendações fracas quando acreditam que é improvável que a recomendação se aplique a todos os pacientes. Nesse caso, os médicos devem empregar tempo para garantir que cada paciente receba a opção terapêutica que reflita seus valores e preferências.<sup>(19)</sup>

### **Distinguindo recomendações confiáveis de recomendações não confiáveis**

Os médicos não devem simplesmente compreender os conceitos de força da recomendação e grau de certeza das evidências; eles também devem ser capazes de escolher diretrizes confiáveis para nelas embasar sua prática. Considerar cinco domínios pode auxiliar nessa escolha (Quadro 3).<sup>(17)</sup>

### **Todos os desfechos relevantes para o paciente foram explicitamente considerados?**

O equilíbrio entre desejável e indesejável na conduta proposta dependerá de quais desfechos são considerados. Os médicos devem avaliar se o painel

**Quadro 3.** Guia do usuário do GRADE para profissionais de saúde, incluindo a interpretação, avaliação crítica e uso das recomendações GRADE na assistência ao paciente.

#### **Compreendendo o significado da força da recomendação**

O que significa força?

O que significa a certeza das evidências?

#### **Distinguindo recomendações confiáveis de recomendações não confiáveis**

Todos os desfechos relevantes para o paciente foram explicitamente considerados?

A recomendação foi baseada nas melhores evidências disponíveis atualmente?

A força da recomendação é apropriada?

A recomendação é clara e pode ser posta em prática?

A recomendação fornece as informações adicionais necessárias?

#### **Aplicando as recomendações à assistência ao paciente**

Recomendações fortes

Recomendações fracas

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation.*

responsável pela elaboração das diretrizes considerou e incluiu todos os desfechos relevantes para o paciente.

### [A recomendação foi baseada nas melhores evidências disponíveis atualmente?](#)

A recomendação deve ser baseada nas melhores evidências disponíveis atualmente. Para avaliar a credibilidade do processo de elaboração das diretrizes, os médicos devem levar em conta se as recomendações foram embasadas em uma revisão sistemática. Idealmente, os painéis responsáveis pela elaboração de revisões sistemáticas devem estar atualizados.

### [A força da recomendação é apropriada?](#)

Os painéis responsáveis pela elaboração de diretrizes devem considerar todas as questões no quadro EtD ao fazer suas recomendações e raramente fazer recomendações fortes quando o grau de certeza das evidências é baixo (Quadro 2).

### [A recomendação é clara e pode ser posta em prática?](#)

A recomendação deve fornecer os detalhes da ação recomendada, a situação à qual as recomendações se aplicam, a quem se aplicam e a ação clínica à qual a intervenção foi comparada.

### [Aplicando as recomendações à assistência ao paciente](#)

Os médicos podem aplicar recomendações fortes a todos ou quase todos os pacientes sem a necessidade

de uma discussão detalhada com o paciente. No caso de recomendações fracas, os médicos devem compreender e ser capazes de comunicar as evidências aos pacientes num processo de tomada de decisão compartilhada.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nem ECR individuais nem revisões sistemáticas das melhores evidências disponíveis garantem evidências de alto grau de certeza; na verdade, ECR e revisões sistemáticas rigorosas podem produzir evidências de baixo grau de certeza. O GRADE é um sistema para avaliar o grau de certeza das evidências em revisões sistemáticas e a força das recomendações nas diretrizes clínicas. Ao aplicar as diretrizes aos cuidados clínicos, os médicos devem compreender as implicações de recomendações fortes e particularmente fracas que os obrigam a considerar os valores e preferências do paciente em seu processo de tomada de decisão.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

JPL, XC e WT contribuíram igualmente para este estudo. JPL, XC, GHG e WT: concepção e desenho do estudo. JPL, XC e WT: redação do manuscrito. JPL, XC, GHG e WT: revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

- Pitre T, Mah J, Helmecci W, Khalid MF, Cui S, Zhang M, et al. Medical treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and network meta-analysis. *Thorax*. 2022;77(12):1243-1250. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217976>
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
- GRADE Working Group [homepage on the Internet]. GRADE. Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher B, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2016>
- Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1311-1316. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):407-415. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>
- Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA*. 2005;294(17):2203-2209. <https://doi.org/10.1001/jama.294.17.2203>
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1294-1302. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.03.017>
- Guyatt G, Zhao Y, Mayer M, Briel M, Mustafa R, Izcovich A, et al. GRADE guidance 36: updates to GRADE's approach to addressing. *J Clin Epidemiol*. 2023;158:70-83. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.03.003>
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1303-1310. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision [published correction appears in *J Clin Epidemiol*. 2021 Sep;137:265]. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1283-1293. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>
- Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1277-1282. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011>
- Brozek JL, Akl EA, Jaeschke R, Lang DM, Bossuyt P, Glasziou P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies. *Allergy*. 2009;64(8):1109-1116. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02083.x>
- Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies [published correction appears in *BMJ*. 2008 May 24;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. Schünemann, A Holger J [corrected to Schünemann, Holger JJ]. *BMJ*. 2008;336(7653):1106-1110. <https://doi.org/10.1136/bmj.39500.677199.AE>
- Guyatt GH, Tugwell PX, Feeny DH, Haynes RB, Drummond M. A framework for clinical evaluation of diagnostic technologies. *CMAJ*. 1986;134(6):587-594.
- El Dib R, Tikkinen KAO, Akl EA, Gomaa HA, Mustafa RA, Agarwal A, et al. Systematic survey of randomized trials evaluating the impact of alternative diagnostic strategies on patient-important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2017;84:61-69. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.12.009>
- Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, et al. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016;72:45-55. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.11.017>
- Brignardello-Petersen R, Carrasco-Labra A, Guyatt GH. How to Interpret and Use a Clinical Practice Guideline or Recommendation: Users' Guides to the Medical Literature [published correction appears in *JAMA*. 2022 Feb 22;327(8):784]. *JAMA*. 2021;326(15):1516-1523. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15319>
- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):719-725. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.03.013>



# Fibrose pulmonar idiopática: diagnóstico e tratamento atuais

Alexandre Franco Amaral<sup>1</sup>, Philippe de Figueiredo Braga Colares<sup>1</sup>,  
Ronaldo Adib Kairalla<sup>1</sup>

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

Recebido: 6 março 2023.  
Aprovado: 20 abril 2023.

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

## RESUMO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença pulmonar crônica devastadora sem uma causa claramente reconhecida, que está na vanguarda de novos algoritmos de diagnóstico e do desenvolvimento de tratamentos que levaram a uma mudança no cuidado desses pacientes na última década, influenciando de fato o manejo de doenças pulmonares intersticiais fibróticas além da própria FPI. A apresentação clínica, a fisiopatologia e os critérios diagnósticos são brevemente abordados neste artigo de revisão. Além disso, as evidências sobre o uso de antifibróticos além dos cenários de ensaios clínicos, o impacto de comorbidades e abordagens terapêuticas, além dos tratamentos farmacológicos são discutidos detalhadamente.

**Descritores:** Fibrose pulmonar idiopática/diagnóstico; Fibrose pulmonar idiopática/fisiopatologia; Fibrose pulmonar idiopática/terapia; Fibrose pulmonar idiopática/reabilitação.

## INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares intersticiais (DPI) compreendem um grupo heterogêneo de doenças não neoplásicas com vários graus de inflamação e/ou fibrose. Algumas têm causas conhecidas; outras têm um conjunto de fatores de risco e vias patogênicas reconhecidos, mas não uma única etiologia identificável, as chamadas pneumonias intersticiais idiopáticas — entre as quais figura a fibrose pulmonar idiopática (FPI), seu membro mais proeminente e considerada a doença fibrótica prototípica.<sup>(1,2)</sup>

A FPI é uma doença fibrótica crônica progressiva restrita aos pulmões que afeta pacientes adultos, principalmente idosos (> 50 anos de idade, mas geralmente > 65 anos), na proporção de 2-3 homens para 1 mulher, e mais comumente com história de tabagismo ativo ou progressivo.<sup>(1,3)</sup>

Dados epidemiológicos são escassos, especialmente em países subdesenvolvidos, mas a incidência e a prevalência da FPI parecem estar aumentando, atingindo taxas anuais de mais de 8 e 28 casos por 100.000 habitantes por ano, respectivamente.<sup>(4)</sup> No Brasil, Baddini-Martinez e Pereira<sup>(5)</sup> estimaram, com base em dados dos EUA, uma incidência anual de 3,5-5,1/100.000 habitantes e uma prevalência de 7,1-9,4/100.000 habitantes. A mortalidade é alta, e a maioria dos pacientes tem uma sobrevida estimada de 3-5 anos sem tratamento, o que é comparável a cânceres com prognóstico ruim.<sup>(1)</sup>

Na última década, avanços importantes em relação à fisiopatologia da FPI, critérios diagnósticos de consenso e o desenvolvimento de terapias-alvo levaram a uma nova era de compreensão e tratamento das DPI.<sup>(6)</sup>

## FISIOPATOLOGIA

Embora não totalmente conhecida, acredita-se que a FPI seja decorrente de lesão epitelial recorrente em pulmões

predispostos ao envelhecimento celular e reparação anômala, resultando em intensa deposição de colágeno por meio de miofibroblastos ativados.<sup>(7)</sup>

Telômeros curtos, determinantes da senescência celular, associados a estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e desregulação proteica, também fazem parte do início e progressão da fibrose, que ocorre por meio de diversos mediadores, como TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8.<sup>(8)</sup> Até um terço dos pacientes com FPI, seja familiar ou esporádica, têm genes reconhecidamente associados a fibrose pulmonar (incluindo, mas não apenas, FPI), principalmente aqueles relacionados a mutações no comprimento dos telômeros (como *TERC*, *TERT*, *PARN* e *RTBL1*) e a um polimorfismo de nucleotídeo único (rs35705950) da região promotora do gene *MUC5B*.<sup>(1,2)</sup>

Embora as causas específicas para o desenvolvimento da FPI sejam desconhecidas, alguns fatores de risco têm sido amplamente reconhecidos por sua associação com a doença, especialmente idade, sexo masculino e tabagismo. Outros fatores de risco incluem doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), apneia obstrutiva do sono, poluição do ar, exposições ocupacionais ao longo da vida (não levando a uma pneumoconiose específica), infecções virais crônicas (como hepatite C e vírus Epstein-Barr) e histórico familiar de DPI.<sup>(1)</sup>

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA E EVOLUÇÃO NATURAL

A FPI deve ser considerada em pacientes adultos (geralmente > 50 anos de idade) com curso insidioso de dispneia progressiva aos esforços, tosse seca e crepitações do tipo velcro na inspiração, às vezes com baqueteamento digital. Sinais de hipertensão pulmonar, como edema de membros inferiores e estase jugular, podem ser aparentes em estágios mais tardios da doença.

### Endereço para correspondência:

Alexandre Franco Amaral. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º andar, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel.: 55 11 2661-5695. E-mail: alexandre.pneumologia@gmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.

Sintomas constitucionais devem levar à investigação de etiologias alternativas ou comorbidades associadas, como câncer. Além disso, uma história completa de exposições (ambientais e ocupacionais), de medicamentos e de infecções como causas de DPI devem ser descartadas antes que um diagnóstico de FPI possa ser feito com segurança.<sup>(1,2)</sup>

Provas de função pulmonar costumam ser realizadas em todos os pacientes, tanto para fins diagnósticos quanto principalmente para prognóstico e seguimento. Um padrão restritivo com baixa CVF, CPT e DLco é a regra. A CVF é o parâmetro mais bem estudado para predição de mortalidade, e um declínio relativo  $\geq 10\%$ , juntamente com um declínio absoluto  $> 5\%$ , é usado como um marcador para a progressão da doença<sup>(9)</sup> e tem sido empregado como um desfecho substituído em ensaios controlados randomizados.

Prognosticar em FPI pode ser desafiador, pois o curso da doença, embora geralmente progressivo, é habitualmente imprevisível. Classicamente, os pacientes apresentam perda lenta e sustentada da CVF ao longo do tempo, mas alguns podem apresentar um declínio acelerado da capacidade funcional ou mesmo períodos de estabilização.<sup>(2,6)</sup>

A ferramenta prognóstica mais amplamente validada foi desenvolvida em 2012 por Ley et al.,<sup>(10)</sup> o índice GAP (acrônimo para *Gender, Age, and Physiology*), ou seja, gênero, idade e fisiologia (CVF e DL<sub>co</sub>). Testes de campo, como o teste de caminhada de seis minutos (TC6M) e o teste de exercício cardiopulmonar, também podem ser empregados como indicadores de gravidade. A hipoxemia ao esforço ocorre cedo no curso da doença.

Raramente, os pacientes também podem se apresentar com uma exacerbação aguda de FPI (EA-FPI), definida como uma piora recente da dispneia (geralmente nos últimos 30 dias ou menos), com áreas de consolidações ou opacidades em vidro fosco bilaterais superpostas às áreas prévias de fibrose em uma radiografia de tórax ou TCAR, excluindo-se edema pulmonar como causa exclusiva dessas alterações. A EA-FPI pode ser desencadeada por uma etiologia conhecida (como infecção, aspiração ou drogas) ou ser idiopática (sem gatilho). Essa condição está associada a mau prognóstico e é responsável pela maioria das internações relacionadas à FPI.<sup>(11)</sup>

## DIAGNÓSTICO

Reuniões multidisciplinares continuam sendo o padrão-ouro para o diagnóstico de DPI, incluindo FPI. Idealmente, os pacientes devem ser avaliados em um centro especializado em DPI envolvendo pelo menos um grupo de clínicos, radiologistas e patologistas. O diagnóstico precoce preciso permanece abaixo do ideal, retardando o início da terapia e frequentemente submetendo os pacientes a tratamentos incorretos para outras condições (como DPOC ou insuficiência cardíaca congestiva) ou com o uso de drogas comprovadamente prejudiciais (como corticosteroides e imunossupressores).

Um diagnóstico de FPI requer a exclusão definitiva de DPI com causa conhecida, como DPI relacionada a drogas, pneumonite de hipersensibilidade fibrótica (PHf) ou DPI associada a doenças do tecido conjuntivo. Uma vez descartadas outras causas de DPI e/ou na suspeita de FPI com base em suspeição clínica, uma combinação de características clínicas e radiológicas deve ser empregada para determinar a probabilidade de FPI. Eventualmente, se for realizada biópsia pulmonar (geralmente após uma primeira discussão em reunião multidisciplinar), as características histopatológicas são adicionadas à estimativa de probabilidade.

Um padrão morfológico de pneumonia intersticial usual (PIU), seja radiológico ou histopatológico, é necessário para estabelecer um diagnóstico de FPI. Por outro lado, um padrão de PIU tem sido associado a outras condições, como asbestose, PHf e artrite reumatoide. Portanto, a exclusão de diagnósticos alternativos continua fundamental, mesmo com um padrão PIU definitivo na TCAR.<sup>(2)</sup>

A TCAR tornou-se central no diagnóstico da FPI (Tabela 1). O aspecto radiológico de PIU (ou de PIU definitivo) tem forte correlação com a PIU histológica, dispensando a necessidade de procedimentos invasivos (Figura 1). Em outros padrões, como PIU provável ou indeterminada, o LBA ou a biópsia pulmonar podem ser realizados para melhorar a precisão diagnóstica, embora um padrão de PIU provável em um contexto clínico apropriado de alta suspeita de FPI seja aceito pela maioria das sociedades torácicas/respiratórias como diagnóstico de FPI sem necessidade de biópsia (Figura 2), e alguns pacientes podem não ser candidatos a procedimentos invasivos.<sup>(3,6)</sup>

Diferenciar a FPI de outras doenças ganhou importância com as abordagens atuais de tratamento, mas geralmente é mais fácil falar do que fazer, especialmente quando se trata de doenças que podem apresentar comportamento e aparência radiológica semelhantes, como a PHf. Portanto, um diagnóstico provisório com maior ou menor confiança é aceitável em muitos cenários clínicos práticos; entretanto, a busca por diagnósticos alternativos deve ser incansável.<sup>(12,13)</sup>

Quando necessária, a amostragem pulmonar pode ser obtida tanto via biópsia pulmonar aberta (preferencialmente videotoracoscopia) quanto por criobiópsia transbrônquica, que tem se tornado cada vez mais disponível. A escolha do melhor procedimento deve levar em consideração a experiência do centro (tanto para o procedimento quanto para a interpretação patológica), contraindicações individuais e preferências dos pacientes. Alguns biomarcadores para diagnóstico molecular mostraram resultados promissores para um diagnóstico não invasivo de um padrão de PIU; no entanto, eles ainda não foram incorporados à prática clínica nem recomendados como parte do cuidado padrão.<sup>(3,14)</sup>

Em resumo, os critérios diagnósticos incluem a exclusão de diagnóstico alternativo de DPI (extensivamente investigado) e um padrão de PIU na TCAR e/ou biópsia pulmonar ou uma combinação de padrões histológicos e/ou de TCAR.<sup>(3)</sup>

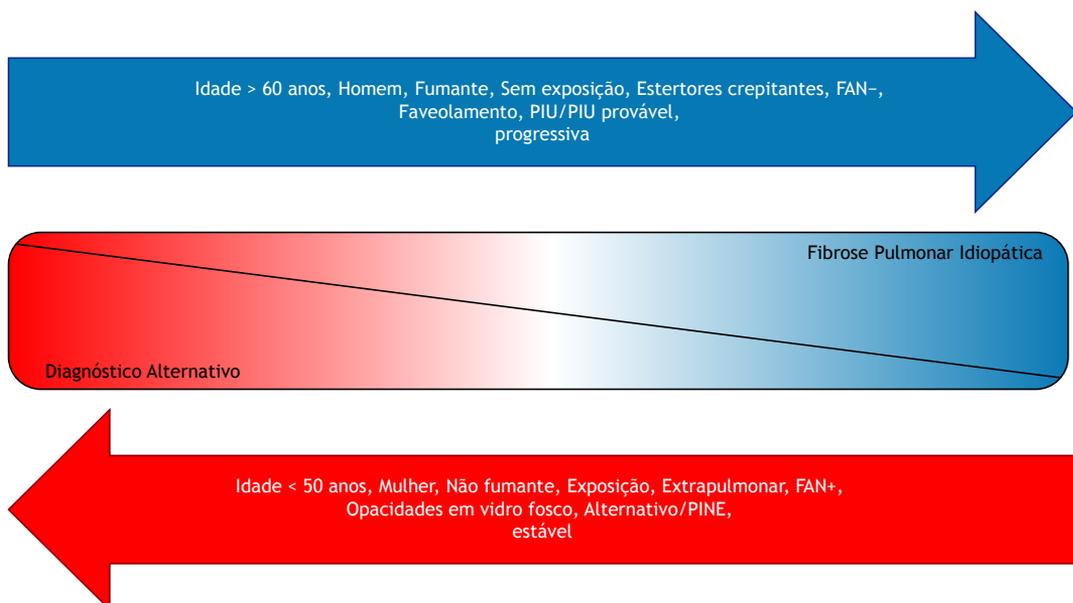
**Tabela 1.** Achados tomográficos na fibrose pulmonar idiopática (em relação ao padrão de pneumonia intersticial usual).

	PIU	PIU Provável	PIU Indeterminada	Diagnóstico Alternativo
Distribuição	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predominância subpleural inferior</li> <li>• Pode ser assimétrica e heterogênea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predominância subpleural inferior</li> <li>• Frequentemente heterogênea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difusa (sem predominância subpleural)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peribroncovascular</li> <li>• Perilinfática</li> <li>• Campos superior ou médio</li> <li>• Preservação subpleural</li> </ul>
Características da TCAR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faveolamento (com ou sem bronquiectasias de tração)</li> <li>• Espessamento irregular dos septos interlobulares</li> <li>• Sobreposta ao padrão reticular</li> <li>• OVF leve</li> <li>• Pode haver ossificação pulmonar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Padrão reticular com bronquiectasia de tração</li> <li>• Pode haver OVF leve (geralmente próximo a áreas de bronquiectasias)</li> <li>• Ausência de preservação subpleural</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspectos de fibrose pulmonar na TCAR que não sugerem qualquer diagnóstico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Achados pulmonares:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cistos</li> <li>• Atenuação em mosaico</li> <li>• OVF predominante (pode ser encontrada se diagnosticada durante uma EA-FPI)</li> <li>• Micronódulos centrolobulares</li> <li>• Nódulos</li> <li>• Consolidações</li> </ul> </li> <li>• Achados mediastinais:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placas pleurais</li> <li>• Esôfago dilatado</li> </ul> </li> </ul>

Baseado em Raghu et al.<sup>(3)</sup> PIU: pneumonia intersticial usual; OVF: opacidades em vidro fosco; e EA-FPI: exacerbação aguda de fibrose pulmonar idiopática.



**Figura 1.** Padrões tomográficos em relação a pneumonia intersticial usual (PIU). Em A, padrão PIU, mostrando exuberante faveolamento. Em B, padrão PIU provável, com bronquiectasias de tração e distribuição subpleural inferior típica. Em C, padrão PIU indeterminado, mostrando discretas opacidades reticulares e em vidro fosco.



**Figura 2.** Probabilidade de fibrose pulmonar idiopática com base nas características clínicas e radiológicas. FAN: fator antinuclear; PIU: pneumonia intersticial usual; PINE: pneumonia intersticial inespecífica.

## TRATAMENTO

### Tratamento farmacológico

A jornada de tratamento da FPI tem sido notável em termos do número de falhas em quase 25 anos de ensaios clínicos sem resultados positivos.<sup>(15)</sup> Isso foi motivado por uma hipótese inicial (e, atualmente, abandonada) de que a FPI poderia ser a via final para inflamação patente persistente — principalmente devido a um ensaio clínico que alterou a prática clínica, o famoso estudo PANTHER-IPF, que revelou uma taxa de mortalidade excessiva no grupo de pacientes tratados com uma combinação de prednisona, azatioprina e N-acetilcisteína.<sup>(15)</sup> Anticoagulantes e vasodilatadores da circulação pulmonar também foram extensamente estudados com nenhuma evidência convincente de sua eficácia.<sup>(15)</sup>

A compreensão da FPI como uma doença principalmente fibrótica com inflamação mínima ou inexistente inaugurou a era antifibrótica, com duas drogas atualmente aprovadas: pirfenidona e nintedanibe. Ambas foram aprovadas pelo FDA em 2014, após a publicação concomitante de seus ensaios de fase III, embora a pirfenidona já fosse utilizada na Europa e na Ásia com base em estudos anteriores.<sup>(16,17)</sup> Recentemente, o “mundo das DPI” testemunhou o aumento das indicações de antifibróticos para outras doenças além da FPI, a doença fibrótica prototípica, incluindo seu uso em esclerose sistêmica, DPI não classificável e no fenótipo fibrótico progressivo.

#### Pirfenidona

O mecanismo de ação da pirfenidona ainda não está totalmente esclarecido, mas acredita-se que ela reduza mediadores pró-fibróticos, a proliferação fibroblástica e a diferenciação dos miofibroblastos, principalmente por meio da modulação negativa de TGF- $\beta$ .

A dosagem recomendada é de três cápsulas de 267 mg três vezes ao dia. As reações adversas mais comuns incluem erupção ou fotossensibilidade cutâneas e efeitos gastrointestinais (principalmente náuseas ou vômitos). A função hepática deve ser monitorada após o início do tratamento devido ao risco de toxicidade.<sup>(18)</sup>

#### Nintedanibe

O nintedanibe é um inibidor da tirosina quinase que atua principalmente por meio de três receptores: o receptor de fator de crescimento fibroblástico (FGFR, na sigla em inglês), o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e o receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR).

A posologia sugerida consiste em 150 mg duas vezes ao dia. As reações adversas mais frequentes incluem efeitos gastrointestinais, principalmente diarreia (cerca de 60% dos pacientes). O uso de loperamida ou a redução da dose geralmente são eficazes no seu manejo. Enzimas hepáticas também devem ser monitoradas devido ao risco aumentado de toxicidade. Também deve ser administrado com cautela em pacientes com

eventos cardiovasculares recentes ou uso concomitante de anticoagulantes devido a seu mecanismo de ação (incluindo um critério de exclusão para essas populações nos principais ensaios clínicos).<sup>(18)</sup>

Os estudos pivotais que culminaram no novo paradigma de tratamento da FPI usaram um desfecho substituído de declínio da CVF em 52 semanas, demonstrando uma atenuação da perda funcional de aproximadamente 50% em um ano. No entanto, dados agregados dos estudos e, mais recentemente, de estudos de coorte de mundo real (principalmente registros mundiais de diferentes regiões do globo) têm consistentemente mostrado redução da mortalidade, aumento da sobrevida livre de progressão e redução das exacerbações agudas, com manutenção de efeitos em longo prazo.<sup>(19,20)</sup>

Nathan et al.<sup>(21)</sup> avaliaram dados agregados de três estudos randomizados sobre pirfenidona (CAPACITY 004, CAPACITY 006, and ASCEND) e encontraram uma redução da mortalidade em 52 semanas.<sup>(20-22)</sup> De forma semelhante, a combinação de estudos de fase II (TOMORROW) e III (INPULSIS I and INPULSIS 2) de nintedanibe também mostraram redução da mortalidade em 52 semanas, quando comparados ao grupo placebo, bem como um atraso no tempo para uma primeira exacerbação aguda e uma redução limítrofe (não significativa) da mortalidade por todas as causas.<sup>(19,23)</sup> Uma análise adicional que incluiu um estudo aberto de extensão (INPULSIS-ON)<sup>(24)</sup> e um estudo exploratório de fase IIIb (combinado para mais de 1.000 pacientes) sugeriu uma sobrevida adicional de 5 anos no grupo de pacientes tratados (mediana de sobrevida de 3 anos no grupo placebo e de 8 anos no grupo tratado).

Fora do cenário de ensaios clínicos, as evidências também apoiam o uso de antifibróticos. Dempsey et al.<sup>(25)</sup> avaliaram um grande banco de dados de mais de 8.000 pacientes nos EUA usando pareamento por escore de propensão e encontraram uma redução global da mortalidade e menos hospitalizações no grupo tratado. Não foram encontradas diferenças entre os dois medicamentos disponíveis, sugerindo uma eficácia semelhante. Um grupo de pesquisadores coreanos realizou uma análise semelhante com acompanhamento mais longo e encontrou uma redução semelhante em mortalidade, hospitalizações respiratórias, exacerbações agudas e taxas anuais de mortalidade em 1, 3 e 5 anos.<sup>(26)</sup>

Vários registros nacionais ou regionais com dados de vida real têm corroborado esses achados. O *Australian IPF Registry*, que incluiu pacientes com várias comorbidades, uma ampla gama de gravidade de doença e idade avançada (ou seja, pacientes geralmente deixados de fora dos ensaios randomizados), encontrou melhor sobrevida nos pacientes tratados com antifibróticos, independentemente da gravidade da doença no início do estudo.<sup>(27)</sup> Da mesma forma, o Registro Finlandês de FPI abrangeu 28 centros e encontrou benefícios na sobrevida em pacientes que receberam pelo menos 6 meses de tratamento, mesmo

considerando as diferenças entre os grupos devido ao acesso ao tratamento (a medicação era reservada para pacientes com CVF entre 50-90% do previsto).<sup>(28)</sup> O Registro Sueco de FPI também encontrou benefícios na sobrevida e maior sobrevida livre de transplante em pacientes com doença mais grave (índice GAP  $\geq 2$ ).<sup>(29)</sup>

A análise de 2 anos de seguimento do Registro Alemão de FPI também encontrou uma redução significativa na mortalidade: de 87% no grupo tratado contra 46% nos pacientes sem tratamento em 1 ano; e de 62% contra 21%, respectivamente, no período de 2 anos. Curiosamente, esses achados permaneceram significativos mesmo após uma análise multivariada que não conseguiu demonstrar qualquer diferença na perda de função pulmonar entre os dois grupos no período, sugerindo que os benefícios do tratamento antifibrótico na redução da mortalidade podem ocorrer independentemente das trajetórias de CVF e DL<sub>co</sub>.<sup>(30)</sup>

Mais recentemente, uma revisão sistemática e meta-análise de 26 estudos,<sup>(31)</sup> compreendendo quase 13.000 pacientes, mostrou uma redução na mortalidade por todas as causas, com um risco relativo de 0,55 (IC95%: 0,45-0,66) favorecendo os antifibróticos. O efeito foi consistente em uma análise de sensibilidade e em diferentes subgrupos, incluindo tipo de estudo (ensaio randomizado ou estudo de coorte), risco de viés, duração do período de acompanhamento e medicamento estudado. O mesmo estudo sugeriu uma redução no risco de EA-FPI da mesma magnitude (*hazard ratio* [HR] = 0,63; IC95%: 0,53-0,76).<sup>(31)</sup>

Dada a raridade da doença e os custos e restrições da realização de ensaios clínicos randomizados nessa população de pacientes, embora os achados de populações agregadas e dados de mundo real estejam amplamente sujeitos a vieses,<sup>(32)</sup> pode-se antecipar que a evidência atual é praticamente definitiva. Portanto, deve ser considerada suficiente para assegurar um provável benefício de sobrevida e uma redução significativa na mortalidade por FPI, enquanto estudos futuros devem avaliar os efeitos de novas drogas, atualmente em desenvolvimento ou aguardando análise baseada em evidências, em combinação com o padrão atual de tratamento (Tabela 2).<sup>(16,17,19-28,30,31,33-41)</sup>

### **Tratamento da DRGE**

As últimas diretrizes de FPI<sup>(3)</sup> retiraram uma recomendação condicional prévia de tratamento universal da DRGE para pacientes com FPI (mesmo sem sintomas) com terapia antiácida. A prevalência de DRGE em pacientes com FPI é alta, mas as evidências para seu tratamento (em relação à doença pulmonar) são conflitantes. Uma meta-análise recente falhou em demonstrar qualquer efeito na mortalidade, número de hospitalizações ou declínio funcional em pacientes tratados com inibidores de bomba de prótons.<sup>(42)</sup> A cirurgia de refluxo também foi proposta; no entanto, embora segura, o desfecho primário não foi alcançado em um estudo randomizado controlado.<sup>(43)</sup> Portanto,

o tratamento da DRGE na população com FPI deve seguir as recomendações das diretrizes de DRGE.<sup>(3)</sup>

### **Situações especiais**

#### **Doença inicial ou avançada**

A eficácia da terapia antifibrótica (TAF) parece ser ubíqua, funcionando tão bem no subgrupo de pacientes com doença inicial quanto naqueles com doença mais avançada.<sup>(35,44,45)</sup> O início precoce da TAF é defendido por seu efeito de atenuar a perda funcional (embora sem revertê-la), mas essa decisão também deve levar em consideração a confiança diagnóstica, o perfil de segurança, a expectativa de vida e as questões de qualidade de vida. No entanto, o curso imprevisível da doença e o risco de EA-FPI demandam uma decisão imediata (sem longos períodos de observação). Por outro lado, pacientes com doença mais avançada (como aqueles com CVF < 50%) ainda são candidatos a TAF, pois o efeito do tratamento é da mesma magnitude, mas a maior mortalidade e o maior risco de efeitos adversos devem nortear as decisões terapêuticas.

#### **Idosos**

A FPI é uma doença de idosos, com raras exceções (principalmente no contexto da FPI familiar). No entanto, pacientes > 75 anos de idade têm um risco aumentado de efeitos adversos e maiores taxas de abandono de tratamento. Portanto, a TAF deve ser usada com mais cautela nessa população.<sup>(46)</sup> No entanto, a fragilidade, como medida de idade funcional, é muito comum em pacientes idosos com FPI<sup>(47)</sup> e parece ter maior impacto nos eventos adversos do que a idade biológica (mesmo adicionando a medida do comprimento dos telômeros à análise).<sup>(48)</sup> Portanto, identificar pacientes com estado crítico de fragilidade pode ser uma opção melhor do que usar apenas a idade ao selecionar estratégias terapêuticas apropriadas.

#### **Troca de TAF**

Embora eventos adversos graves sejam raros e a maioria dos efeitos colaterais seja controlável, alguns pacientes descontinuam a medicação devido à intolerância. Além disso, alguns pacientes podem ter sua medicação trocada devido a ineficácia (geralmente definida como um declínio > 10% na CVF em 1 ano ou uma exacerbação aguda). A troca de TAF parece ser segura, mas as evidências de sua utilidade são escassas. Além disso, a eficácia da TAF não parece desaparecer após um evento de progressão; portanto, a continuidade parece ser uma opção razoável (e preferível à descontinuação isolada).<sup>(49-51)</sup>

#### **Acessibilidade**

A TAF em alguns países, inclusive no Brasil, é restrita e, por vezes, agrava as disparidades sociais no acesso à saúde (por exemplo, devido a seus custos proibitivos ou em situações em que os medicamentos são obtidos apenas por via judicial). Registros europeus mostram que as taxas de disponibilidade de tratamento

**Tabela 2.** Principais estudos avaliando o impacto dos antifibróticos na fibrose pulmonar idiopática quanto à mortalidade e exacerbação aguda da fibrose pulmonar idiopática.

Estudo	Tipo de Estudo	Ano	Antifibrótico	Desfecho	Principais Achados	Redução da Mortalidade	Efeito sobre Exacerbação Aguda
SHIONOGI Phase 2 - Research Group for Diffuse Lung Diseases Azuma et al. <sup>(17)</sup>	Ensaio randomizado de fase II	2005	Pirfenidona	Menor saturação de oxigênio no TC6M	Negativo para o desfecho primário, mas a pirfenidona reduziu significativamente o declínio da capacidade vital em 9 meses e reduziu a incidência de exacerbações agudas quando comparada a placebo.	Não	Sim
SHIONOGI Phase 3 - Pirfenidone Clinical Study Group Taniguchi et al. <sup>(16)</sup>	Ensaio randomizado	2010	Pirfenidona	Declínio da CVF	Pirfenidona reduziu o declínio da função pulmonar e melhorou a sobrevida livre de progressão.	Não	Não
CAPACITY-004 e CAPACITY-006 Noble et al. <sup>(22)</sup>	Ensaio randomizado	2011	Pirfenidona	Declínio da CVF	Pirfenidona reduziu a taxa de declínio da CVF em 72 semanas no CAPACITY-004 (mas não no CAPACITY-006) e reduziu a média de mudança em relação ao <i>baseline</i> no TC6M e melhorou a sobrevida livre de progressão na análise combinada.	Não	N/A
TOMORROW Richeldi et al. <sup>(19)</sup>	Ensaio randomizado de fase II	2011	Nintedanibe	Declínio da CVF	Nintedanibe reduziu o declínio da CVF anual, a incidência de exacerbações agudas e o escore SGRQ (melhor qualidade de vida)	Não	Sim
INPULSIS-1 e INPULSIS-2 Richeldi et al. <sup>(23)</sup>	Ensaio randomizado	2014	Nintedanibe	Declínio da CVF	Nintedanibe reduziu a taxa de declínio da CVF anual em 51% ( $p < 0,001$ )	Não	Sim <sup>a</sup>
ASCEND King Jr. et al. <sup>(20)</sup>	Ensaio randomizado	2014	Pirfenidona	Declínio da CVF	Pirfenidona reduziu o declínio da CVF em relação ao basal e melhorou a sobrevida livre de progressão (definida como morte, diminuição da CVF ou diminuição da DTC6M).	Não	N/A
Washington Group Canestaro et al. <sup>(33)</sup>	Revisão sistemática e Meta-análise	2016	Pirfenidona + Nintedanibe	Morte por todas as causas e morte específica respiratória	Negativo para o desfecho primário, mas pirfenidona e nintedanibe tiveram efeitos que se aproximaram da significância em um modelo de efeitos fixos para mortalidade por todas as causas.	Não	N/A
Ensaio CAPACITY e ASCEND combinados Noble et al. <sup>(34)</sup>	Análise combinada	2016	Pirfenidona	Declínio da CVF ou morte	Pirfenidona reduziu o declínio da função pulmonar e melhorou outras medidas, como sobrevida livre de progressão, DTC6M e dispneia.	Sim	N/A
TOMORROW e INPULSIS combinados Richeldi et al. <sup>(23)</sup>	Análise combinada	2016	Nintedanibe	Declínio da CVF, exacerbação aguda, SGRQ e mortalidade em 52 semanas	Nintedanibe reduziu o declínio da CVF, o tempo até a primeira exacerbação aguda e a mortalidade sob tratamento (mas não por todas as causas)	Não	Sim
RECAP Costabel et al. <sup>(35)</sup>	Estudo de extensão aberto	2016	Pirfenidona	Segurança de longo prazo	Pirfenidona foi considerada segura. Foi observado um efeito sustentado no declínio da CVF e uma sobrevida mediana durante o tratamento de 77,2 meses.	N/A	N/A

Continua...▶

**Tabela 2.** Principais estudos avaliando o impacto dos antifibróticos na fibrose pulmonar idiopática quanto à mortalidade e exacerbação aguda da fibrose pulmonar idiopática. (Continuação...)

Estudo	Tipo de Estudo	Ano	Antifibrótico	Desfecho	Principais Achados	Redução da Mortalidade	Efeito sobre Exacerbação Aguda
Ensaios SHIONOGI, CAPACITY e ASCEND combinados Nathan et al. <sup>(21)</sup>	Análise combinada	2017	Pirfenidona	Mortalidade de longo prazo (120 semanas)	A pirfenidona foi associada a um risco relativo reduzido de morte para pacientes para todos os desfechos de mortalidade (mortalidade por todas as causas, mortalidade por todas as causas emergentes do tratamento, mortalidade relacionada à fibrose pulmonar idiopática e mortalidade relacionada ao tratamento da fibrose pulmonar idiopática).	Sim	N/A
AIPFR Jo et al. <sup>(27)</sup>	Registro de vida real Australiano	2017	Pirfenidona + Nintedanibe	Características basais	Melhora da sobrevida em pacientes em uso de antifibróticos mesmo após análise multivariada ajustada para idade, sexo, tabagismo, IMC e função pulmonar basal.	Sim	N/A
INSTAGE Kolb et al. <sup>(36)</sup>	Ensaio randomizado	2018	Nintedanibe + sildenafil	Alteração no SGRQ	A adição de sildenafil ao nintedanibe não melhorou a dispneia e porcentagens semelhantes de pacientes tiveram pelo menos uma exacerbação aguda ou morreram.	Não	Não
Post-hoc CAPACITY e ASCEND Nathan et al. <sup>(37)</sup>	Análise combinada de dados	2018	Pirfenidona	Efeito continuado da pirfenidona após um evento de progressão da doença	Pacientes recebendo pirfenidona que experimentaram um declínio inicial absoluto ou relativo na porcentagem prevista de CVF tiveram menor probabilidade de apresentar declínio adicional na função pulmonar ou morte nos 6 meses subsequentes em comparação com aqueles que receberam placebo.	Sim	Sim <sup>b</sup>
INPULSIS-ON Crestani et al. <sup>(24)</sup>	Estudo de extensão aberto	2018	Nintedanibe	Segurança e eficácia de longo prazo	Nintedanibe teve um perfil de segurança consistente com o observado nos estudos INPULSIS e o efeito na desaceleração da progressão persistiu além de 4 anos	N/A	N/A
Post-hoc TOMORROW, INPULSIS, INPULSIS-ON e ensaio de fase IIIb Lancaster et al. <sup>(38)</sup>	Análise combinada de dados	2019	Nintedanibe	Segurança e sobrevida	O tratamento com nintedanibe foi considerado seguro. A sobrevida foi estimada em 11,6 anos no grupo tratado (contra 3,7 anos no grupo placebo)	Sim	N/A
EMPIRE Zurkova et al. <sup>(39)</sup>	Registro de vida real da República Tcheca	2019	Pirfenidona	Sobrevida global e declínio da CVF	Pirfenidona aumentou a sobrevida geral em 5 anos vs. não-antifibróticos (55,9% vs. 31,5% vivos, respectivamente; p = 0,002)	Sim	Não

Continua...▶

**Tabela 2.** Principais estudos avaliando o impacto dos antifibróticos na fibrose pulmonar idiopática quanto à mortalidade e exacerbação aguda da fibrose pulmonar idiopática. (Continuação...)

Estudo	Tipo de Estudo	Ano	Antifibrótico	Desfecho	Principais Achados	Redução da Mortalidade	Efeito sobre Exacerbação Aguda
FinnishIPF Kaunister et al. <sup>(28)</sup>	Registro de vida real da Finlândia	2019	Pirfenidona + Nintedanibe	Demografia e sobrevivência	Pacientes que receberam $\geq 6$ meses de tratamento tiveram melhor sobrevida em comparação com aqueles que não receberam tratamento na análise não ajustada.	Sim	N/A
Insurance Database Dempsey et al. <sup>(25)</sup>	Estudo de coorte retrospectivo	2019	Pirfenidona + Nintedanibe	Mortalidade e hospitalizações	Menor risco de mortalidade por todas as causas e hospitalização em comparação com nenhum tratamento.	Sim	Sim <sup>b</sup>
IPF-PRO Snyder et al. <sup>(40)</sup>	Registro de vida real	2019	Pirfenidona + Nintedanibe	Preditores de morte ou transplante pulmonar	Os autores não foram capazes de avaliar associações entre o uso de terapia antifibrótica a partir da inclusão no estudo e morte ou transplante de pulmão.	N/A	N/A
INSIGHTS-IPF Registry Behr et al. <sup>(30)</sup>	Registro de vida real da Alemanha	2020	Pirfenidona + Nintedanibe	Sobrevida e declínio da CVF	A sobrevida foi significativamente maior em pacientes com FPI em terapia antifibrótica, mas o curso dos parâmetros da função pulmonar foi semelhante em pacientes em terapia antifibrótica ou não.	Sim	N/A
Korean Cohort Kang et al. <sup>(26)</sup>	Estudo de coorte retrospectivo	2020	Pirfenidona + Nintedanibe	Mortalidade, hospitalização e exacerbação aguda	O tratamento antifibrótico reduziu significativamente os riscos de mortalidade [hazard ratio (HR) = 0,59], hospitalização por todas as causas (HR = 0,71), hospitalização relacionada à doença respiratória (HR = 0,67), exacerbação aguda (HR = 0,69) e mortalidade após exacerbação (HR = 0,60).	Sim	Sim
Petnak et al. <sup>(31)</sup>	Revisão sistemática e Meta-análise	2021	Pirfenidona + Nintedanibe	Mortalidade, e exacerbação aguda	O tratamento antifibrótico parece reduzir o risco de mortalidade por todas as causas e de exacerbações agudas	Sim	Sim
REFIPI Caro et al. <sup>(41)</sup>	Registro de vida real	2022	Pirfenidona + Nintedanibe	Variáveis demográficas, clínicas, sorológicas, funcionais, tomográficas, histológicas e de tratamento	A maioria dos pacientes do REFIPI recebeu antifibróticos, que foram bem tolerados e associados a uma taxa de eventos adversos menor do que a relatada em ensaios clínicos.	N/A	N/A

FPI: fibrose pulmonar idiopática; EA-FPI: exacerbação aguda da FPI; TCGM: teste de caminhada de seis minutos; SGRQ: *Saint-George's Respiratory Questionnaire*; e DTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. <sup>a</sup>Apenas o INPULSIS-1 apresentou redução na incidência de EA-FPI. <sup>b</sup>Internação por causas respiratórias foi analisada como um desfecho substituto para EA-FPI.

variam de 26% a 78% para pacientes em diferentes locais.<sup>(28,52)</sup> O registro latino-americano de IPF (REFIPI) mostrou que 72% dos participantes faziam uso de algum medicamento antifibrótico; no entanto, a sub-representação dos países/regiões mais populosos e um viés de seleção provavelmente superestimaram o acesso.<sup>(41)</sup> Muitas agências reguladoras internacionais, incluindo as do Canadá (CADTH), Austrália (PBS), Portugal (Infarmed) e Reino Unido (NICE), incorporaram o acesso aos antifibróticos em seu padrão de tratamento.

### Comorbidades

As incidências de comorbidades superam o que seria esperado para pacientes com FPI, mesmo depois de levar em consideração fatores de risco compartilhados (como tabagismo e idade), e têm um impacto negativo no prognóstico.<sup>(53)</sup> Além da DRGE (abordada acima), algumas comorbidades merecem atenção especial (Figura 3).

### Câncer de pulmão

O risco de câncer de pulmão é aumentado em pacientes com FPI, e esta é uma das principais causas de mortalidade nessa população.<sup>(28)</sup> A histologia mais frequente é carcinoma de células escamosas, e a maioria dos cânceres são encontrados nos lobos inferiores (ao contrário de adenocarcinomas e predominância nos lobos superiores na população em geral). A concomitância do diagnóstico está associada a mau prognóstico (pior do que a soma de cada condição isolada), mesmo com nódulos potencialmente ressecáveis (ou seja, doença inicial), e o tratamento pode ser muito desafiador, uma vez que todas as modalidades de tratamento (quimioterapia, radioterapia ou cirurgia) estão associadas a maiores riscos, especialmente de EA-FPI.<sup>(6,54)</sup> Alguns especialistas recomendam a triagem anual de pacientes com TCAR, mesmo que clinicamente estáveis, devido ao risco aumentado de câncer de pulmão; no entanto, a frequência da triagem, as preocupações com a

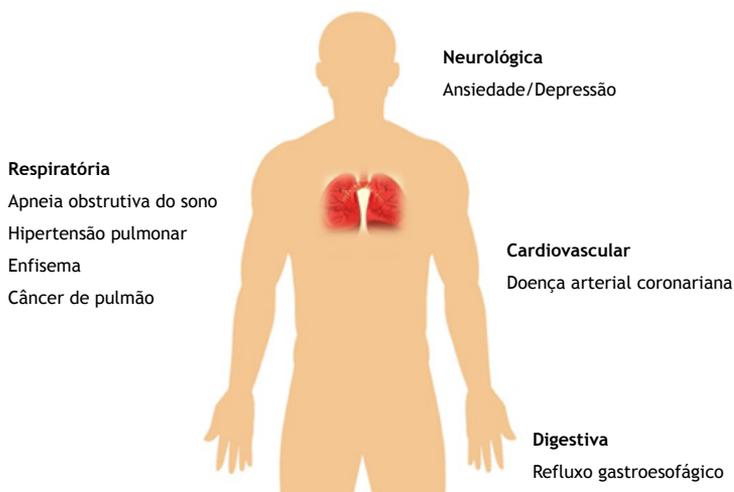
exposição desnecessária à radiação e os benefícios dessa estratégia permanecem desconhecidos.

### Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar (HP) é uma complicação comum da FPI e há muito tempo está associada ao aumento do risco de mortalidade.<sup>(6,55)</sup> Vários vasodilatadores de circulação pulmonar foram estudados para o tratamento da FPI (mesmo sem HP concomitante); no entanto, embora esses medicamentos pareçam seguros, não foi demonstrado benefício no curso da doença. Terapias inalatórias (especificamente treprostinil) mostraram resultados promissores, com aumento da distância percorrida no TC6M, maior tempo para deterioração clínica e redução dos níveis de peptídeo natriurético cerebral quando comparadas com placebo em um ensaio clínico.<sup>(56)</sup> No entanto, o curto período de acompanhamento e a altas taxas de descontinuação evidenciam a necessidade de confirmação desses resultados promissores em estudos futuros.

### Doença cardiovascular

As DPI em geral, e a FPI em particular, aumentam o risco de doenças cardiovasculares, principalmente infarto agudo do miocárdio (IAM) e doença arterial coronariana (DAC) crônica. Um estudo de coorte com mais de 68.000 pacientes sugeriu que a FPI é um fator de risco independente para DAC (mesmo depois de levar em consideração outros fatores de risco, como idade e tabagismo), especialmente na população de pacientes entre 60 e 79 anos de idade.<sup>(57)</sup> Embora a DAC crônica seja mais comum em homens, mulheres apresentam maior risco de IAM. Um desafio particular é o diagnóstico diferencial de piora da dispneia em pacientes com FPI (uma vez que a DAC pode levar à dispneia ou fadiga como um equivalente anginoso) e a hipóxia induzida por exercício, que pode levar ao aumento de eventos isquêmicos; portanto, é necessário um alto índice de suspeição por parte dos médicos para diagnosticar DAC e IAM nessa população.<sup>(57)</sup>



**Figura 3.** Principais comorbidades na fibrose pulmonar idiopática.

### *Distúrbios do sono*

A apneia obstrutiva do sono é extremamente comum em pacientes com FPI, com uma prevalência variando de 50% a 90%. Alguns autores sugeriram uma fisiopatologia comum das duas entidades, com pressões de distensão elevadas, hipóxia intermitente e associação com DRGE (e microaspirações) como possíveis etiologias para FPI por lesão recorrente. A maioria dos pacientes não costuma apresentar os sintomas típicos (como sonolência diurna excessiva, ronco e apneia presenciada). Da mesma forma, são encontrados IMC mais baixos e índices de dessaturação mais altos, às vezes até na ausência de eventos obstrutivos. O tratamento com pressão positiva (CPAP) parece desafiador, com menor adesão e incerteza quanto à sua eficácia.<sup>(58)</sup>

### *Distúrbios de humor*

Pacientes com FPI têm um risco aumentado de ansiedade e depressão. Os sintomas de ambos os distúrbios podem estar presentes em até dois terços dos pacientes, mesmo sem serem preenchidos os critérios para uma doença mental específica. Esses sintomas se correlacionam com sintomas respiratórios (isto é, tosse e dispneia) e com a gravidade da doença, índice GAP e distância percorrida no TC6M.<sup>(59)</sup>

### *Enfisema*

A FPI e a DPOC compartilham muitos fatores de risco, especialmente idade e tabagismo; portanto, achados de enfisema na TCAR são comuns (em até 30% dos pacientes com FPI). No entanto, o impacto clínico desse achado resume-se à extensão de ambas as doenças — a predominância em campos superiores de enfisema e em campos inferiores de fibrose constitui uma entidade separada, frequentemente referida como “combinação de fibrose pulmonar e enfisema” ou CFPE. O registro norte-americano de FPI estimou a prevalência de CFPE em pacientes com FPI em aproximadamente 13%. A CFPE apresenta algumas características distintas importantes, como a pseudonormalização da função pulmonar (com relativa preservação de fluxos e volumes e acentuada perda da  $DL_{co}$ ), o que dificulta o uso da CVF no seguimento dessa população. Além disso, a HP parece ser mais prevalente nesse subgrupo e tem sido associada a pior prognóstico, embora provavelmente possa ser explicada pela soma da extensão dos dois componentes principais (enfisema e fibrose).<sup>(6,60)</sup>

### *Exacerbação aguda*

A EA-FPI, conforme definida anteriormente, é um evento razoavelmente frequente e potencialmente fatal em pacientes com FPI, sendo responsável por um grande número de mortes relacionadas à doença. O prognóstico é ruim, com taxas de mortalidade de até 50%. A gravidade da doença de base afeta negativamente o risco de EA-FPI.

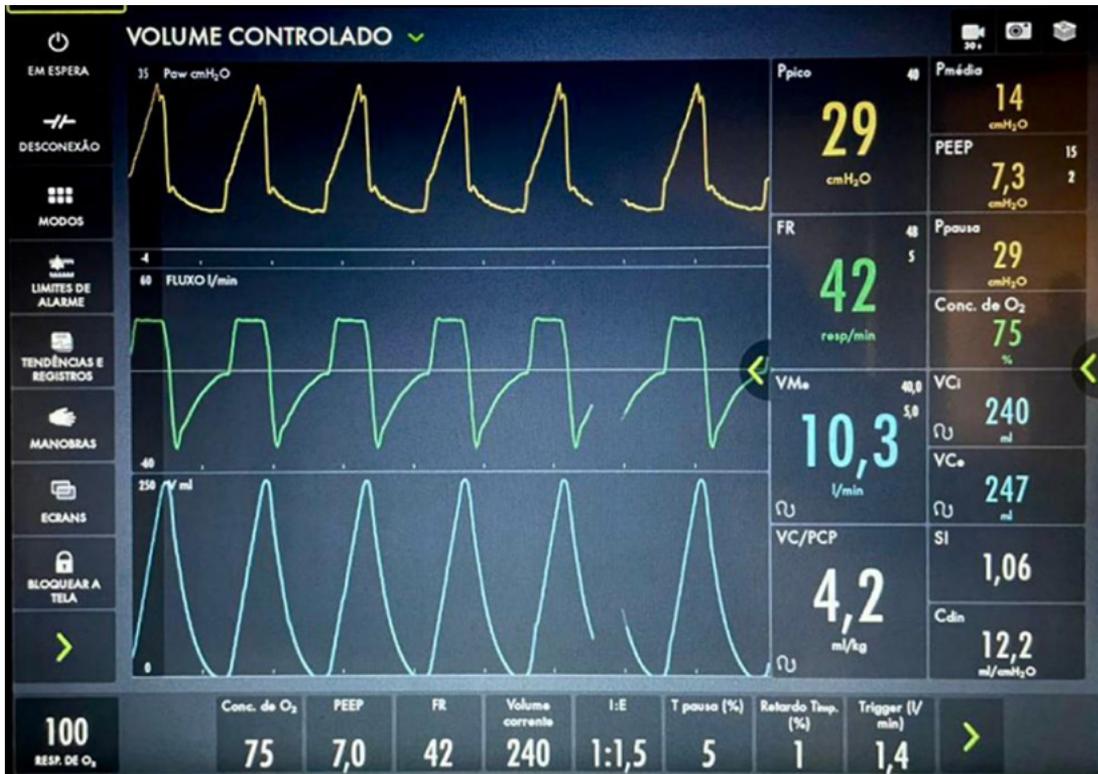
Nenhum tratamento se mostrou eficaz, e os corticosteroides continuam sendo o tratamento de escolha; no entanto, as evidências para essa sugestão

se baseiam principalmente em dados retrospectivos e na opinião de especialistas. Várias terapias imunomoduladoras também já foram empregadas, com resultados conflitantes e contando muito com experiências de centros únicos.<sup>(11)</sup> A prevenção de EA-FPI com antifibróticos continua sendo o único tratamento mais bem baseado em evidências, embora muitos pacientes ainda possam apresentar um evento de EA-FPI enquanto em TAF (embora com o prolongamento do tempo para o primeiro evento e diminuição de sua frequência).

A insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada nesses pacientes pode ser incrivelmente desafiadora. A ventilação mecânica (VM) nessa população compartilha muitas características com a SDRA, com maior heterogeneidade pulmonar, porém sem recrutabilidade alveolar, tornando as estratégias de ventilação protetora quase impossíveis em alguns casos (Figura 4). O emprego de valores de PEEP mais elevados tem sido associado a aumento de mortalidade, provavelmente devido ao aumento da hiperinsuflação de porções pulmonares saudáveis (com melhor complacência), embora nenhuma causalidade tenha sido estabelecida. Devido às altas taxas de mortalidade, alguns autores consideram a FPI uma contraindicação à VM, exceto no contexto de ponte para transplante pulmonar, mas ela pode ser empregada em outras situações, como cirurgias eletivas (por exemplo, no tratamento cirúrgico do câncer de pulmão), quando a apresentação inicial da doença do paciente é uma EA-FPI, e até mesmo em algumas condições especiais (como COVID-19 em um paciente com doença inicial ou moderada, que se acredita ser reversível em um período de tempo determinado). A ventilação não invasiva parece ser uma alternativa, porém com maior risco de barotrauma. O uso de cânula nasal de alto fluxo é uma opção factível, com diminuição do trabalho respiratório e entrega de altas  $FIO_2$  com melhor tolerabilidade; no entanto, também faltam evidências para seu uso (em relação aos desfechos clínicos).<sup>(61)</sup>

### *Transplante pulmonar*

Todo paciente com FPI deve ser considerado para encaminhamento a um centro de transplante pulmonar no momento do diagnóstico devido a seu mau prognóstico, a menos que contraindicações sejam prontamente identificadas, embora a inclusão em listas de espera deva levar em consideração o curso da doença (incluindo hospitalizações) e a presença de comorbidades como HP. A DPI ultrapassou a DPOC como principal indicação para transplante pulmonar nos EUA desde que um sistema de alocação por pontuação foi adotado. A seleção adequada de candidatos é crucial, incluindo o impacto de comorbidades, a adesão ao tratamento, aspectos sociais e emocionais e o perfil de risco geral para alcançar melhores desfechos, especialmente em cenários de escassez de doadores. A sobrevida mediana é de aproximadamente 5 anos, e muitas complicações podem surgir após o procedimento, principalmente infecção e disfunção pulmonar crônica do



**Figura 4.** Parâmetros da ventilação mecânica em paciente com exacerbação aguda de fibrose pulmonar idiopática. A ventilação mecânica neste cenário pode ser muito desafiadora: observe as altas concentrações de oxigênio ( $F_{iO_2} = 75\%$ ) e a baixa complacência pulmonar estática (estimada em 11 mL/cmH<sub>2</sub>O), com altas pressões de distensão (22 cmH<sub>2</sub>O), mesmo com alta frequência respiratória (42 ciclos/min) para prevenir acidose respiratória grave.

enxerto; no entanto, foi demonstrado que o transplante pulmonar aumenta a sobrevida e melhora os sintomas em pacientes com FPI avançada.<sup>(3)</sup>

### Reabilitação

Um programa de reabilitação pulmonar (PRP) parece ser seguro e está associado a melhora dos sintomas, capacidade de exercício e qualidade de vida em geral. Ainda faltam dados sobre efeitos de longo prazo e mortalidade, mas pode ser considerado para qualquer paciente sintomático com FPI. Os PRP também são frequentemente empregados no contexto perioperatório de transplante pulmonar para melhorar os desfechos.<sup>(62)</sup>

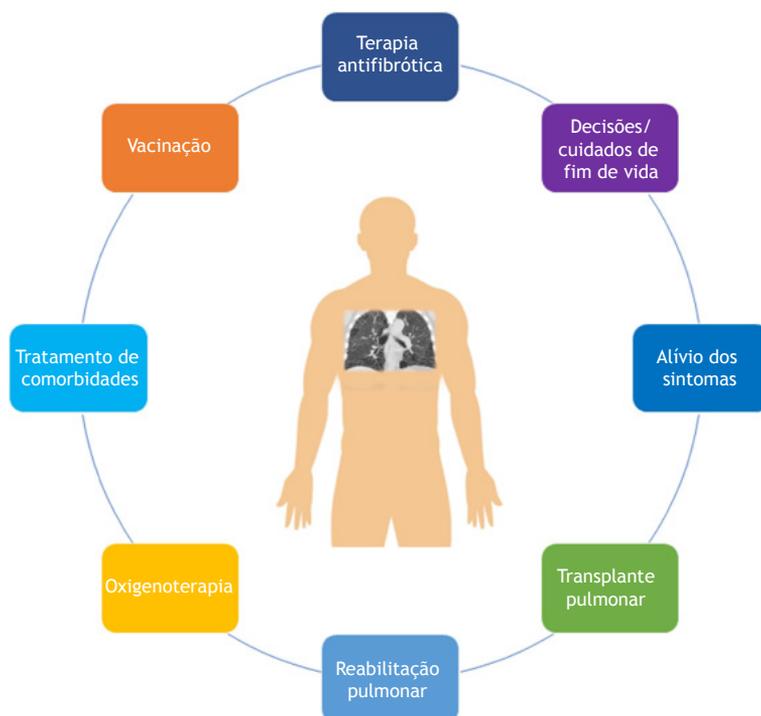
### Manejo dos sintomas e doença avançada

Drogas que modificam o curso da doença, como a TAF, mudaram os paradigmas de tratamento da FPI, mas não são ideais, pois o curso da doença ainda é inexorável, além de ter pouco ou nenhum impacto na qualidade de vida; portanto, cuidar de pacientes com FPI deve incluir medidas gerais, como educação sobre o curso da doença, estratégias de cessação do tabagismo (quando aplicável) e imunização, juntamente com cuidados paliativos (Figura 5). Os cuidados paliativos são definidos como tratamentos baseados em sintomas que visam a melhorar a qualidade de vida e aliviar sofrimento quando indicados. Muitas vezes, são aplicados apenas como cuidados de fim de vida, mas seu uso em estágios

iniciais de doenças tem sido associado a aumento da sobrevida e melhor qualidade de vida em pacientes com câncer de pulmão e dispneia refratária de diferentes causas.<sup>(63)</sup> O planejamento de diretrizes avançadas de cuidado é fundamental, de preferência quando os pacientes ainda são capazes de tomar decisões ativas sobre suas estratégias de tratamento.<sup>(64)</sup>

As indicações para oxigenoterapia ambulatorial geralmente seguem àquelas para pacientes com DPOC ( $Sp_{o_2}$  abaixo de 88% em ar ambiente ou entre 88% e 90% quando associada a policitemia e/ou HP), embora as evidências sejam limitadas para pacientes com FPI. A hipóxia induzida por esforço começa mais cedo no curso da doença, e o uso de oxigênio pode aliviar os sintomas, aumentar a distância caminhada e até melhorar a qualidade de vida em curto prazo; no entanto, os custos dos cuidados de saúde e o fardo dos sistemas de fornecimento de oxigênio devem ser pesados contra seus potenciais benefícios.<sup>(65)</sup>

A dispneia é geralmente o sintoma mais debilitante e pode ser efetivamente tratada com opioides (por exemplo, morfina), juntamente com oxigenoterapia e PRP quando indicado. Outras estratégias não farmacológicas como técnicas respiratórias, o uso de ventiladores de mão, estratégias de controle de frequência respiratória e acesso a um serviço de apoio para dispneia têm sido empregadas com grande sucesso no tratamento de pacientes refratários.<sup>(66)</sup> A



**Figura 5.** Manejo de pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

tosse é outro sintoma importante e às vezes é muito intensa, e os opioides também são opções de primeira linha, embora a codeína seja geralmente preferida à morfina. Outras estratégias incluem o tratamento de comorbidades (como DRGE e rinite) e várias opções com evidência de menor qualidade (como gabapentina, corticosteroides e até pirfenidona).

### Perspectivas

A FPI continua sendo a DPI fibrótica prototípica e, embora a TAF tenha sido expandida para outras DPI, sua longa história de ensaios clínicos, a validação da CVF como desfecho substituto, sua apresentação como uma doença quase exclusivamente fibrótica e sua baixa sobrevida (o que a torna adequada para estudos de menor prazo) a tornam uma candidata ideal para experimentar novos tratamentos. Além disso, os tratamentos atuais, embora eficazes, estão longe de serem perfeitos, uma vez que seu efeito na melhora do declínio da função pulmonar pode ser considerado mero paliativo, mesmo que a sobrevida prolongada seja de fato alcançada.

Três drogas recentes mostraram resultados promissores em ensaios de fase II: pamrevlumabe, um anticorpo monoclonal contra o fator de crescimento do tecido conjuntivo, que reduziu o declínio da CVF em 48 semanas<sup>(67)</sup>; a proteína recombinante humana pentaxina-2, que mostrou um efeito sustentado na

atenuação do declínio funcional e da distância percorrida em 24 semanas,<sup>(68)</sup> embora um estudo aberto de fase III avaliando sua segurança e eficácia tenha sido encerrado precocemente devido a uma análise provisória indicando futilidade<sup>(69)</sup>; e um inibidor da fosfodiesterase 4B que impediu o declínio da função pulmonar em 12 semanas.<sup>(70)</sup> Atualmente, pelo menos 15 ensaios clínicos randomizados estão em andamento para avaliar o tratamento de pacientes com FPI crônica ou EA-FPI.

O futuro do tratamento da FPI abre-se, assim, com novas perspectivas de integração do diagnóstico precoce e menos invasivo (com um papel essencial dos biomarcadores, que estão na vanguarda de muitas pesquisas) e terapias destinadas a restringir a progressão da doença, muito provavelmente baseadas na medicina personalizada ou de precisão (através da modificação genética como alvo, por exemplo).<sup>(71)</sup>

### CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

AFA: concepção, pesquisa bibliográfica, redação e revisão do manuscrito. PFBC: pesquisa bibliográfica e redação do manuscrito. RAK: concepção e revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

### CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

### REFERÊNCIAS

1. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1811-1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705751>
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice

- Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44-e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>
3. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Antoniou KM, Bissell BD, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>
  4. Kaul B, Lee JS, Zhang N, Vittinghoff E, Sarmiento K, Collard HR, et al. Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis among U.S. Veterans, 2010-2019. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(2):196-203. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202103-295OC>
  5. Baddini-Martinez J, Pereira CA. How many patients with idiopathic pulmonary fibrosis are there in Brazil? [published correction appears in *J Bras Pneumol.* 2016 Jan-Feb;42(1):78]. *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):560-561. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000000165>
  6. Podolanczuk AJ, Thomson CC, Remy-Jardin M, Richeldi L, Martinez FJ, Kolb M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: state of the art for 2023. *Eur Respir J.* 2023;61(4):2200957. <https://doi.org/10.1183/13993003.00957-2022>
  7. Selman M, Pardo A. When things go wrong: exploring possible mechanisms driving the progressive fibrosis phenotype in interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2021;58(3):2004507. <https://doi.org/10.1183/13993003.04507-2020>
  8. Phan THG, Paliogiannis P, Nasrallah GK, Giordo R, Eid AH, Fois AG, et al. Emerging cellular and molecular determinants of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(5):2031-2057. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03693-7>
  9. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2012;67(5):407-411. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201184>
  10. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):431-440. <https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0894CI>
  11. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(3):265-275. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0801CI>
  12. Takei R, Yamano Y, Kataoka K, Yokoyama T, Matsuda T, Kimura T, et al. New Guideline Diagnosis of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(5):603-605. <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0407LE>
  13. O'Callaghan M, Bonella F, McCarthy C, O'Callaghan M, Bonella F, McCarthy C. Unclassifiable, or simply unclassified interstitial lung disease?. *Curr Opin Pulm Med.* 2021;27(5):405-413. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000801>
  14. Richeldi L, Scholand MB, Lynch DA, Colby TV, Myers JL, Groshong SD, et al. Utility of a Molecular Classifier as a Complement to High-Resolution Computed Tomography to Identify Usual Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(2):211-220. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0877OC>
  15. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J.* 2017;50(4):1701209. <https://doi.org/10.1183/13993003.01209-2017>
  16. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010;35(4):821-829. <https://doi.org/10.1183/09031936.00005209>
  17. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):1040-1047. <https://doi.org/10.1164/rccm.200404-571OC>
  18. Collins BF, Luppi F. Diagnosis and Management of Fibrotic Interstitial Lung Diseases. *Clin Chest Med.* 2021;42(2):321-335. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.03.008>
  19. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):782]. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-2082. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>
  20. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med.* 2014 Sep 18;371(12):1172]. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
  21. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2017 Jan;5(1):e7]. *Lancet Respir Med.* 2017;5(1):33-41. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30326-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30326-5)
  22. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760-1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4)
  23. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med.* 2016;113:74-79. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.02.001>
  24. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med.* 2019;7(1):60-68. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30339-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30339-4)
  25. Dempsey TM, Sangaralingham LR, Yao X, Sanghavi D, Shah ND, Limper AH. Clinical Effectiveness of Antifibrotic Medications for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(2):168-174. <https://doi.org/10.1164/rccm.201902-0456OC>
  26. Kang J, Han M, Song JW. Antifibrotic treatment improves clinical outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a propensity score matching analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):15620. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72607-1>
  27. Jo HE, Glaspole I, Grainge C, Goh N, Hopkins PM, Moodley Y, et al. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry [published correction appears in *Eur Respir J.* 2017 Mar 29;49(3):]. *Eur Respir J.* 2017;49(2):1601592. <https://doi.org/10.1183/13993003.01592-2016>
  28. Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, Kaarteenaho R, Kankaanranta H, Koli K, et al. Demographics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the Finnish IPF registry. *ERJ Open Res.* 2019;5(3):00170-2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00170-2018>
  29. Gao J, Kalafatis D, Carlson L, Pesonen IHA, Li CX, Wheelock Å, et al. Baseline characteristics and survival of patients of idiopathic pulmonary fibrosis: a longitudinal analysis of the Swedish IPF Registry. *Respir Res.* 2021;22(1):40. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01634-x>
  30. Behr J, Prasse A, Wirtz H, Koschel D, Pittrow D, Held M, et al. Survival and course of lung function in the presence or absence of antifibrotic treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: long-term results of the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J.* 2020;56(2):1902279. <https://doi.org/10.1183/13993003.02279-2019>
  31. Petnak T, Tertjibanjong P, Thongprayoon C, Moua T. Impact of Antifibrotic Therapy on Mortality and Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2021;160(5):1751-1763. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.049>
  32. Suissa S, Suissa K. Antifibrotics and Reduced Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Immortal Time Bias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(1):105-109. <https://doi.org/10.1164/rccm.202207-1301LE>
  33. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest.* 2016;149(3):756-766. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.013>
  34. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J.* 2016;47(1):243-253. <https://doi.org/10.1183/13993003.00026-2015>
  35. Costabel U, Albera C, Lancaster LH, Lin CY, Hormel P, Hulter HN, et al. An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP). *Respiration.* 2017;94(5):408-415. <https://doi.org/10.1159/000479976>
  36. Kolb M, Raghu G, Wells AU, Behr J, Richeldi L, Schinzel B, et al. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2018;379(18):1722-1731. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811737>
  37. Nathan SD, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, Lancaster LH, Lederer DJ, et al. Efficacy of Pirfenidone in the Context of Multiple Disease Progression Events in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2019;155(4):712-719. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.11.008>
  38. Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, Inoue Y, Wachtlin D, Loaiza L, et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials.

- BMJ Open Respir Res. 2019;6(1):e000397. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2018-000397>
39. Zúrkova M, Kriegova E, Kolek V, Lostakova V, Sterclova M, Bartos V, et al. Effect of pirfenidone on lung function decline and survival: 5-yr experience from a real-life IPF cohort from the Czech EMPIRE registry. *Respir Res.* 2019;20(1):16. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-0977-2>
  40. Snyder L, Neely ML, Hellkamp AS, O'Brien E, De Andrade J, Conoscenti CS, et al. Predictors of death or lung transplant after a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the IPF-PRO Registry. *Respir Res.* 2019;20(1):105. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1043-9>
  41. Caro F, Buendía-Roldán I, Noriega-Aguirre L, Alberti ML, Amaral A, Arbo G, et al. Latin American Registry of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (REFIP): Clinical Characteristics, Evolution and Treatment. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(12):794-801. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.04.007>
  42. Khor YH, Bissell B, Ghazipura M, Herman D, Hon SM, Hossain T, et al. Antacid Medication and Antireflux Surgery in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(5):833-844. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202102-1720C>
  43. Raghu G, Pellegrini CA, Yow E, Flaherty KR, Meyer K, Noth I, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(9):707-714. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30301-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30301-1)
  44. Kolb M, Richeldi L, Behr J, Maher TM, Tang W, Stowasser S, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax.* 2017;72(4):340-346. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208710>
  45. Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S, Stansen W, Huggins JT, Raghu G. First Data on Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Forced Vital Capacity of  $\leq 50\%$  of Predicted Value. *Lung.* 2016;194(5):739-743. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9912-1>
  46. Komatsu M, Yamamoto H, Ichiyama T, Kawakami S, Uehara T, Yoshikawa Y, et al. Tolerability of nintedanib in the elderly with idiopathic pulmonary fibrosis: A single-center retrospective study. *PLoS One.* 2022;17(2):e0262795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262795>
  47. Sheth JS, Xia M, Murray S, Martinez CH, Meldrum CA, Belloli EA, et al. Frailty and geriatric conditions in older patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2019;148:6-12. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.01.008>
  48. Guler SA, Kwan JM, Leung JM, Khalil N, Wilcox PG, Ryerson CJ. Functional ageing in fibrotic interstitial lung disease: the impact of frailty on adverse health outcomes [published correction appears in *Eur Respir J.* 2020 Mar 26;55(3)]. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900647. <https://doi.org/10.1183/13993003.00647-2019>
  49. Cilli A, Uzer F, Sevinç C, Coşkun F, Ursavaş A, Öner Ş, et al. Tolerability and efficacy of second-line antifibrotics in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2021;71:102099. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102099>
  50. Suzuki Y, Mori K, Aono Y, Kono M, Hasegawa H, Yokomura K, et al. Switching antifibrotics in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):221. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01587-3>
  51. Adams CJ, Shapera S, Ryerson CJ, Assayag D, Johansson KA, Fell CD, et al. Effect of continued antifibrotic therapy after forced vital capacity decline in patients with idiopathic pulmonary fibrosis; a real world multicenter cohort study. *Respir Med.* 2022;191:106722. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106722>
  52. Kolonics-Farkas AM, Šterclová M, Mogulkoc N, Lewandowska K, Müller V, Hájková M, et al. Differences in Baseline Characteristics and Access to Treatment of Newly Diagnosed Patients With IPF in the EMPIRE Countries. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:729203. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.729203>
  53. Tran T, Šterclová M, Mogulkoc N, Lewandowska K, Müller V, Hájková M, et al. The European MultiPartner IPF registry (EMPIRE): validating long-term prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2020;21(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1271-z>
  54. Kim HC, Lee S, Song JW. Impact of idiopathic pulmonary fibrosis on clinical outcomes of lung cancer patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):8312. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87747-1>
  55. Lacedonia D, Correale M, Tricarico L, Scioscia G, Stornelli SR, Simone F, et al. Survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension under therapy with nintedanib or pirfenidone. *Intern Emerg Med.* 2022;17(3):815-822. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02883-w>
  56. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(4):325-334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008470>
  57. Clarson LE, Bajpai R, Whittle R, Belcher J, Abdul Sultan A, Kwok CS, et al. Interstitial lung disease is a risk factor for ischaemic heart disease and myocardial infarction. *Heart.* 2020;106(12):916-922. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315511>
  58. Adegunsoye A, Neborak JM, Zhu D, Cantrill B, Garcia N, Oldham JM, et al. CPAP Adherence, Mortality, and Progression-Free Survival in Interstitial Lung Disease and OSA. *Chest.* 2020;158(4):1701-1712. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.067>
  59. Tzouveleki A, Karamitsakos T, Kourtidou S, Bouros E, Tzilias V, Katsaras M, et al. Impact of Depression on Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:29. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00029>
  60. Zhao A, Gudmundsson E, Mogulkoc N, Jones MG, van Moorsel C, Corte TJ, et al. Mortality in combined pulmonary fibrosis and emphysema patients is determined by the sum of pulmonary fibrosis and emphysema. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00316-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00316-2021>
  61. Marchioni A, Tonelli R, Ball L, Fantini R, Castaniere I, Cerri S, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons learned from acute respiratory distress syndrome?. *Crit Care.* 2018;22(1):80. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2002-4>
  62. Yu X, Li X, Wang L, Liu R, Xie Y, Li S, et al. Pulmonary Rehabilitation for Exercise Tolerance and Quality of Life in IPF Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2019;2019:8498603. <https://doi.org/10.1155/2019/8498603>
  63. Sullivan DR, Chan B, Lapidus JA, Ganzini L, Hansen L, Carney PA, et al. Association of Early Palliative Care Use With Survival and Place of Death Among Patients With Advanced Lung Cancer Receiving Care in the Veterans Health Administration. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1702-1709. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3105>
  64. Baddini-Martinez J, Baldi BG, Costa CH, Jezler S, Lima MS, Rufino R. Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2015;41(5):454-466. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000152>
  65. Visca D, Mori L, Tspouri V, Fleming S, Firouzi A, Bonini M, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(10):759-770. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30289-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30289-3)
  66. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, Gao W, Gysels M, Dzingina M, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(12):979-987. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70226-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70226-7)
  67. Richeldi L, Fernández Pérez ER, Costabel U, Alberca C, Lederer DJ, Flaherty KR, et al. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):25-33. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30262-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30262-0)
  68. Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, Brown AW, Golden JA, Ho LA, et al. Long-term treatment with recombinant human pentraxin 2 protein in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an open-label extension study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):657-664. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30172-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30172-9)
  69. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: National Institutes of Health [updated 2023 Mar 17]. A Study to Evaluate Long Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Pentraxin-2 (rhPTX-2; PRM-151) in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (STARSCAPE-OLE). Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04594707>
  70. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, Hessler C, Stowasser S, Valenzuela C, et al. Trial of a Preferential Phosphodiesterase 4B Inhibitor for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2022;386(23):2178-2187. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201737>
  71. Wu AC, Kiley JP, Noel PJ, Amur S, Burchard EG, Clancy JP, et al. Current Status and Future Opportunities in Lung Precision Medicine Research with a Focus on Biomarkers. An American Thoracic Society/ National Heart, Lung, and Blood Institute Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(12):e116-e136. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1895ST>



# Oxigenação por membrana extracorpórea venovenosa em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 no Brasil: série de casos

Lucas Mendes Cunha de Resende Brasil<sup>1</sup>, Gabriel Nóbrega de Arruda<sup>1</sup>,  
Gabriela Bezerra de Freitas Diniz<sup>1</sup>, Dimas Tadahirolkeoka<sup>1</sup>,  
Gustavo Niankowski Saliba<sup>2</sup>, Camila Riberto Camargo<sup>1</sup>,  
David José de Barros Machado<sup>1</sup>, Felipe Aires Duarte<sup>1</sup>,  
Felipe Lourenço Fernandes<sup>1</sup>

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo (SP) Brasil.
2. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.

Submetido: 9 fevereiro 2023.  
Aprovado: 22 maio 2023.

Trabalho realizado na Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo (SP) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** O mundo vem sofrendo com a pandemia de COVID-19. Alguns pacientes com COVID-19 desenvolvem pneumonia viral grave, necessitando ventilação mecânica e medidas para tratar a hipoxemia refratária, como estratégias de ventilação protetora, posição prona e uso de oxigenação por membrana extracorpórea venovenosa (ECMO-VV). Descrevemos uma série de casos de 30 pacientes com COVID-19 que necessitaram de ECMO-VV no Hospital Alemão Oswaldo Cruz, localizado na cidade de São Paulo, Brasil. **Métodos:** Foram incluídos todos os pacientes que necessitaram de ECMO-VV devido à pneumonia por COVID-19 entre março de 2020 e junho de 2021. **Resultados:** Antes da ECMO-VV, os pacientes apresentavam as seguintes medianas: escore SOFA de 11; escore APPS de 7; escore *Respiratory ECMO Survival Prediction* de 2; e escore de Murray de 3,3. A mortalidade hospitalar em 60 dias foi de 33,3% (n = 10). **Conclusões:** Apesar de nossos pacientes apresentarem um perfil de alta gravidade, nossos resultados foram semelhantes aos de outros estudos de coorte na literatura. Isso demonstra que a ECMO-VV pode ser uma boa ferramenta mesmo em uma situação de pandemia quando administrada em um centro experiente.

**Descritores:** Oxigenação por membrana extracorpórea; COVID-19; SARS-CoV-2; Síndrome do desconforto respiratório.

## INTRODUÇÃO

A SDRA é uma condição desafiadora em terapia intensiva e, se não for tratada, pode levar à falência de múltiplos órgãos e à morte. Pode ser definida como um quadro agudo de hipoxemia, cuja fisiopatologia é definida pela ruptura imunomediada da interface alvéolo-capilar e formação de edema não cardiogênico.<sup>(1)</sup> Desde dezembro de 2019, o mundo sofre com a COVID-19, causada pelo novo vírus SARS-CoV-2. A maioria dos pacientes apresenta sintomas leves a moderados; no entanto, alguns desenvolvem pneumonia viral grave, necessitando de ventilação mecânica e medidas para tratar a hipoxemia refratária, como estratégias de ventilação protetora e posicionamento em decúbito ventral. No entanto, a mortalidade pode chegar a 60%, o que torna a *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO, oxigenação por membrana extracorpórea) uma opção terapêutica em alguns casos.<sup>(2,3)</sup>

Nosso objetivo foi apresentar uma série de casos de pacientes com SDRA por COVID-19 atendidos no Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), um hospital privado na cidade de São Paulo, Brasil, que necessitaram de ECMO venovenosa (ECMO-VV).

## MÉTODOS

Foram incluídos todos os pacientes internados no HAOC que necessitaram de ECMO-VV devido à pneumonia por COVID-19, confirmada por teste de PCR por swab nasal, e foram canulados pela equipe de ECMO do hospital entre março de 2020 e junho de 2021.

O HAOC é um hospital privado localizado na cidade de São Paulo e é um centro de ECMO credenciado pela *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO). Os pacientes foram canulados quando o material para a realização de ECMO era disponível e havia indicação para ECMO-VV de acordo com as diretrizes da ELSO,<sup>(4)</sup> como segue: hipoxemia, definida como relação  $Pao_2/FiO_2$  menor que 80 por pelo menos 6 h ou menor que 50 por pelo menos 3 h após uso de bloqueador neuromuscular e posição prona; e/ou hipercapnia, definida como pH inferior a 7,25 associado a  $pCo_2$  superior a 60 mmHg por pelo menos 6 h. Os pacientes já poderiam ter sido admitidos em nosso serviço ou foram canulados pela nossa equipe móvel de ECMO e transferidos para nossa instituição.

O manejo dos pacientes foi realizado de acordo com nosso protocolo institucional, utilizando ventilação controlada por volume na fase inicial da ventilação,

## Endereço para correspondência:

Lucas Mendes Cunha de Resende Brasil. Rua Treze de Maio, 1815, CEP 01323-903, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel.: 55 11 3549-1000. E-mail: lucasmcrbrasil@hotmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.

visando obter-se ventilação protetora, definida por  $V_T$  menor ou igual a 6 mL/kg do peso previsto e pressão de platô abaixo de 30 cmH<sub>2</sub>O. A PEEP foi definida de acordo com a tabela de PEEP inferior fornecida em um ensaio clínico.<sup>(5)</sup> Outros modos de ventilação, como controle de volume regulado por pressão ou outros métodos de definição de PEEP, como titulação de PEEP, foram usados como exceção quando a ventilação protetora não foi alcançada por meio do protocolo padrão. Durante a fase de desmame ventilatório, foram utilizadas ventilação controlada por pressão e ventilação com pressão de suporte. Em relação à sedação, devido ao tempo prolongado de ventilação e sedação, midazolam e fentanil foram os medicamentos padrão, e propofol foi utilizado nos casos de sedação mais difícil. Outros sedativos poderiam ser utilizados como estratégia de desmame da sedação, como cetamina e dexmedetomidina. Os pacientes receberam bloqueadores neuromusculares quando apresentavam relação Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> abaixo de 150 ou assincronia não resolvida com ajuste ventilatório. A seleção do bloqueador neuromuscular variou de acordo com sua disponibilidade. No início do estudo, quatro médicos intensivistas compunham a equipe de ECMO, com quatro anos de experiência. Eles também foram auxiliados por enfermeiras treinadas em ECMO, mesmo quando a canulação foi realizada em outro local pela equipe móvel de ECMO. A canulação era geralmente realizada por dois médicos e uma enfermeira, preferencialmente através da veia jugular direita e da veia femoral direita, usando uma punção guiada por ultrassom quando disponível. As contraindicações de ECMO e as indicações de decanulação foram realizadas de acordo com as diretrizes da ELSO.<sup>(4)</sup>

Os dados foram coletados retrospectivamente usando o sistema de prontuário eletrônico, incluindo exames laboratoriais desde a admissão até a alta, óbito, transferência ou 60 dias após a ECMO, o que ocorresse primeiro. Os dados categóricos são apresentados como frequências absolutas e relativas, enquanto os dados discretos e contínuos são apresentados como medianas e intervalos interquartis considerando uma distribuição não normal.

## RESULTADOS

Trinta pacientes submetidos à ECMO-VV foram incluídos nesta série de casos. As características demográficas dos pacientes estão resumidas na Tabela 1. Pacientes do sexo masculino e feminino foram 16 (53,3%) e 14 (46,7%), respectivamente. A maioria dos pacientes foi canulada em nosso hospital, sendo que apenas 2 pacientes foram canulados em outro local por nossa equipe móvel de ECMO e depois transferidos para nosso hospital. A mediana de idade da amostra foi de 53 anos (41-60 anos), variando de 26 a 73 anos. A obesidade foi a comorbidade mais prevalente, em 20 pacientes (66,7%), seguida por hipertensão, em 9 (30,0%) e hipotireoidismo, em 6 (20,0%). Havia pelo menos duas comorbidades em 15 (50,0%) dos casos. Apenas 1 paciente tinha história prévia de vacinação

para COVID-19. No entanto, o uso de qualquer medicamento em estudo para COVID-19 na época era alto, sendo o de azitromicina o mais comum, em 13 pacientes (43,3%), seguida por colchicina, em 6 (20,0%) e hidroxicloroquina, em 4 (13,3%). Houve também alta prevalência de uso de antibióticos. Apenas 2 pacientes não os haviam utilizado antes da ECMO.

A mediana de dias de ventilação antes da ECMO foi de 4 (1-10), enquanto a mediana de duração dos sintomas foi de 19 dias (13-24 dias) e a do tempo de internação foi de 11 dias (5-15 dias). As características clínicas dos pacientes antes da ECMO estão resumidas na Tabela 2, incluindo a terapia de resgate utilizada antes da canulação. Quanto à gravidade, os pacientes apresentaram medianas dos escores SOFA de 11 (8-12); APPS — acrônimo de *Age, Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> ratio e Plateau pressure* (medida 24 h após o diagnóstico de ARDS) *Score* — de 7 (7-8); *Respiratory ECMO Survival Prediction* (RESP) de 2 (2-5); e de escore de Murray de 3,3 (3,3-3,0). Quanto às características ventilatórias, os pacientes apresentaram mediana de complacência pulmonar de 20 cmH<sub>2</sub>O (14-24 cmH<sub>2</sub>O) e necessitaram de uma mediana de pressão de platô de 28,5 cmH<sub>2</sub>O (25-32 cmH<sub>2</sub>O). Todos os pacientes foram tratados com bloqueador neuromuscular (mediana de duração do tratamento = 48 h [5-144 h]), 23 pacientes também

**Tabela 1.** Características da amostra (N = 30).<sup>a</sup>

Característica	Resultado
Sexo	
Masculino	16 (53,3)
Feminino	14 (46,7)
Local	
Hospital	28 (93,3)
Equipe móvel ECMO	02 (06,7)
Idade, anos	53 [41-60]
Comorbidades	
Hipertensão	09 (30,0)
Diabetes	05 (16,7)
Asma	04 (13,3)
Hipotireoidismo	06 (20,0)
Obesidade	20 (66,7)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	
< 25,0	05 (16,7)
25,0-29,9	05 (16,7)
30,0-34,9	12 (40,0)
35,0-39,9	07 (23,3)
> 40,0	01 (03,3)
Vacinação para COVID-19	01 (03,3)
Medicação prévia	
Qualquer antibiótico	28 (93,3)
Tocilizumabe	01 (03,3)
Hidroxicloroquina	04 (13,3)
Azitromicina	13 (43,3)
Remdesivir	01 (03,3)
Colchicina	06 (20,0)

ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation* (oxigenação por membrana extracorpórea). <sup>a</sup>Valores expressos em n (%) ou mediana [IQR].

**Tabela 2.** Características clínicas dos pacientes antes do uso de oxigenação por membrana extracorpórea (N = 30).<sup>a</sup>

Característica	Resultado
Tempo até ECMO, dias	
Primeiros sintomas até ECMO	19 [13-24]
Hospitalização até ECMO	11 [5-15]
Intubação até ECMO	4 [1-10]
Escore total SOFA <sup>b</sup>	11 [8-12]
Escore vasoativo-inotrópico <sup>b</sup>	6 [0-25]
APPS <sup>b</sup>	7 [7-8]
RESP <sup>b</sup>	2 [2-5]
Escore de Murray	3,3 [3,3-3,5]
Parâmetros ventilatórios	
FiO <sub>2</sub> , % <sup>b</sup>	100 [100-100]
PEEP, cmH <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	10 [10-10]
FR, ciclos/min	34 [30-36]
Pressão de platô, cmH <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	28,5 [25-32]
Pressão de distensão, cmH <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	17 [13-24]
Complacência pulmonar, cmH <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	20 [15-24]
Análise laboratorial	
pH <sup>b</sup>	7,31 [7,23-7,40]
Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> <sup>b</sup>	66 [54-75]
pCo <sub>2</sub> , mmHg <sup>b</sup>	55 [47-68]
Bicarbonato plasmático, mmol/L <sup>e</sup>	27 [22-32]
Lactato arterial, mg/dL	14 [11-20]
Contagem de células brancas, células/mm <sup>3c</sup>	12,920
Linfócitos, células/mm <sup>3c</sup>	[9,510-15,300]
Creatinina sérica, mg/dL <sup>c</sup>	680 [550-990]
Creatinina sérica, mg/dL <sup>c</sup>	0,90 [0,57-1,36]
Terapia de resgate antes de ECMO	
Bloqueio neuromuscular, h <sup>d,f</sup>	48 [5-144]
Posição prona	23 (76,7)
Óxido nítrico inalatório	01 (3,3)

ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation* (oxigenação por membrana extracorpórea); APPS: acrônimo para *Age, Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> ratio, and Plateau pressure measured at 24 h after diagnosis of ARDS Score*; e RESP: *Respiratory ECMO Survival Prediction score*. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%) ou mediana [IQR]. <sup>b</sup>n = 29. <sup>c</sup>n = 28. <sup>d</sup>n = 27. <sup>e</sup>n = 24. <sup>f</sup>Todos os pacientes utilizaram bloqueadores neuromusculares, mas somente 27 pacientes tiveram o número total de horas de tratamento registrados.

usaram a manobra de posição prona, e apenas 1 paciente usou óxido nítrico inalatório. Quanto às características laboratoriais, a mediana da relação Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> foi de 66 (54-75), e houve alta prevalência de linfopenia, com mediana de contagem de linfócitos de 680 células/mm<sup>3</sup> (550-990 células/mm<sup>3</sup>). A mediana de pH foi de 7,31 (7,23-7,40).

A principal indicação de ECMO foi hipoxemia, em 25 pacientes (83,3%), sendo hipercapnia a única indicação em apenas 1 (3,3%), enquanto ambas estiveram presentes em 4 (13,3%). As características da ECMO estão resumidas na Tabela 3. A mediana do diâmetro da cânula de entrada foi de 25 Fr (23-29 Fr), enquanto a da cânula de saída foi de 19 Fr (19-21 Fr). Em relação às características ventilatórias, houve redução da pressão de platô, com mediana de 23 cmH<sub>2</sub>O

**Tabela 3.** Características do uso de oxigenação por membrana extracorpórea (N = 30).<sup>a</sup>

Característica	Resultado
Critério para indicação de ECMO	
Hipoxemia	25 (83,3)
Hipercapnia	01 (03,3)
Ambos	04 (13,3)
Diâmetro da cânula de entrada, Fr	25 [23-29] <sup>b</sup>
Diâmetro da cânula de saída, Fr	19 [19-21] <sup>b</sup>
Parâmetros de ECMO no 1o dia	
Fluxo sanguíneo ECMO, L/min	4,5 [4,2-5,0]
Fluxo de gás de varredura, L/min	5 [4-6] <sup>c</sup>
FmO <sub>2</sub> , %	100 [100-100]
Parâmetros ventilatórios de ECMO no 1º dia	
FiO <sub>2</sub> , %	30 [30-40]
PEEP, cmH <sub>2</sub> O	10 [8-10]
FR, ciclos/min	10 [10-12]
Pressão de platô, cmH <sub>2</sub> O	23 [21-26] <sup>d</sup>
Pressão de distensão, cmH <sub>2</sub> O	14 [12-15] <sup>d</sup>
Medicamentos	
Antibióticos por qualquer motivo	29 (96,7)
Corticosteroides	30 (100,0)
Anticoagulantes	29 (96,7)
Drogas vasoativas	24 (80,0)
Traqueostomia durante ECMO	14 (46,7)
Terapia renal substitutiva durante ECMO	11 (36,7)

ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation* (oxigenação por membrana extracorpórea); e FmO<sub>2</sub>: fração de oxigênio da membrana. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%) de paciente ou mediana [IQR]. <sup>b</sup>n = 28. <sup>c</sup>n = 29. <sup>d</sup>n = 21.

(21-26 cmH<sub>2</sub>O). No entanto, esses dados estavam ausentes em 9 pacientes (30%). O uso de antibióticos permaneceu elevado, em 29 (96,7%) dos pacientes. Todos os pacientes fizeram uso de corticoides, e apenas 1 paciente não recebeu anticoagulação. Diálise durante a ECMO foi necessária em 11 pacientes (36,7%), assim como traqueostomia, em 14 (46,7%).

A mortalidade hospitalar em 60 dias foi de 33,3% (n = 10). Entre os sobreviventes, 13 (43,3%) receberam alta, 5 (16,7%) ainda estavam hospitalizados sem ECMO, 1 (3,3%) ainda estava internado em ECMO, e 1 (3,3%) foi transferido para outro hospital para transplante de pulmão (ainda em ECMO). A principal causa de óbito foi choque séptico, em 7 pacientes (23,3%), e AVC hemorrágico, em 3 (10,0%). Os resultados e complicações estão resumidos na Tabela 4. A mediana de duração da ECMO foi de 12 dias (8-22 dias). As complicações mais comuns foram infecção confirmada microbiologicamente, em 23 pacientes (76,7%); sangramento grave, em 10 (33,3%); trombocitopenia grave, em 7 (23,3%); e taquiarritmia com necessidade de cardioversão elétrica, em 4 (13,3%). A anticoagulação foi suspensa em 16 pacientes (53,3%). Em relação às infecções, 17 pacientes (56,6%) apresentaram pneumonia associada à ventilação mecânica, 6 (20,0%) apresentaram infecção da corrente sanguínea, e 3 (10,0%) apresentaram infecção do trato urinário. Houve necessidade de trocar

**Tabela 4.** Desfechos e complicações (N = 30).<sup>a</sup>

Variável	Resultado
Desfecho em 60 dias	
Óbito	10 (33,3)
Alta hospitalar	13 (43,3)
Ainda hospitalizado sem ECMO	05 (16,7)
Ainda hospitalizado em ECMO	01 (3,3)
Transferência para transplante	01 (3,3)
Causa do óbito	
Choque séptico	07 (23,3)
AVC hemorrágico	03 (10,0)
Dias em ECMO	
	12 [8-22]
Complicações	
Sangramento grave	10 (33,3)
Trombocitopenia grave	07 (23,3)
Taquiarritmia	04 (13,3)
Infecções microbiologicamente confirmadas <sup>b</sup>	23 (76,7)
Pneumonia associada a ventilador mecânico	17 (56,7)
Infecção da corrente sanguínea	06 (20,0)
Infecção do trato urinário	03 (10,0)
Alterações no circuito	
Segunda cânula de entrada	03 (10,0)
Segunda membrana	01 (3,3)
Troca de membrana	01 (3,3)
Troca de bomba	01 (3,3)

ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation* (oxigenação por membrana extracorpórea); e AVC: acidente vascular cerebral. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%) de paciente ou mediana [IQR]. <sup>b</sup>Refere-se ao número de pacientes que tiveram alguma infecção clinicamente evidente com o agente infeccioso identificado em uma cultura compatível com o foco de infecção. Mesmo se o paciente apresentasse mais de um tipo de infecção, ele/ela foi contado somente uma vez.

o circuito da ECMO em apenas 5 pacientes (16,6%): adição de uma segunda cânula de entrada, em 3 pacientes (10%); adição de uma segunda membrana, em 1 (3,3%); e substituição da bomba e da membrana devido à coagulação, em 1 (3,3%).

## DISCUSSÃO

Nesta série de casos, descrevemos os casos de 30 pacientes com pneumonia por COVID-19 que necessitaram de suporte ECMO-VV devido à hipoxemia e/ou hipercapnia, representando a experiência em nosso centro durante a pandemia. A taxa de mortalidade em 60 dias nesta amostra foi de 33,3%. A mortalidade em coortes com suporte de ECMO-VV devido à COVID-19 tem grande variabilidade na literatura. O primeiro relato anual de casos encontrados no registro da ELSO, com uma amostra de 1.035 pacientes no início de 2020, demonstrou uma taxa de mortalidade em 90 dias de 37%,<sup>(6)</sup> próxima à encontrada em nossa série. Além disso, um estudo de coorte americano envolvendo 130 pacientes relatou uma taxa de mortalidade em 60 dias semelhante, de 34,6%,<sup>(7)</sup> assim como a de um estudo de coorte britânico envolvendo 43 pacientes, de 32,6%,<sup>(8)</sup> e a de uma coorte de 76 pacientes em Marselha, França,

com 38%.<sup>(9)</sup> No entanto, o segundo relatório anual do registro da ELSO mostrou que, entre 3.777 novos casos notificados, a taxa de mortalidade em 90 dias subiu para 51,9% nos centros que já tinham participado do primeiro relatório e foi de 58,9% em novos centros,<sup>(10)</sup> taxas consideravelmente superiores à encontrada em nossa série. De forma semelhante, um estudo de coorte em Varsóvia envolvendo 75 pacientes relatou uma taxa de mortalidade em 30 dias de 61,3%,<sup>(11)</sup> e um estudo de coorte com 302 pacientes em Paris mostrou uma taxa de mortalidade em 90 dias de 54%.<sup>(12)</sup> Taxas de mortalidade pré-COVID em pacientes submetidos à ECMO-VV também mostraram alta variabilidade. Combes et al.<sup>(3)</sup> relataram uma taxa de mortalidade em 60 dias de 35%. No entanto, um grande estudo de coorte alemão que coletou dados entre 2010 e 2016 mostrou, em uma amostra de 12.572 pacientes em ECMO-VV, taxas de mortalidade muito maiores, variando a cada ano de 53% a 66%.<sup>(13)</sup>

Alguns fatores podem explicar essa diferença. Em uma revisão sistemática e meta-análise sobre o uso de ECMO em COVID-19 envolvendo 16 coortes e 706 pacientes, Chong et al.<sup>(14)</sup> relataram que os sobreviventes eram mais jovens, tinham menos comorbidades, tinham pH mais alto e utilizavam menos frequentemente terapia renal substitutiva ou drogas vasoativas.<sup>(14)</sup> Nossa série teve média de idade de 51 anos e mediana de 53 anos. Chong et al.<sup>(14)</sup> relataram que pacientes com menos de duas comorbidades e aqueles com duas ou mais comorbidades tiveram taxas de mortalidade de 23% e 31%, respectivamente. Em nossa amostra, 50% dos casos apresentavam duas ou mais comorbidades. O pH médio de sobreviventes e não sobreviventes foi de 7,33 e 7,26, respectivamente, naquela revisão,<sup>(14)</sup> enquanto a média e a mediana do pH em nossa série foram de 7,3 e 7,31, respectivamente. Naquela revisão, a terapia renal substitutiva foi necessária em 21% e 39% dos sobreviventes e não sobreviventes, respectivamente,<sup>(14)</sup> enquanto nossos pacientes a necessitaram em 36,7% dos casos (considerando toda a amostra, independentemente de serem sobreviventes ou não sobreviventes). Finalmente, o uso de drogas vasoativas foi necessário em 76% dos sobreviventes e em 92% dos não sobreviventes naquele estudo,<sup>(14)</sup> enquanto drogas vasoativas foram usadas em 80% dos nossos casos. A Tabela 5 compara nossos resultados com os de outros quatro estudos de coorte sobre o uso de ECMO em pacientes com COVID-19 e demonstra que nossa série de casos apresentou fatores de risco semelhantes ou piores do que aos daqueles estudos com taxas de mortalidade semelhantes e, às vezes, comparáveis aos de coortes com taxas de mortalidade mais altas.

Além desses fatores, ao analisar os dados pré-ECMO de nossa série de casos, percebemos que a amostra representa um grupo de pacientes que, apesar de terem sido canulados relativamente de forma precoce, apresentavam alta gravidade clínica e SDRA grave em estado muito avançado. Nossos pacientes apresentaram valores medianos como seguem: escore SOFA, 12; RESP,

**Tabela 5.** Comparação entre estudos sobre o assunto.<sup>a</sup>

Característica	Estudo				
	Shaefi et al. <sup>(7)</sup>	Zhang et al. <sup>(8)</sup>	Daviet et al. <sup>(9)</sup>	Lebreton et al. <sup>(12)</sup>	Presente
Participantes, N	130	43	76	302	30
País	EUA	Reino Unido	França	França	Brasil
Taxa de mortalidade	34,6%	32,6%	38%	54%	33,3%
Idade, anos	45	49	61	52	53
Mais de duas comorbidades	31,6%	N/A	N/A	N/A	50%
pH	N/A	N/A	7.30	7.31	7.31
Terapia renal substitutiva	21,8%	37,9%	33%	43%	36,7%
Uso de drogas vasoativas	N/A	79,3%	N/A	N/A	80%
Escore SOFA	N/A	6	7	12	11
Escore RESP	3	4	1	N/A	2
Ventilação antes da ECMO, dias	2	5	6	5	4
Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub>	85	67.5	71.5	61	66
Complacência pulmonar, cmH <sub>2</sub> O	28	N/A	23	N/A	20
Trombose	22.6%	N/A	N/A	N/A	0
Coagulação no circuito	N/A	N/A	15%	10%	3,3%
Sangramento grave	24.7%	18.6%	57%	43%	33.3%
AVC hemorrágico	4.2%	N/A	N/A	12%	10%
Trombocitopenia grave	N/A	N/A	N/A	18%	23.3%

ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation* (oxigenação por membrana extracorpórea); RESP: *Respiratory ECMO Survival Prediction*; e AVC: acidente vascular cerebral. <sup>a</sup>Valores expressos em mediana, exceto onde indicado.

2; APPS, 7; escore de Murray, 3,3; dias de ventilação antes da ECMO, 4 dias; complacência, 20 cmH<sub>2</sub>O; e relação Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub>, 66. Esses dados demonstram um perfil de paciente mais grave do que o de outras coortes com taxas de mortalidade semelhantes, e comparável à gravidade encontrada em coortes com taxas de mortalidade mais altas. Essa comparação também é mostrada na Tabela 5.

Outro aspecto importante de nossa série foi a anticoagulação. Todos os pacientes foram mantidos ou iniciaram anticoagulação durante a canulação. No entanto, 33,3% deles tiveram sangramento grave (definido como sangramento clinicamente evidente que foi fatal, ou associado a uma redução no nível de hemoglobina de 2 g/dL, ou associado à necessidade de transfusão de pelo menos duas unidades de concentrado de hemácias), incluindo 3 casos de AVC hemorrágico letal (representando 10% da amostra e 30% dos óbitos), enquanto 23,3% apresentaram trombocitopenia grave, levando à suspensão da anticoagulação em 53,3% dos casos. No entanto, apenas 1 paciente apresentou coagulação no circuito que exigiu sua substituição e não houve diagnóstico de trombose clínica, como trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar após a canulação. Esses dados divergem muito dos dados da literatura. Ripoll et al.<sup>(15)</sup> encontraram em seu estudo observacional a ocorrência de trombose em 66,7% de 30 pacientes com COVID-19 em ECMO-VV mesmo sem coagulação no circuito. Ressalta-se, entretanto, que essa diferença pode ser decorrente de seu diagnóstico ativo,<sup>(15)</sup> algo que não foi realizado em nossa série. Especificamente, a ocorrência de AVC hemorrágico no relatório da ELSO variou de 5% a 7% entre os grupos.<sup>(6)</sup> A Tabela 5 também mostra a comparação da ocorrência de

complicações de coagulação e anticoagulação entre nosso estudo e quatro outras coortes.<sup>(7-9,12)</sup> Embora as diretrizes da ELSO ainda indiquem o uso de anticoagulação em ECMO-VV,<sup>(5,16)</sup> há uma tendência atual de usar menos anticoagulação, embora não haja contra-indicação formal para isso.<sup>(17)</sup> Os resultados da nossa série corroboram essa tendência.

Como o presente estudo é uma série de casos, as principais limitações estão relacionadas ao próprio desenho do estudo. As séries de casos, por serem estudos observacionais, mas principalmente por não possuírem grupos de comparação, estão especialmente sujeitas a vieses, sendo o viés de seleção o mais relevante. Nosso estudo também é retrospectivo, o que acaba contribuindo para essa limitação. Outro fator importante a ser mencionado foi a situação atípica imposta pela pandemia que gerou falta de recursos; portanto, a disponibilidade de máquinas, membranas e circuitos de ECMO era limitada, o que exigia uma tomada de decisão extremamente criteriosa antes da canulação de um paciente.

Em conclusão, apresentamos nossa experiência de 30 casos de pacientes com COVID-19 submetidos à ECMO-VV. Embora nossos pacientes tivessem um perfil altamente grave, obtivemos resultados semelhantes aos de outros estudos de coorte na literatura. Isso demonstra que a ECMO-VV pode ser uma boa ferramenta mesmo em uma situação de pandemia quando administrada em um centro experiente.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

FAD e FLF co-supervisionaram o estudo. LMCRB e GNA: coleta de dados e redação do manuscrito. GBFD: coleta de dados. DI e LMCRB: análise dos dados. Todos

os autores participaram ativamente da concepção do estudo e revisão do manuscrito, bem como aprovaram a versão final do manuscrito.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado

## REFERÊNCIAS

1. Wang J, Wang Y, Wang T, Xing X, Zhang G. Is Extracorporeal Membrane Oxygenation the Standard Care for Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* 2021;30(5):631-641. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.10.014>
2. Kowalewski M, Fina D, Słomka A, Raffa GM, Martucci G, Lo Coco V, et al. COVID-19 and ECMO: the interplay between coagulation and inflammation-a narrative review. *Crit Care.* 2020;24(1):205. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02925-3>
3. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guerville C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1965-1975. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800385>
4. Badulak J, Antonini MV, Stead CM, Shekerdemian L, Raman L, Paden ML, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J.* 2021;67(5):485-495. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001422>
5. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(4):327-336. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032193>
6. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry [published correction appears in *Lancet.* 2020 Oct 10;396(10257):1070]. *Lancet.* 2020;396(10257):1071-1078. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32008-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32008-0)
7. Shaefi S, Brenner SK, Gupta S, O'Gara BP, Krajewski ML, Charytan DM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med.* 2021;47(2):208-221. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06331-9>
8. Zhang J, Merrick B, Correa GL, Camporota L, Retter A, Doyle A, et al. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in coronavirus disease 2019: a case series. *ERJ Open Res.* 2020;6(4):00463-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00463-2020>
9. Daviet F, Guilloux P, Hraiech S, Tonon D, Velly L, Bourenne J, et al. Impact of obesity on survival in COVID-19 ARDS patients receiving ECMO: results from an ambispective observational cohort. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1):157. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00943-0>
10. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Combes A, Agerstrand C, Annich G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Lancet.* 2021;398(10307):1230-1238. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01960-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01960-7)
11. Suwalski P, Drobiński D, Smoczyński R, Franczyk M, Sarnowski W, Gajewska A, et al. Analysis of 75 consecutive COVID-19 ECMO cases in Warsaw Centre for Extracorporeal Therapies. *Kardiol Pol.* 2021;79(7-8):851-854. <https://doi.org/10.33963/KP.a2021.0011>
12. Lebreton G, Schmidt M, Ponnaiah M, Folliguet T, Para M, Guihaire J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2021 Jun;9(6):e55] [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2021 Jul;9(7):e62]. *Lancet Respir Med.* 2021;9(8):851-862. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00096-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00096-5)
13. Bercker S, Petroff D, Polze N, Karagianidis C, Bein T, Laudi S, et al. ECMO use in Germany: An analysis of 29,929 ECMO runs. *PLoS One.* 2021;16(12):e0260324. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260324>
14. Chong WH, Saha BK, Medarov BI. Clinical Characteristics Between Survivors and Nonsurvivors of COVID-19 Patients Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Support: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med.* 2022;37(3):304-318. <https://doi.org/10.1177/08850666211045632>
15. Ripoll B, Rubino A, Besser M, Patvardhan C, Thomas W, Sheares K, et al. Observational study of thrombosis and bleeding in COVID-19 VV ECMO patients. *Int J Artif Organs.* 2022;45(2):239-242. <https://doi.org/10.1177/0391398821989065>
16. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) [homepage on the Internet]. Ann Harbor (MI): University of Michigan; [updated 2017 Aug; cited 2023 Feb 1]. General Guidelines for all ECLS Cases, Version 1.4. [Adobe Acrobat document, 26p.]. Available from: [https://www.else.org/portals/0/else%20guidelines%20general%20all%20ecls%20version%201\\_4.pdf](https://www.else.org/portals/0/else%20guidelines%20general%20all%20ecls%20version%201_4.pdf)
17. McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, Fan E, Faraoni D, Annich GM. 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. *ASAIO J.* 2022;68(3):303-310. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001652>



## Educação permanente em saúde como estratégia de controle da tuberculose no sistema prisional

Karine Zenatti Ely<sup>1,2</sup>, Victor Göttems Vendrusculo<sup>3</sup>, Isabela Frighetto<sup>3</sup>,  
Andréia Rosane de Moura Valim<sup>2</sup>, Lia Gonçalves Possuelo<sup>2</sup>

### AO EDITOR,

A tuberculose continua sendo um desafio para a saúde pública global, principalmente nas prisões, onde o risco de contrair a doença é 30 vezes maior.<sup>(1)</sup> O estado do Rio Grande do Sul tem mais de 40.000 pessoas privadas de liberdade e uma cobertura por equipes de Atenção Primária Prisional (eAPP) de aproximadamente 54,4% das pessoas privadas de liberdade em regime fechado. Atualmente, existem 45 eAPP distribuídas em instituições penais de todo o estado, a maioria superlotada.<sup>(2)</sup>

A necessidade de ampliar e aprimorar as ações de atenção à tuberculose, vigilância da tuberculose e gestão do controle da tuberculose, conforme recomendado pelos órgãos de saúde nacionais e internacionais,<sup>(3,4)</sup> estimulou o desenvolvimento de atividades de educação permanente em saúde com foco nas pessoas privadas de liberdade.<sup>(5)</sup> O Programa de Educação Permanente em Saúde – Sistema Prisional (PEPSSP) ocorreu de 6 de julho a 14 de dezembro de 2021, sendo voltado para servidores do sistema prisional, gestores, representantes do controle social e a comunidade acadêmica. A pandemia de COVID-19 levou ao formato virtual, com 11 aulas e 6 rodas de conversas virtuais. As palestras virtuais foram transmitidas ao vivo pelo YouTube e permanecem à disposição do público.<sup>(6)</sup>

As aulas virtuais transmitidas ao vivo abordaram temas relacionados à tuberculose no sistema prisional, coinfeção tuberculose/HIV, teste rápido no ingresso prisional, análise de indicadores para monitoramento e avaliação da tuberculose, entre outros. As rodas de conversas virtuais foram motivadas por perguntas desencadeadoras, identificando os desafios do trabalho cotidiano para controlar a tuberculose nas prisões.

Para complementar as atividades teóricas do PEPSSP, foi desenvolvida a primeira Competição em Saúde contra a Tuberculose no Sistema Prisional (COMPETI-TB).<sup>(7)</sup> Essa competição ocorreu de 23 de março a 04 de maio de 2022 e contou com a participação de 19 equipes ligadas a unidades prisionais do Rio Grande do Sul e 1.400 pessoas privadas de liberdade, que foram direta ou indiretamente envolvidas. O lançamento da 1ª COMPETI-TB, que abordou o tema "Desafios do controle da tuberculose no sistema prisional", foi transmitido ao vivo pelo YouTube no dia 23 de março de 2022. As equipes inscritas eram mistas, incluindo profissionais dos setores de saúde e segurança. Participaram equipes multidisciplinares de instituições penais com eAPP habilitadas ou com outras equipes

prestadoras de serviços de saúde para a população privada de liberdade. A 1ª COMPETI-TB consistiu em 10 desafios e 2 atividades bônus envolvendo o controle da tuberculose que promoveram a competição entre as instituições penais. A conclusão desses desafios e atividades bônus foi comprovada eletronicamente, com fotos, relatórios e vídeos; prazos e pontuações foram estipulados; e, ao final, foram premiadas as equipes com maior pontuação e as equipes de cada região penitenciária do estado que se destacaram.

Os desafios propostos tinham uma pontuação diversificada, sendo que as tarefas consideradas de baixo grau de dificuldade valiam 10 pontos; as de grau intermediário de dificuldade, 25 pontos; e as de alto grau de dificuldade, 50 pontos. As atividades bônus valiam pontos adicionais e serviram para desempate.

Por meio de cartazes, panfletos e faixas e do Pedágio da TB, as equipes discutiram o conceito da doença, sua transmissão e formas de prevenção, bem como a identificação de sintomáticos respiratórios. Observou-se discrepância entre os protocolos e sua implementação, o que levou a um movimento de padronização de ações e práticas, como definição de local adequado para coleta de escarro e uso de estratégias de rastreamento da tuberculose, incluindo busca ativa de sintomáticos respiratórios e teste rápido para doenças infecciosas no momento do ingresso no sistema prisional.

As equipes replicaram atividades de educação permanente em saúde em seus contextos cotidianos por meio de palestras, mesas redondas, elaboração de materiais informativos e jogos educativos, como o Bingo da TB, questionários e aulas sobre o tema, tudo voltado para os funcionários das instituições penais e as pessoas privadas de liberdade. Diversas prisões estabeleceram parcerias com instituições de ensino como parte dos desafios propostos. Houve avaliação dos indicadores de controle da tuberculose e do HIV, aplicação do escore de busca ativa anual de casos da Organização Mundial da Saúde e atualização ou conhecimento dos livros de registros de sintomáticos respiratórios, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde.<sup>(3)</sup>

O desafio final foi o preenchimento de uma ficha de avaliação pelas equipes participantes. Isso tornou possível confirmar a importância do PEPSSP para as instituições penais, pois além de disseminar o conhecimento técnico por meio de atividades práticas, ele também permite a integração entre profissionais com conhecimentos diversos.

1. Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul (RS) Brasil.

3. Curso de Medicina, Departamento de Ciências da Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul (RS) Brasil.

Essa proposta de intervenção faz parte do projeto guarda-chuva intitulado “Contribuições para a gestão da saúde prisional estadual: monitoramento e avaliação, educação permanente e tecnologias em saúde”, aprovado pelo Comitê de Ética em Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul (Protocolo n. 4.251.658). A cerimônia de encerramento e premiação da 1ª COMPETI-TB também ocorreu por meio de transmissão ao vivo,<sup>(8)</sup> na qual foi apresentado um compilado das atividades desenvolvidas durante a COMPETI-TB e emitida uma Nota Informativa Conjunta sobre vigilância e controle da tuberculose no sistema prisional.<sup>(9)</sup>

Esta carta ao editor apresenta estratégias inovadoras, relatando o que já foi feito até o momento, e recomenda enfaticamente a busca ativa de casos e o rastreamento sistemático para tuberculose nas prisões.<sup>(10)</sup> Essa recomendação está alinhada com a Agenda 2030 das Nações Unidas para o Desenvolvimento Sustentável, que inclui o controle da tuberculose. Os resultados aqui apresentados demonstram a efetividade da implementação da política de educação permanente em saúde. O PEPSSP reflete o dinamismo e a abrangência do Sistema Único de Saúde e promove a valorização das vivências, a troca de experiências e a aprendizagem

significativa, mostrando-se essencial para a resolução dos problemas do cotidiano prisional e para a abordagem da tuberculose e outras complexidades que afetam as pessoas privadas de liberdade.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

KZE, VGV, IF, ARMV e LGP: desenho do manuscrito, coleta de dados, análise dos dados, redação do manuscrito e aprovação da versão final do manuscrito.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## APOIO FINANCEIRO

Os autores deste manuscrito receberam apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Código de Financiamento 001) e do Programa de Pesquisa para o Sistema Único de Saúde (PPSUS; Processo n. 21/2551-0000095-3) para a preparação do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

1. Mabud TS, de Lourdes Delgado Alves M, Ko AI, Basu S, Walter KS, Cohen T, et al. Evaluating strategies for control of tuberculosis in prisons and prevention of spillover into communities: An observational and modeling study from Brazil [published correction appears in *PLoS Med*. 2019 Mar 1;16(3):e1002764]. *PLoS Med*. 2019;16(1):e1002737. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002737>
2. Dotta RM, Ely KZ, Schultz ÁLV, Soares Filho MM, Nunes PS, Busatto C, et al. Primary Prison Care Teams and tuberculosis notification in Rio Grande do Sul/Brazil. *Cien Saude Colet*. 2022;27(12):4415-4422. <https://doi.org/10.1590/1413-812320222712.11682022en>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério, c2019 [cited 2020 Jan 20]. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2nd updated ed. [Adobe Acrobat document, 366p.]. Available from: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil\\_2\\_ed.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf)
4. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2022 [cited 2023 Feb 20]. Global Tuberculosis Report 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1379788/retrieve>.
5. Ely KZ, Valim ARM, Koepp J, Dotta RM, Swartzbold P, Possuelo LG. Processo de construção de um programa de educação permanente para as equipes de atenção básica prisional. In: Darsie C, Rocha CMF, Carneiro M, Galvão MCB, org. Educação e saúde: reflexões e experiências educativas. 1st ed. Santa Cruz do Sul: EDUNISC; 2022. Available from: [https://www.researchgate.net/profile/Camiloo-Darsie/publication/360375894\\_Educacao\\_e\\_saude\\_reflexoes\\_e\\_experiencias\\_educativas/links/6272fb7c3a23744a72649576/Educacao-e-saude-reflexoes-e-experiencias-educativas.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Camiloo-Darsie/publication/360375894_Educacao_e_saude_reflexoes_e_experiencias_educativas/links/6272fb7c3a23744a72649576/Educacao-e-saude-reflexoes-e-experiencias-educativas.pdf)
6. FIOCRUZ Brasília [homepage on the Internet]. Brasília: FIOCRUZ Brasília; [updated 2021 Nov 29; cited 2023 Feb 20]. Saúde prisional: conheça a exposição virtual de experiências. Available from: [https://www.fiocruzbrasil.fiocruz.br/saude-prisional-conheca-a-exposicao-virtual-de-experiencias/#:~:text=A%20CESP%20%C3%A9%20vinculada%20ao,e%20outras%20Drogas%20\(Nusmad\)](https://www.fiocruzbrasil.fiocruz.br/saude-prisional-conheca-a-exposicao-virtual-de-experiencias/#:~:text=A%20CESP%20%C3%A9%20vinculada%20ao,e%20outras%20Drogas%20(Nusmad))
7. Possuelo LG, Ely KZ, Swartzbold P, Boeira E, Frighetto I, Vendrusculo VG, et al. Competição para prevenção da tuberculose na rede de saúde prisional: da criação à avaliação: memórias e aprendizados. 1st ed. Santa Cruz do Sul, RS: Ed dos Autores; 2023.
8. Encerramento do 1º COMPETI-TB: SISTEMA PRISIONAL. Universidade de Santa Cruz do Sul/UNISC Ao Vivo. 2022 May 5 [cited 2023 Feb 20]. Vídeo:1^46:49. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=PHQAW9q1HDY>.
9. Brasil. Rio Grande do Sul. Secretaria de Saúde. Centro Estadual de Vigilância em Saúde (CEVS) [homepage on the Internet]. Porto Alegre: CEVS; [cited 2023 Feb 20]. Nota Informativa Conjunta N° 01/2022 – Vigilância Epidemiológica da Tuberculose (TB) na Saúde. Available from: <https://www.cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/202205/04093246-nota-informativa-conjunta-n-01-2022-vigilancia-epidemiologica-da-tuberculose-na-saude-prisional.pdf>
10. Charalambous S, Velen K, Rueda Z, Croda J, Herce ME, Shenoi SV et al. Scaling up evidence-based approaches to tuberculosis screening in prisons. *Lancet Public Health*. 2023;8(4):e305-e310. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(23\)00002-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(23)00002-6)



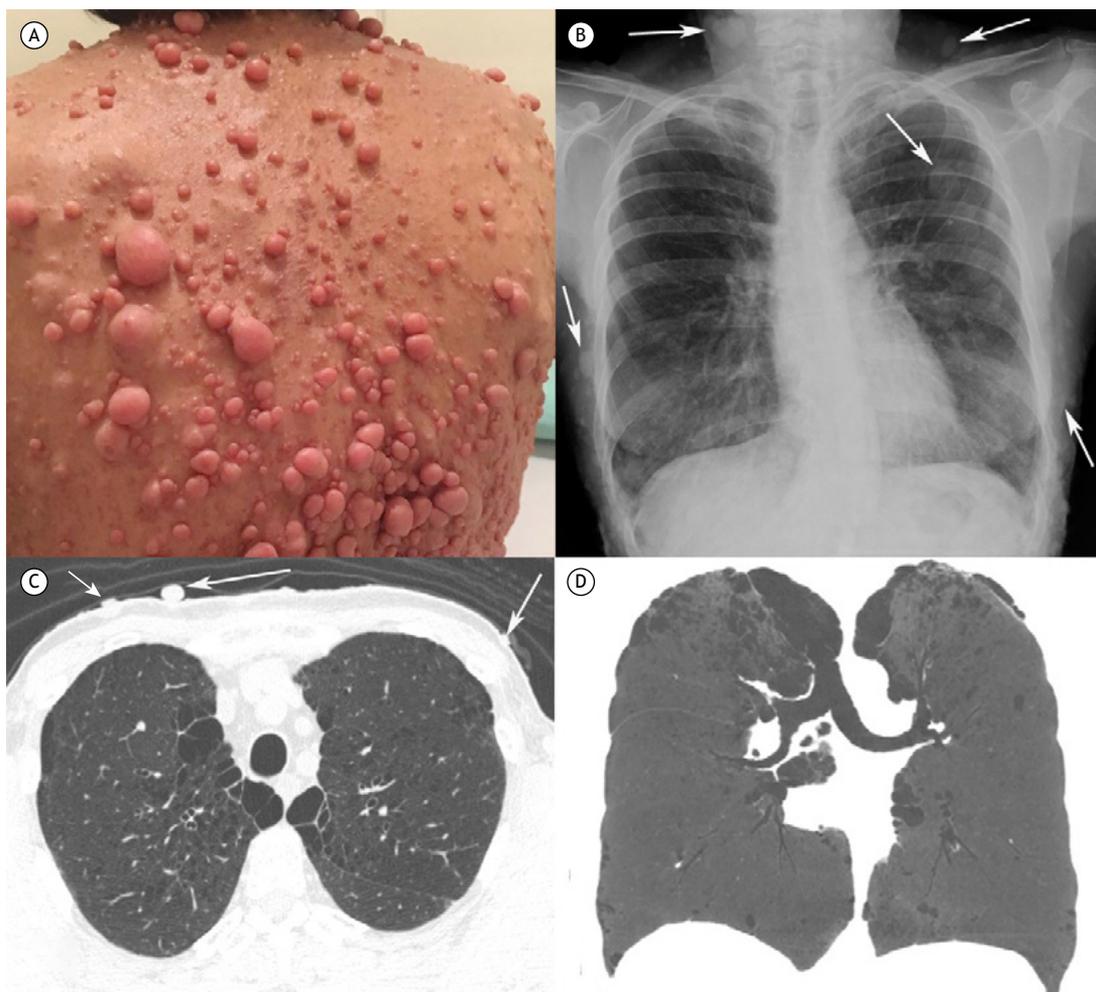
## Enfisema pulmonar associado a nódulos cutâneos

Luciana Volpon Soares Souza<sup>1</sup>, Arthur Soares Souza Jr<sup>1,2</sup>, Edson Marchiori<sup>3</sup>

Paciente do sexo feminino, 55 anos, não fumante, com diagnóstico conhecido de neurofibromatose tipo 1 (NF1) desde a adolescência, apresentava dispneia e tosse há dois meses. Na adolescência, desenvolveu neurofibromas subcutâneos e cutâneos predominantemente na parede torácica (Figura 1A). Além disso, tinha manchas café com leite na pele. O irmão da paciente também tinha NF1. Negava febre. Os achados laboratoriais, incluindo os níveis de alfa-1 antitripsina, estavam normais. Nenhum teste de função pulmonar foi realizado. A radiografia de tórax mostrou múltiplos nódulos com densidade de partes moles

na parede torácica (Figura 1B). A TC de tórax demonstrou alterações enfisematosas bilaterais com bolhas subpleurais, predominantemente nos lobos superiores, juntamente com vários nódulos cutâneos e subcutâneos (Figuras 1C e 1D). Estabeleceu-se o diagnóstico de doença pulmonar difusa associada a neurofibromatose.

A NF1 ou doença de von Recklinghausen é uma doença genética caracterizada por múltiplos tumores de tecidos ectodérmicos e mesodérmicos. A doença tem apresentação clínica variada, sendo as mais comuns os neurofibromas subcutâneos e cutâneos, as manchas café com leite na



**Figura 1.** Em A, fotografia da região dorsal do tórax mostrando múltiplos neurofibromas cutâneos. Em B, radiografia de tórax mostra múltiplos nódulos com densidade de partes moles na parede torácica (setas). Em C e D, respectivamente, imagem axial de TC de tórax (janela pulmonar) ao nível dos lobos superiores e imagem coronal com projeção de intensidade mínima mostram lesões enfisematosas predominantemente nos lobos superiores. Notar também nódulos (neurofibromas) na parede torácica (setas em C).

1. Ultra X, São José do Rio Preto (SP) Brasil.  
2. Faculdade de Medicina de Rio Preto, São José do Rio Preto (SP) Brasil.  
3. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

pele e os hamartomas de íris (nódulos de Lisch). A doença pulmonar difusa associada a NF1 consiste em um processo enfisematoso, cístico ou bolhoso com predomínio nos lobos superiores. Quantidades variadas de fibrose e opacidade em vidro fosco também estão presentes.<sup>(1-3)</sup>

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Os autores contribuíram igualmente para este trabalho.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

---

## REFERÊNCIAS

1. Zamora AC, Collard HR, Wolters PJ, Webb WR, King TE. Neurofibromatosis-associated lung disease: a case series and literature review. *Eur Respir J*. 2007;29(1):210-214. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00044006>
2. Shino MY, Rabbani S, Belperio JA, Lynch JP 3rd, Weigt SS. Neurofibromatosis-associated diffuse lung disease: case report. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(5):572-575. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325165>
3. Ueda K, Honda O, Satoh Y, Kawai M, Gyobu T, Kanazawa T, et al. Computed tomography (CT) findings in 88 neurofibromatosis 1 (NF1) patients: Prevalence rates and correlations of thoracic findings. *Eur J Radiol*. 2015;84(6):1191-1195. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.02.024>



## Algo está faltando no brônquio: síndrome de Williams-Campbell

Felipe Marques da Costa<sup>1</sup>, Augusto Kreling Medeiros<sup>2</sup>,  
Antonio Carlos Portugal Gomes<sup>2</sup>

Uma mulher de 60 anos, ex-fumante, foi admitida com história de dispneia progressiva, tosse, produção de escarro e febre havia cinco dias. A paciente apresentava história de pneumonia recorrente desde a infância. O exame físico revelou sibilos expiratórios e SpO<sub>2</sub> de 91% em ar ambiente. Realizou-se a TC de tórax (Figura 1). Com base nos achados radiológicos e na exclusão de outras causas, fez-se o diagnóstico de síndrome de Williams-Campbell (SWC). Após 10 dias de antibioticoterapia, a paciente teve alta com melhora dos sintomas.

A SWC é uma doença congênita rara caracterizada pela ausência de cartilagem nos brônquios subsegmentares, o que resulta em bronquiectasias.<sup>(1,2)</sup> A fisiopatologia da SWC envolve o colapso das vias aéreas causado pela deficiência da cartilagem, o que resulta em sintomas respiratórios crônicos como dispneia e infecções pulmonares recorrentes.<sup>(1)</sup> O diagnóstico baseia-se tipicamente em manifestações clínicas e achados

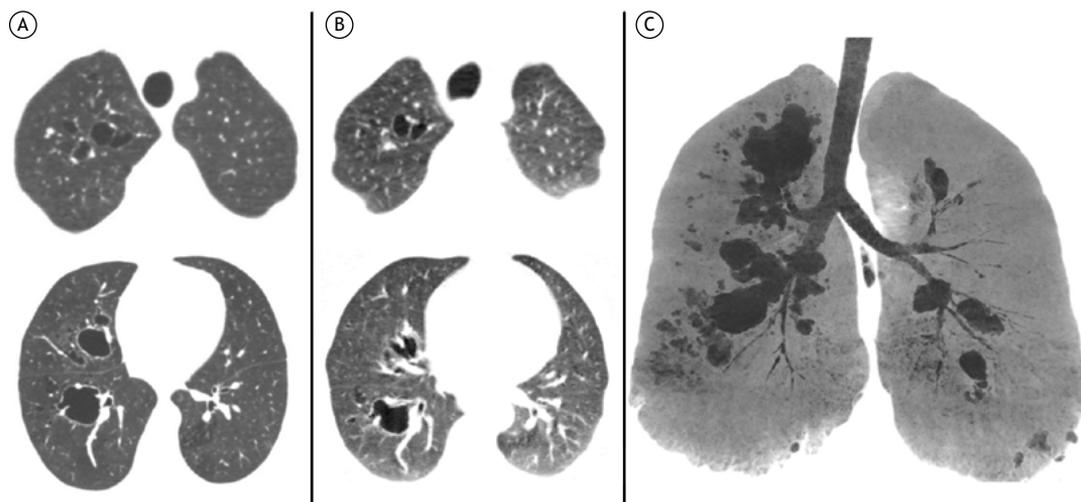
radiológicos característicos na TCAR de tórax, bem como na exclusão de outras causas de bronquiectasia.<sup>(3)</sup> Em virtude da raridade da SWC, seu manejo ainda é um desafio, e baseia-se no uso de antimicrobianos. Tratamentos como ventilação não invasiva com pressão positiva mostraram-se promissores no manejo da insuficiência respiratória, e pode-se considerar a possibilidade de transplante de pulmão em casos graves.<sup>(1,2)</sup>

### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

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

### CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.



**Figura 1.** TC axial de tórax durante a inspiração (em A) e a expiração (em B). Nota-se o colapso total ou parcial das vias aéreas durante a expiração. Em C, TC de tórax em plano coronal com projeção de intensidade mínima para melhor visualização das vias aéreas. Notam-se bronquiectasias em ambos os pulmões, afetando brônquios de quarta a sexta ordem. As vias aéreas periféricas e centrais, incluindo a traqueia, os brônquios principais e os brônquios lobares, permanecem inalteradas.

### REFERÊNCIAS

1. Noriega Aldave AP, William Saliski D. The clinical manifestations, diagnosis and management of williams-campbell syndrome. *N Am J Med Sci.* 2014;6(9):429-432. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.141620>
2. Rohilla M, Previgliano C, Geimadi A, Sangster G. Williams-Campbell syndrome: an unusual presentation in an adult patient. *BJR Case Rep.* 2020;7(1):20200052. <https://doi.org/10.1259/bjrcr.20200052>
3. George J, Jain R, Tariq SM. CT bronchoscopy in the diagnosis of Williams-Campbell syndrome. *Respirology.* 2006;11(1):117-119. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00793.x>

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



## Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão: uma causa incomum de edema pulmonar

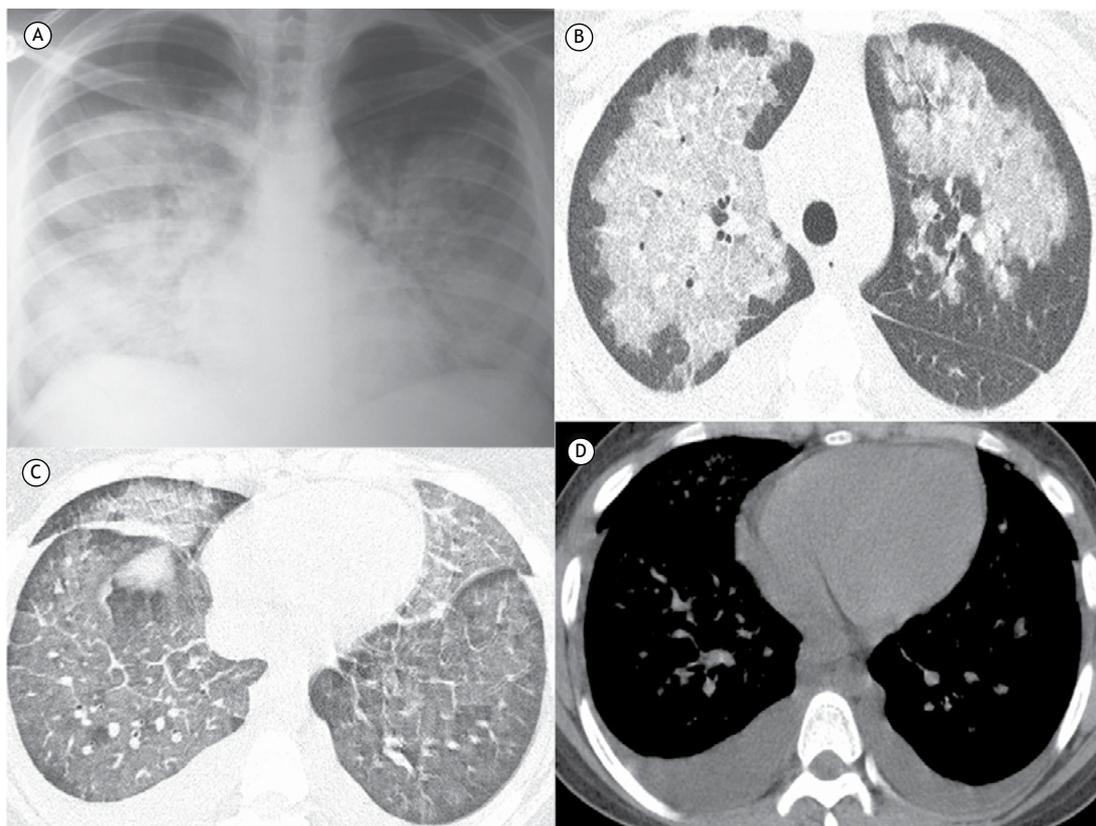
Edson Marchiori<sup>1</sup>, Bruno Hochhegger<sup>2</sup>, Gláucia Zanetti<sup>1</sup>

Uma adolescente de 14 anos com diagnóstico de esferocitose hereditária deu entrada na emergência com um quadro de fadiga intensa, episódios de tontura e palpitações. Um hemograma revelou que o nível de hemoglobina da paciente era de 7,0 g/dL e seu hematócrito era de 23%. Foi realizada transfusão de sangue, com a paciente recebendo 300 mL de concentrado de hemácias. Duas horas depois, apresentou febre, tosse, taquipneia, cianose e hipotensão. Seu nível de saturação de oxigênio em ar ambiente era de 93,9%. Ela também apresentava hipoxemia ( $pO_2 = 65,8$ ). A radiografia de tórax mostrava consolidações bilaterais (Figura 1A). A TC revelou opacidades em vidro fosco bilaterais associadas a espessamento dos septos interlobulares e derrame pleural bilateral (Figuras 1B–1D). O diagnóstico de *transfusion-related acute lung injury* (TRALI, lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão) foi sugerido. Após 12 dias de internação, apresentou boa evolução, com melhora clínica e radiológica significativa.

A TRALI é uma reação pós-transfusional grave que se manifesta como lesão pulmonar aguda ocorrendo durante ou dentro de 6 horas após a transfusão de sangue. A TC pode mostrar opacidades irregulares, que podem progredir para infiltrados intersticiais e alveolares bilaterais. Esses achados, embora inespecíficos e geralmente indistinguíveis dos de edema pulmonar hidrostático, sugerem o diagnóstico de TRALI no contexto clínico de transfusão recente de hemoderivados.<sup>(1-3)</sup> Em conclusão, o diagnóstico de síndrome de TRALI precisa ser considerado em pacientes que desenvolvem desconforto respiratório súbito após transfusão sanguínea.

### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram igualmente para a redação e revisão do manuscrito e aprovaram a versão final do manuscrito.



**Figura 1.** Em A, a radiografia de tórax mostrando consolidações bilaterais, predominantemente nas regiões centrais dos pulmões. Em B–D, TC revelando opacidades em vidro fosco bilaterais, predominantemente nas porções centrais dos pulmões, associadas a espessamento dos septos interlobulares e derrame pleural bilateral.

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

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

---

## REFERÊNCIAS

1. Carcano C, Okafor N, Martinez F, Ramirez J, Kanne J, Kirsch J. Radiographic manifestations of transfusion-related acute lung injury. *Clin Imaging*. 2013;37(6):1020-1023. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2013.06.008>
2. Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet*. 2013;382(9896):984-994. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62197-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62197-7)
3. Kolnagou A, Kontoghiorghes CN, Kontoghiorghes GJ. Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) in two Thalassaemia Patients Caused by the Same Multiparous Blood Donor. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017;9(1):e2017060. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2017.060>



**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](http://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](http://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>.

nprov.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, Hertzler 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](mailto:jpneumo@jornaldepneumologia.com.br)  
(Assistente Editorial - Luana Campos)



# Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

## ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX - AADT

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

## ASSOCIAÇÃO AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

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

## ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA - ACAPTI

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

## ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO RIO GRANDE DO NORTE

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

## ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

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

## ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

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

## ASSOCIAÇÃO PARANAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (APPT)

Presidente: Leda Maria Rabelo  
Secretário: Orjana Araújo de Freitas  
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10º andar Batel 80240-000 - Curitiba – PR  
CEP: (41) 3342-8889  
Telefone: contato@pneumopr.org.br  
E-mail: www.pneumopr.org.br

## ASSOCIAÇÃO PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Adriana Velozo Gonçalves  
Secretária: Danielle Cristina Silva Clímaco  
Endereço: Rua João Eugênio de Lima, 235 - Boa Viagem 51030-360 - Recife – PE  
CEP: (81) 988817435  
Telefone: pneumopernambuco@gmail.com  
E-mail: adrianavelozo@hotmail.com

## ASSOCIAÇÃO PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

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

## SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Nathali Mireise Costa Ferreira  
Secretária: Milena Zamian Danilow  
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6 70.200-003 - Brasília – DF  
CEP: (61) 3245-8001  
Telefone: sbdt@ambr.org.br

## SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

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

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

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

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO - SPES

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

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO - SPMT

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

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

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

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

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

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

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

## SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Karla Cristina de Moraes Arantes Curado  
Secretária: Roseliane de Souza Araújo  
Endereço: Galeria Pátio 22, Rua 22 nº 69, Sala 17, Setor Oeste 74.120-130 - Goiânia – GO  
CEP: (62) 3251-1202 / (62) 3214-1010  
Telefone: spt2007@gmail.com | karlacurado1@hotmail.com

## SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

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

## SOCIEDADE PARAIBANA DE TISIOLOGIA E PNEUMOLOGIA

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

## SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

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

## SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

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



## 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<sup>1,2</sup>**, **Registro COMPERA<sup>3,4</sup>**, **REVEAL 2.0** e **REVEAL Lite 2**

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

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



O aplicativo Risco na HP foi desenvolvido com base em publicações científicas<sup>1-6</sup> 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 of 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<sup>®</sup>**  
pirfenidona

# Chegou: EGURINEL<sup>®</sup> (pirfenidona)

## O primeiro similar de pirfenidona do Brasil!

**Egurinel<sup>®</sup> (pirfenidona) é bioequivalente ao medicamento referência!<sup>1</sup>**

**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<sup>®</sup>** (pirfenidona) é apresentado em embalagem contendo 270 cápsulas. **Indicações:** EGURINEL<sup>®</sup> (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 (601 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<sup>®</sup> para pacientes com FPI é de três cápsulas de 267 mg três vezes por dia com alimentos até um total de 2403 mg/dia. **Contra-indicações:** EGURINEL<sup>®</sup> (pirfenidona) está contra-indicado 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 fluvoxamina e EGURINEL<sup>®</sup> está contra-indicado. **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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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 gastroesofágico e dor abdominal foram mais frequentemente relatados pelos pacientes nos grupos de tratamento com pirfenidona do que daqueles que receberam o placebo. **Interações:** EGURINEL<sup>®</sup> é contra-indicado para pacientes em uso concomitante de fluvoxamina. A coadministração de EGURINEL<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> deve ser reduzida para 1602 mg por dia (duas cápsulas, três vezes por dia). EGURINEL<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. O uso concomitante de indutores potentes de CYP1A2, incluindo o fumo, deve ser evitado durante a terapia com EGURINEL<sup>®</sup>. **Reações Adversas:** as reações adversas mais comuns, obtidas dos estudos pivôtais, foram: náuseas (36%), erupção cutânea (30,3%), tosse (27,6%), infecção do trato respiratório superior (26,8%) e diarreia (25,8%). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Reg. MS - 12214,0114. 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.** **Contra-indicação:** EGURINEL<sup>®</sup> (pirfenidona) está contra-indicado 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 fluvoxamina e EGURINEL<sup>®</sup> está contra-indicado. **Interação:** EGURINEL<sup>®</sup> é contra-indicado para pacientes em uso concomitante de fluvoxamina. A coadministração de EGURINEL<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> deve ser reduzida para 1602 mg por dia (duas cápsulas, três vezes por dia). EGURINEL<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. O uso concomitante de indutores potentes de CYP1A2, incluindo o fumo, deve ser evitado durante a terapia com EGURINEL<sup>®</sup>.

Egurinel<sup>®</sup> 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

Zodiac - Produtos Farmacêuticos