



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

**Volume 46, Número 4**  
julho | agosto  
2020

## DESTAQUE

**Recomendações para o diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica**

**Custo-efetividade de inibidores de tirosino-quinase do EGFR para o câncer de pulmão não pequenas células**

**Tratamento da *Pseudomonas aeruginosa* na fibrose cística**

# omnaris<sup>®</sup> 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 Omnisaris, Data de acesso das informações: 2019.

OMNARIS<sup>®</sup> (ciclesonida) 1.1618.0265 INDICAÇÕES: Omnisaris<sup>®</sup> é indicado para o tratamento de sintomas de rinite alérgica intermitente ou persistente, incluindo congestão nasal, coriza, prurido e espirros. CONTRAINDICAÇÕES: Omnisaris<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer dos seus componentes. Omnisaris<sup>®</sup> 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 Omnisaris<sup>®</sup>, 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 Omnisaris<sup>®</sup>. Portanto, pacientes em tratamento com Omnisaris<sup>®</sup> 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 Omnisaris<sup>®</sup> maiores que as recomendadas devem ser evitadas. Quando usados em doses excessivas, efeitos corticoides sistêmicos podem ocorrer, como hipercorticismo e supressão adrenal, retardar o crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral dos ossos, catarata e glaucoma. Se tais alterações ocorrerem, a dose de Omnisaris<sup>®</sup> 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 não precisarão de tratamento com corticosteroides durante a gestação. Categoria C de Risco na Gravidez – não existem estudos clínicos bem controlados em gestantes. Tal como acontece com outros corticosteroides, a ciclesonida deve ser administrada durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para a mãe, o feto ou o bebê. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não se sabe se a ciclesonida é excretada no leite humano. Entretanto, outros corticosteroides são excretados no leite humano. Deve-se tomar cuidado se Omnisaris<sup>®</sup> for administrado a lactantes. Omnisaris<sup>®</sup> 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 Omnisaris<sup>®</sup> 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 Omnisaris<sup>®</sup> 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. Omnisaris<sup>®</sup> 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 Omnisaris<sup>®</sup> são dor de cabeça, sangramento no nariz e infecções das vias aéreas superiores. Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): Respiratórias – sangramento do nariz (8,4%), irritação da mucosa do nariz (4,3%); Sistema nervoso – dor de cabeça (1,6%). Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): Gastrointestinais – boca seca (0,2%), dispepsia (0,2%); Infecções – candidíase (0,2%), rinite (0,2%); Respiratórias – ressecamento nasal (0,4%), dor na garganta (0,4%), secreção nasal (0,3%), irritação na garganta (0,2%); Outras – transtorno do paladar (0,2%), aumento do número de leucócitos (0,3%). Reações com frequência não conhecida (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): Perfuração do septo nasal. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

**Contraindicações:** Omnisaris<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer dos seus componentes. Omnisaris<sup>®</sup> 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. 46, n. 4, julho/agosto 2020**

#### EDITOR CHEFE

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

#### VICE-EDITOR

**Rogério Souza** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

#### EDITORES ASSOCIADOS

**Alfredo Nicodemos da Cruz Santana** - HRAN da Faculdade de Medicina da ESCS - Brasília - DF | **Área:** Doenças pulmonares intersticiais

**Bruno do Valle Pinheiro** - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora - MG | **Área:** Terapia intensiva/Ventilação mecânica

**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

**Dirceu Solé** - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Pneumopatia

**Edson Marchiori** - Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ | **Área:** Imagem

**Fabiano Di Marco** - University of Milan - Italy | **Área:** Asma / DPOC

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

**Suzana Erico Tanni** - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", Botucatu - SP | **Área:** DPOC/Fisiologia respiratória

**Giovanni Battista Migliori** - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate - Italy | **Área:** Tuberculose

**Klaus Irion** - School of Biological Sciences, The University of Manchester - United Kingdom | **Área:** Imagem

**Ricardo Basso Gazzana** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Circulação pulmonar

**Márcia Margaret Menezes Pizzichini** - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC | **Área:** Asma

**Otávio Tavares Ranzani** - Barcelona Global Health Institute - ISGlobal, Barcelona - Espanha | **Área:** Epidemiologia/Tuberculose /Outras infecções respiratórias

**Pedro Rodrigues Genta** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Sono

**Ricardo Mingarini Terra** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Cirurgia torácica e broncoscopia

**Simone Dal Corso** - Universidade Nove de Julho, São Paulo - SP | **Área:** Fisioterapia respiratória/Exercício

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

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

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

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

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

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

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

**Carmen 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 Bisceglí Jatene** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Noé Zamel** - University of Toronto, Toronto, ON - 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 Gossetink** - 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/jbneu](http://www.scielo.br/jbneu)



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/ 0800 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 1806-3713, 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 2019-2020):

**Presidente:** Dr. José Miguel Chatkin - RS

**Presidente Eleita (biênio 2021/2022):** Dra. Irma de Godoy - SP

**Secretário Geral:** Dra. Raquel Melo Nunes de Carvalho - DF

**Diretor de Defesa Profissional:** Dr. Flávio Mendonça Andrade da Silva - MG

**Diretor Financeiro:** Dr. Luiz Paulo Pinheiro Loivos - RJ

**Diretor de Assuntos Científicos:** Dr. José Antônio Baddini Martinez - SP

**Diretor de Ensino e Exercício Profissional:** Dr. Alberto Cukier - SP

**Diretora de Comunicação:** Dra. Tatiana Galvão - BA

**Presidente do Congresso SBPT 2020:** Dr. Mário Terra Filho - SP

**Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia:** Dr. Bruno Guedes Baldi - SP

### CONSELHO FISCAL (Biênio 2019-2020)

**Efetivos:** Dr. Ronaldo Rangel Travassos Júnior, Dr. David Vogel Koza, Dr. Jamocyr Moura Marinho

**Membros Suplentes:** Dr. Márcio Andrade Martins, Dr. Fernando Antônio Mendonça Guimarães, Dr. Thúlio Marques Cunha

### COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

**Departamento Cirurgia Torácica:** Sérgio Tadeu Lima Fortunato Pereira

**Departamento de Distúrbios Respiratórios do Sono:** Sônia Maria G. P. Togeiro Moura

**Departamento Endoscopia Respiratória:** Guilherme Sôstenes Costa Montal

**Departamento Função Pulmonar:** Maria Raquel Soares

**Departamento imagem:** Bruno Hochhegger

**Departamento Patologia pulmonar:** Vera Luiza Capelozzi

**Departamento Pneumopediatria:** Diego Djones Brandenburg

### COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

**Comissão DPOC:** Paulo José Zimmermann Teixeira

**Comissão Asma Brônquica:** Maria Alenita de Oliveira

**Comissão Câncer de Pulmão:** Gustavo Faibischew Prado

**Comissão Circulação Pulmonar:** Caio Júlio Cesar dos Santos Fernandes

**Comissão de Doenças Respiratórias Ambientais e Ocupacionais:** Carlos Nunes Tietboehl-Filho

**Comissão de Epidemiologia e Pesquisa:** Juliana Carvalho Ferreira

**Comissão de Fisioterapia:** Flávio Maciel Dias de Andrade

**Comissão Doença Pulmonar Avançada:** Licia Zanol Lorencini Stanza-ni

**Comissão Doenças intersticiais:** Ronaldo Adib Kairalla

**Comissão Fibrose Cística:** Rodrigo Abensur Athanazio

**Comissão Infecções Respiratórias:** Rosemeri Maurici da Silva

**Comissão Pleura:** Roberta Karla Barbosa de Sales

**Comissão Tabagismo:** Luiz Fernando Ferreira Pereira

**Comissão Terapia Intensiva:** Eduardo Leite Vieira Costa

**Comissão Tuberculose:** Denise Rossato Silva

### SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA

**Endereço:** SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 - Brasília - DF, Brasil. Telefone (55) (61) 3245-1030/ 0800 616218.

**Analista Editorial:** Luana Maria Bernardes Campos.

**E-mail:** [jbp@jbp.org.br](mailto:jbp@jbp.org.br) | [jbp@sbpt.org.br](mailto:jbp@sbpt.org.br)

**Tiragem:** 4000 exemplares | **Tamanho:** 18 × 26,5 cm

**Distribuição:** Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas  
Impresso em papel livre de ácidos

# Expediente

#### APOIO:



Ministério da  
Educação

Ministério da  
Ciência, Tecnologia  
e Inovação





Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 46, n. 4, julho/agosto 2020

## EDITORIAL

**Jornal Brasileiro de Pneumologia e sua progressão nas principais bases de dados internacionais**

Bruno Guedes Baldi, Rogério Souza

**Trombose e anticoagulação na COVID-19**

Roberta Pulcheri Ramos, Jaquelina Sonoe Ota-Arakaki

**Pandemia por COVID-19 e ventilação mecânica: enfrentando o presente, desenhando o futuro**

Marcelo Alcantara Holanda, Bruno Valle Pinheiro

**Telemedicina, segurança jurídica e COVID-19: onde estamos?**

Marcos Vinicius Fernandes Garcia, Marco Aurélio Fernandes Garcia

**Cenários desafiadores no tratamento do câncer de pulmão**

Ana Caroline Zimmer Gelatti, Vinicius Lorandi

**Aplicação de manobras e estratégias na fisioterapia respiratória: tempo de retomarmos as evidências**

Marcella Musumeci Fagundes de Almeida, Renata de Jesus Teodoro, Luciana Dias Chiavegato

## EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

**Opacidades tubulares ramificadas**

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

## EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISILOGIA RESPIRATÓRIA

**Armadilhas na interpretação de testes de função pulmonar nas doenças neuromusculares**

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

## EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

**Série de casos: delineamento de estudo essencial para a construção de conhecimento e a proposição de hipóteses para doenças raras e novas**

Carlos Arturo Torres-Duque, Cecilia Maria Patino, Juliana Carvalho Ferreira

## ARTIGO ORIGINAL

**Tradução e adaptação transcultural para a língua portuguesa usada no Brasil de Richards-Campbell Sleep Questionnaire e Sleep in the Intensive Care Unit Questionnaire**

Samia Khalil Biazim, Daniela Almeida Souza, Hipólito Carraro Junior, Kathy Richards, Silvia Valderramas

**Implementação de protocolo para profilaxia de tromboembolismo venoso: um estudo antes e depois em pacientes clínicos e cirúrgicos\***

Lisiane Freitas Leal, Maicon Falavigna, Marcelo Basso Gazzana, Juçara Gasparetto Maccari, Flávia Ghizzoni, Danielle Alves, Bruce Bartholow Duncan, Rodrigo Antonini Ribeiro

**Complicações precoces em broncoscopia flexível em um hospital universitário**

Marcia Jacomelli, Stephania Silva Margotto, Sergio Eduardo Demarzo, Paulo Rogério Scordamaglio, Paulo Francisco Guerreiro Cardoso, Addy Lidvina Mejia Palomino, Viviane Rossi Figueiredo

**Diferentes modelos para avaliar a relação custo-efetividade de inibidores de tirosina quinase do EGFR no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células metastático no contexto do Sistema Único de Saúde**

Pedro Aguiar Jr, Felipe Roitberg, Gilberto Lopes Jr, Auro del Giglio

**Versão Brasileira do teste da Função Física em Unidades de Terapia Intensiva e do De Morton Mobility Index: tradução e adaptação transcultural e propriedades clinimétricas**

Vinicius Zacarias Maldaner da Silva, Amanda Sanches Lima, Hilana Nadiele, Ruy Pires-Neto, Linda Denehy, Selina M. Parry

Sumário



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 46, n. 4, julho/agosto 2020

**Papel do binômio anorexia e perda de peso em pacientes com câncer de pulmão em estágio IV**

Juliana Pereira Franceschini, Sergio Jamnik, Ilka Lopes Santoro

**Efetividade de um protocolo de tratamento de erradicação em fases de *Pseudomonas aeruginosa* em crianças com fibrose cística no Brasil**

Barbara Riquena, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho, Cleyde Myriam Aversa Nakaie, Marina Buarque de Almeida, Joaquim Carlos Rodrigues, Fabíola Villac Adde

**Práticas de desmame da ventilação mecânica nas UTIs pediátricas e neonatais brasileiras: *Weaning Survey-Brazil***

Suzi Laine Longo dos Santos Bacci, Cíntia Johnston, Wallisen Tadashi Hattori, Janser Moura Pereira, Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo

**Comparação dos efeitos das técnicas *breath stacking* e *air stacking* sobre a mecânica respiratória e o padrão ventilatório em pacientes traqueostomizados: ensaio clínico cruzado randomizado**

Luciano Matos Chicayban, Alice Campos Hemétrio, Liz Tavares Rangel Azevedo

**COMUNICAÇÃO BREVE**

**Ressecção sublobar no tratamento de pacientes idosos com câncer de pulmão não pequenas células em estágio inicial**

Margarida Afonso, Carlos Branco, Tiago Manuel Alfaro

**ARTIGO DE ESPECIAL**

**Recomendações para o diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**

Caio Julio Cesar dos Santos Fernandes, Jaquelina Sonoe Ota-Arakaki, Frederico Thadeu Assis Figueiredo Campos, Ricardo de Amorim Correa, Marcelo Basso Gazzana, Carlos Vianna Poyares Jardim, Fábio Biscegli Jatene, Jose Leonidas Alves Junior, Roberta Pulcheri Ramos, Daniela Tannus, Carlos Teles, Mario Terra Filho, Daniel Waetge, Rogerio Souza

**CARTAS AO EDITOR**

**Qual é a ligação entre o lixo doméstico e o controle do tabaco? O caso do Brasil**

André Salem Szklo, Maria Raquel Fernandes Silva, Bianca Ramalho Quintaes, Alessandra Trindade Machado

**Evolução espaçotemporal da letalidade por COVID-19 no Brasil, 2020**

Carlos Dornels Freire de Souza, João Paulo Silva de Paiva, Thiago Cavalcanti Leal, Leonardo Feitosa da Silva, Lucas Gomes Santos

**Prevalência de asma autorreferida em adultos na Amazônia brasileira: estudo transversal de base populacional**

Gustavo Magno Baldin Tiguman, Raquel Rodrigues Ferreira Rocha de Alencar, Anderson da Paz Penha, Tais Freire Galvao, Marcus Tolentino Silva

**Devemos abordar todos os pacientes com COVID-19 da mesma forma?**

Caio Julio Cesar dos Santos Fernandes

**Endometriose pulmonar: um caso incomum de hemoptise**

Gláucia Zanetti, Bruno Hochhegger, Edson Marchiori

**Resumo dos anais de uma reunião sobre o tratamento da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em populações-alvo no Brasil**

Valeria Rolla, Anete Trajman, Masae Kawamura, Solange Cavalcante, Elizabeth Soares, Filipe de Barros Perini, Anna Cristina Calçada Carvalho, Julio Croda, Jose Roberto Lapa e Silva; LTBI Brazilian discussion group

**IMAGENS EM PNEUMOLOGIA**

**Pneumonia por COVID-19: um fator de risco para tromboembolismo pulmonar?**

Dany Jasinowodolinski, Mariana Marins Filisbino, Bruno Guedes Baldi

**EDITAL DE SELEÇÃO**

Sumário



# Jornal Brasileiro de Pneumologia e sua progressão nas principais bases de dados internacionais

Bruno Guedes Baldi<sup>1,2</sup>, Rogério Souza<sup>1,3</sup>

O Jornal Brasileiro de Pneumologia (JBP) vem exercendo, nos últimos anos, relevante papel em difundir o conhecimento produzido na área da medicina respiratória no Brasil e em outros países, consolidando-se nas principais bases de dados internacionais. A divulgação recente dos indicadores do JBP nas duas principais agências de indexação internacional — *Scimago Journal & Country Rank* (SJR) e *Journal Citation Reports* (JCR) *Web of Knowledge*, *Clarivate Analytics* — reforça essa afirmação e é motivo de orgulho para nossa comunidade científica, uma vez que foram os maiores níveis já atingidos pelo Jornal.<sup>(1,2)</sup>

Desde 2012, quando foi divulgado o primeiro fator de impacto do JBP na base *Institute for Scientific Information Web of Knowledge*, evidencia-se seu crescimento como um periódico de inserção internacional, com maior participação de autores de outros países em artigos relevantes e aumento progressivo de citações de seus manuscritos em jornais de outros países.<sup>(3,4)</sup>

No ranking de 2020 divulgado pela SJR, que é mais amplo, uma vez que representa cerca de 250 países e com o maior número de periódicos incluídos, o índice de citações/documento de dois anos do JBP foi de 1,805, um aumento de 26,7% em relação ao ano anterior. No SJR, o JBP subiu da 91ª posição para a 83ª entre os 147 periódicos da área de medicina respiratória e do 66º posto para o 46º entre as 404 revistas brasileiras. Ressalta-se ainda um aumento de 20% para 24% de colaboração internacional nos artigos.<sup>(4)</sup> Na base de dados da JCR, o fator de impacto do JBP divulgado em 2020 subiu para 1,870, correspondendo a um aumento de 36,4% em comparação ao do ano passado. Com essa evolução, o JBP subiu do 57º para o 50º posto entre os 64 periódicos da área da medicina respiratória e do 28º para o 13º lugar entre as 129 revistas brasileiras nessa base de dados. A partir da liberação dos indicadores em questão, vislumbra-se a elevação do JBP para a categoria B1 em Medicina I na classificação Qualis da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.<sup>(2)</sup>

As áreas com maior número de citações determinantes dos indicadores divulgados nesse período incluem tuberculose, neoplasia de pulmão e distúrbios do sono, resultantes de artigos genuinamente nacionais e também de colaborações internacionais.<sup>(5-7)</sup> Outro

aspecto pertinente a se destacar é que 43% dos artigos publicados em 2017 e 2018 tiveram citações em 2019 na base do JCR. Adicionalmente, conforme objetivos propostos no início da atual gestão, tem se procurado estender a produção de diretrizes e recomendações para as principais doenças respiratórias, ampliar o número de editoriais com autores de outros países e aumentar o número de artigos com maior impacto na prática clínica, que seguramente contribuem para uma maior visibilidade do Jornal em âmbito nacional e internacional.<sup>(3)</sup>

Obviamente que o fator de impacto é apenas um dos pontos relevantes no julgamento do desempenho e na repercussão internacional de um periódico. Outros princípios que devem ser valorizados e que não são contemplados na análise isolada do fator de impacto, mas que são relevantes para o JBP, envolvem a composição do corpo editorial e de revisores, enfatizando-se o acréscimo de participantes de outros países, a taxa de rejeição dos artigos (atualmente em torno de 65%), a transparência nos processos editoriais e a qualidade das revisões. Adicionalmente, o número de acessos aos artigos nos sites dos periódicos e suas citações em redes sociais são outros aspectos que devem ser salientados.

Por fim, vale destacar o suporte voluntário dos editores associados e dos revisores na avaliação e refinamento dos artigos submetidos, sendo esses, portanto, peças imprescindíveis para o sucesso atingido nos últimos anos. Existem ainda outros aspectos que fazem parte do desafio para a continuidade do crescimento do JBP, como, por exemplo, acelerar o tempo de revisão e a publicação on-line dos artigos, a expansão do corpo de revisores, a submissão de artigos diretamente em inglês e a divulgação de estudos e opiniões respeitadas e bem estruturados. O preparo para cada um desses passos é a contribuição do JBP para o aperfeiçoamento da pesquisa brasileira em medicina respiratória.<sup>(8,9)</sup>

Esperamos continuar aprimorando a produção de artigos e pontos de vista de qualidade e relevantes para a abordagem diária da Pneumologia e das áreas afins e, conseqüentemente, propiciar a elevação gradual dos indicadores do nosso Jornal nas principais bases de dados internacionais.

## REFERÊNCIAS

1. Scimago Journal & Country Rank [homepage on the Internet]. Scimago Lab; c2017-2020 [cited 2020 26 Jun]. Available from <http://www.scimagojr.com>
2. Journal Citation Reports [homepage on the Internet]. Clarivate Analytics; c2020 [cited 2020 Jun 26]. 2019 Journal Impact Factor. Available from: <https://clarivate.com/webofsciencegroup/solutions/journal-citation-reports/>

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – HCFMUSP – São Paulo (SP), Brasil.  
2. Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia – JBP – Brasília (DF) Brasil  
3. Vice-Editor do Jornal Brasileiro de Pneumologia – JBP – Brasília (DF) Brasil

3. Baldi BG, Chatkin JM. Jornal Brasileiro de Pneumologia and Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia: perspectives for the next four years. *J Bras Pneumol.* 2019;45(1):e20190028. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190028>
4. Carvalho CR, Baldi BG, Jardim CV, Caruso P. Publication of the impact factor of the Brazilian Journal of Pulmonology: a milestone on a long and arduous journey. *J Bras Pneumol.* 2012;38(4):417-418. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000400001>
5. Migliori GB, Centis R, D'Ambrosio L, Silva DR, Rendon A. International collaboration among medical societies is an effective way to boost Latin American production of articles on tuberculosis. *J Bras Pneumol.* 2019;45(2):e20180420. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180420>
6. Araujo LH, Baldotto C, Castro G Jr, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2018;44(1):55-64. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000135>
7. Silva RPD, Martinez D, Bueno KSDS, Uribe-Ramos JM. Effects of exercise on sleep symptoms in patients with severe obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol.* 2019;45(3):e20180085. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180085>
8. Souza R. The importance of strong fundamentals in scientific methodology. *J Bras Pneumol.* 2018;44(5):350-351. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562018000500005>
9. Souza R. JBP and bibliometric indices. *J Bras Pneumol.* 2017;43(4):247-248. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000400002>





## Trombose e anticoagulação na COVID-19

Roberta Pulcheri Ramos<sup>1</sup>, Jaquelina Sonoe Ota-Arakaki<sup>1</sup>

A doença causada por coronavírus 2019 (COVID-19) foi recentemente descrita e se manifesta de forma grave em 15% dos pacientes.<sup>(1)</sup> Como os pulmões são os órgãos mais frequentemente acometidos, pode ocorrer deterioração clínica com evolução para insuficiência respiratória hipoxêmica e síndrome do desconforto ventilatório agudo (SDRA) em poucos dias. Diante de uma pandemia com importantes implicações prognósticas, é justificável a investigação de novos tratamentos para seu controle.

Em relação ao tratamento medicamentoso, dados de estudos com fármacos, incluindo corticoterapia sistêmica, foram recentemente divulgados. É importante destacar que as condutas utilizadas em SDRA também devem ser priorizadas no tratamento de suporte de pacientes sob cuidados de terapia intensiva, como estratégias protetoras de ventilação mecânica, bloqueio neuromuscular, uso da posição prona e administração conservadora de fluidos. Entretanto, apesar das semelhanças anatomopatológicas com SDRA, a maioria dos pacientes com COVID-19 apresenta mecânica ventilatória levemente comprometida e reduzido potencial de recrutamento, a despeito de significativa hipoxemia.<sup>(2,3)</sup> A discrepância entre alterações de trocas gasosas, achados radiológicos e de mecânica pulmonar pode indicar um componente vascular da doença, endossado por alta fração de shunt<sup>(4)</sup> e trombos na microcirculação identificados por estudos de necropsia.<sup>(5)</sup>

Nesse contexto, um estado de hipercoagulabilidade e alterações hematológicas têm sido descritos em até um terço dos pacientes, sendo a elevação dos níveis de dímero D um importante marcador de desfechos desfavoráveis.<sup>(6)</sup> Diante disso, algumas séries retrospectivas investigaram a frequência de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes com COVID-19, identificando sua presença em até 40% dos pacientes.<sup>(7)</sup> Se realizada uma busca ativa de TEV por meio de ultrassonografia de membros inferiores, essa taxa pode chegar a quase 70% dos pacientes em UTIs.<sup>(8)</sup>

Destacamos que o dímero D é um produto de degradação da fibrina que pode estar elevado devido à ativação simultânea da fibrinólise durante a formação dos trombos. Não é um exame específico e pode estar aumentado em outras situações, como câncer, período pós-operatório, infecções ou gravidez. Como descrito acima, a elevação desse marcador é comum na COVID-19, o que dificulta a sua utilização na investigação de TEV. Desse modo, em pacientes com COVID-19 e elevada probabilidade pré-teste de eventos trombóticos, especialmente naqueles com hipoxemia desproporcional, os níveis de dímero D não devem contribuir para a decisão clínica de prosseguir a investigação, visto que esse exame é mais importante para excluir a doença em populações com

baixa prevalência de TEV (< 10%). Da mesma maneira, por apresentar baixa especificidade em populações com elevada prevalência (> 50%), ele não deve influenciar o diagnóstico nessa situação.

Assim, mesmo diante das evidências de um claro aumento de risco de TEV na COVID-19, a decisão de anticoagulação plena para todos os pacientes é questionável e não recomendada até a presente data pelas sociedades internacionais.<sup>(9)</sup> Nos casos suspeitos de TEV, sugere-se que a anticoagulação empírica seja cuidadosamente avaliada, especialmente ponderando-se o risco-benefício de acordo com a probabilidade clínica, buscando-se o diagnóstico assim que possível para minimizar os riscos de sangramento. Mais importante, a dosagem de dímero D é pouco útil na determinação diagnóstica quando analisada isoladamente, especialmente nessa população de alto risco, na qual o valor preditivo positivo do teste é baixo. Isso é ainda mais relevante naqueles sob cuidados de terapia intensiva com elevada resposta inflamatória. Entretanto, em pacientes com maior probabilidade clínica (por exemplo, com piora de hipoxemia a despeito de melhora radiológica e infecciosa), a avaliação quantitativa do teste pode ter utilidade. É possível que futuros estudos identifiquem pontos de corte mais elevados que aumentariam a especificidade do exame nessa doença. É importante reforçar a associação entre aumento dos níveis de dímero D e inflamação sistêmica, como demonstrada pela relação entre níveis elevados de proteína C reativa sérica e de dímero D, mesmo em pacientes com COVID-19.<sup>(10)</sup>

Se há controvérsia para o tratamento empírico de eventos macrovasculares, as evidências são ainda mais limitadas em relação à microtrombose. Um estado pró-coagulante é amplamente descrito em pacientes com sepse e SDRA, assim como em outras pneumonias virais, como influenza. De fato, lesões vasculares na SDRA já foram identificadas, não apenas em material de necropsias, mas também na propedêutica de pacientes sob suporte intensivo por meio de angiografia pulmonar. É importante destacar que o diagnóstico de coagulação intravascular disseminada não está necessariamente presente em pacientes com microtrombose, e não há evidências para anticoagulação plena nessa situação clínica.

Apesar de alguns pesquisadores recomendarem doses intermediárias de profilaxia, essa conduta não se mostrou benéfica na redução de mortalidade em pacientes não oncológicos. Conforme esperado, há menor incidência de TEV com essa medida; entretanto, não se isenta de haver maior chance de eventos adversos hemorrágicos.<sup>(11)</sup> Em pacientes com COVID-19, isso pode ser agravado pela presença de outros fatores de risco para sangramento,

1. Grupo de Circulação Pulmonar, Disciplina de Pneumologia – Unifesp – São Paulo (SP) Brasil.

como disfunção renal e lesões vasculares cerebrais até mesmo em pacientes jovens.<sup>(12)</sup>

Até a presente data, a melhor conduta em pacientes com COVID-19 é reforçar as medidas indicadas para doenças com elevado risco trombótico: realizar trombotoprofilaxia habitual em todos os pacientes hospitalizados e aumentar a vigilância e a suspeita clínica, especialmente naqueles com alterações de trocas gasosas desproporcionais à inflamação sistêmica e aos achados radiológicos. Enquanto aguardamos os resultados dos ensaios clínicos de doses aumentadas de anticoagulantes nessa doença, recomendamos maior vigilância e rastreamento na

presença de fatores de risco adicionais, como no uso de ventilação mecânica.

Espera-se que os resultados de estudos referentes à anticoagulação na COVID-19 sejam publicados em breve; isso não significa nos paralisarmos enquanto boas evidências para nos guiar ainda não estejam disponíveis. O adequado julgamento clínico personalizado suplanta as "receitas de bolo" e auxiliam na garantia de que o paciente receba cuidados de alta qualidade. Entretanto, as decisões clínicas devem ser baseadas nas melhores evidências disponíveis para doenças semelhantes e não apenas em qualquer evidência, considerando-se não apenas os benefícios, mas os riscos que a conduta pode ocasionar.

## REFERÊNCIAS

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
2. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1099-1102. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
3. Pan C, Chen L, Lu C, Zhang W, Xia JA, Sklar MC, et al. Lung Recruitability in COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Center Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1294-1297. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0527LE>
4. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not?. *Crit Care*. 2020;24(1):154. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02880-z>
5. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, da Silva LFF, de Oliveira EP, Saldiva PHN, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1517-1519. <https://doi.org/10.1111/jth.14844>
6. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal [published correction appears in *BMJ*. 2020 Jun 3;369:m2204]. *BMJ*. 2020;369:m1328. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20041020>
7. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
8. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *J Thromb Haemost*. 2020;10.1111/jth.14869. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>
9. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With COVID-19: CHEST Guideline and Expert Panel Report [published online ahead of print, 2020 Jun 2]. *Chest*. 2020;S0012-3692(20)31625-1. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>
10. Yu B, Li X, Chen J, Ouyang M, Zhang H, Zhao X, et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis [published online ahead of print, 2020 Jun 10]. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;1-10. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02171-y>
11. Eck RJ, Bult W, Wetterslev J, Gans ROB, Meijer K, Keus F, et al. Intermediate Dose Low-Molecular-Weight Heparin for Thrombosis Prophylaxis: Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(8):810-824. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696965>
12. Kremer S, Lersy F, de Sèze J, Ferré JC, Maamar A, Carsin-Nicol B, et al. Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study [published online ahead of print, 2020 Jun 16]. *Radiology*. 2020;202222. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202222>



## Pandemia por COVID-19 e ventilação mecânica: enfrentando o presente, desenhando o futuro

Marcelo Alcantara Holanda<sup>1,2</sup> , Bruno Valle Pinheiro<sup>3,4</sup> 

A ventilação mecânica (VM) é fundamental na manutenção da vida em condições graves de insuficiência respiratória. Suas origens remontam ao século XVI, com a descrição da técnica por Vesalius, no livro *“De Humani Corporis Fabrica”*. Ventiladores de pressão negativa foram desenvolvidos no final do século XIX, enquanto a VM invasiva, tal como a conhecemos, surgiu em resposta à pandemia de poliomielite em 1952 na Dinamarca. Naquela ocasião, o anestesista Bjorn Ibsen utilizou traqueostomia e ventilação com pressão positiva de forma manual em pacientes com formas graves da doença com paralisia muscular respiratória, reduzindo a letalidade dessa condição de 97% para 40%.<sup>(1,2)</sup> A VM passou a ser reconhecida como técnica salvadora de vidas e sua história confunde-se com a das UTIs.<sup>(1,2)</sup> Desde então, a VM evoluiu de um suporte voltado basicamente a normalizar as trocas gasosas para uma técnica capaz de fazê-lo, porém sem lesar os pulmões, comprometer a fisiologia cardiovascular e de outros órgãos ou promover disfunção diafragmática, assegurando a resolução da doença subjacente e uma boa interação paciente-ventilador, com a menor necessidade de sedação possível.<sup>(1)</sup> Após quase 70 anos, a VM se depara com o seu maior desafio, uma nova pandemia, a COVID-19. Enquanto a poliomielite cursava com acidose respiratória por falência neuromuscular, a pneumonia pelo novo coronavírus causa lesão grave do parênquima pulmonar em 10-20% dos casos, com hipoxemia intensa e muitas vezes refratária às intervenções habituais.<sup>(3)</sup>

Poucos meses depois da descrição do primeiro caso na China, a COVID-19 tornou-se pandêmica, com mais de 6,9 milhões de casos confirmados e 400.469 óbitos em 8 de junho de 2020.<sup>(4)</sup> Na mesma data, o Brasil já apresentava 645.771 casos notificados, com 35.026 óbitos, números que o colocam como o terceiro país com maior número de mortes.<sup>(4)</sup> Esses números, alcançados em tão pouco tempo, mostram o elevado grau de contagiosidade do vírus causador da doença, denominado SARS-CoV-2. As formas graves da doença ocorrem em uma fração pequena de pacientes mas perfazem um número absoluto expressivo, eventualmente capaz de causar o colapso dos sistemas de saúde. A limitação estrutural mais crítica é a falta de leitos de UTI e de ventiladores mecânicos, posicionado o suporte ventilatório no cerne do problema. Esse fato se associa às restrições ao uso de ventilação não invasiva e de cânula nasal de alto fluxo, pelo risco de dispersão de aerossóis no ambiente e de contágio da equipe multiprofissional ou de outros pacientes. O tempo do paciente com COVID-19 intubado em VM pode chegar

de duas até quatro semanas de cuidados intensivos. Além disso, complicações, como pneumonia associada à VM, tromboembolismo pulmonar, assincronias de difícil resolução, delírium, entre outros, contribuem para o aumento da morbidade e mortalidade.<sup>(3,5)</sup> Os desafios para o fornecimento seguro de VM incluem a manutenção do suprimento de insumos, como equipamentos de proteção individual, acessórios para a VM (por exemplo, filtros e circuitos) e medicamentos para sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular, assim como a necessidade de suporte de serviços de engenharia clínica.

Erros nos ajustes do ventilador mecânico podem causar graves iatrogenias e risco de morte, enquanto o seu uso apropriado reduz a mortalidade, a ocorrência de complicações, o número de dias de VM, o tempo de permanência em UTIs e os custos hospitalares.<sup>(6)</sup> Nas últimas décadas, o desenvolvimento tecnológico levou a melhorias significativas dos ventiladores mecânicos, com o surgimento de equipamentos microprocessados, com diferentes modos ventilatórios e funcionalidades avançadas, mas também com interfaces homem-máquina complicadas quanto à usabilidade.<sup>(7)</sup> Junto a esses avanços, houve uma limitação do processo de aprendizado e, portanto, do manejo desses aparelhos por estudantes, residentes e profissionais de saúde.<sup>(7,8)</sup> Para dar conta da pandemia foram criados milhares de novos leitos de UTI e adquiridos números similares de novos ventiladores por todo o país. A força de trabalho especializada para atuar nesse contexto é escassa. Novos profissionais têm sido chamados a atuar na linha de frente que não dispõem do conhecimento, treinamento e experiência necessários para o manejo dos diferentes tipos de ventiladores em pacientes complexos. É de se esperar que se sintam inseguros e com dificuldades em aplicar as melhores práticas baseadas em evidências e intervenções recomendadas em protocolos e diretrizes das principais sociedades médicas. O risco de desvios de práticas consolidadas é alto.<sup>(3,8)</sup>

O enfrentamento contra esse cenário de guerra se caracteriza por um conjunto de ações visando mitigar os riscos e reduzir a letalidade da doença. Essas ações incluem promover o acesso ao treinamento digital em VM em larga escala por meio de cursos e simuladores virtuais<sup>(9)</sup>; viabilizar o acesso à telemedicina; apoiar o desenvolvimento e a fabricação de ventiladores com tecnologia mais acessível, usabilidade adequada e não dependente de componentes e insumos do mercado internacional; orquestrar esforços para restauração de modelos antigos inoperantes e adaptação de aparelhos

1. Disciplinas de Pneumologia e de Terapia Intensiva, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.  
2. Escola de Saúde Pública do Ceará Paulo Marcelo Martins Rodrigues, Fortaleza (CE) Brasil.  
3. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.  
4. Coordenação da UTI, Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.



**Figura 1.** Fisioterapeuta utilizando em laboratório um protótipo de sistema tipo capacete desenvolvido especificamente para o enfrentamento a COVID-19. O elmo (*helmet*) permite a aplicação de pressão positiva ao redor da cabeça por meio de uma mistura de altos fluxos de ar comprimido e de oxigênio, possibilitando uma  $FiO_2$  de até 100% e uma pressão positiva contínua de vias aéreas de até 18-20  $cmH_2O$ , ao mesmo tempo que minimiza o risco de escape aéreo para o ambiente. Foto: arquivo pessoal de Holanda MA.

usados em anestesiologia ou de transporte; construir ambientes hospitalares seguros para o uso de ventilação não invasiva e cânula nasal de alto fluxo, em quartos isolados e, se possível, com pressão negativa; e buscar alternativas para o suporte ventilatório não invasivo com baixo risco de contaminação da equipe de saúde, reduzindo a pressão para a indicação da intubação traqueal como primeira opção em caso de falha da oxigenoterapia (Figura 1).<sup>(10)</sup> Agências de fomento à pesquisa, universidades, setores da indústria, sociedades médicas e outras entidades têm se unido em torno dessas ações, muitas vezes de forma solidária e altruísta, num esforço louvável.

O momento é histórico por marcar uma tomada de consciência e mudanças de paradigmas quanto ao papel do suporte ventilatório mecânico nos sistemas de

saúde. Acessibilidade, expertise, tecnologia, inovação, usabilidade, treinamento, excelência, segurança, efetividade, baixo custo, equidade e universalidade são alguns dos conceitos que perpassam o papel da VM nas políticas de saúde em todo o mundo.<sup>(11,12)</sup> É certo que novas catástrofes e pandemias nos atingirão e que a saúde de milhões, quiçá bilhões de pessoas, pode ser afetada de forma grave. Planos de contingência à atual e às futuras ameaças à saúde global, em especial infecções e agravos respiratórios, devem nortear e viabilizar o acesso universal ao suporte ventilatório seguro e de qualidade, mesmo em regiões com recursos financeiros limitados.<sup>(11,12)</sup> Os desafios estão postos; cabe a nós enfrentá-los no presente ao mesmo tempo que construímos as bases de um futuro promissor para a VM no Brasil e no mundo.

## REFERÊNCIAS

1. Slutsky AS. History of Mechanical Ventilation. From Vesalius to Ventilator-induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(10):1106-1115. <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0421PP>
2. LASSEN HC. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet.* 1953;1(6749):37-41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(53\)92530-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(53)92530-6)

3. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 15]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMcp2009575. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009575>
4. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2020 Jun 8]. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [about 9 screens]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=Cj0KCQjww\\_f2BRC-ARIsAP3zarGPN3jVnt36qWvYS5TZ54HLi\\_8KsVwBpxNq4sEQsXCJ6\\_Vb7b\\_zsRoAriBEALw\\_wcB](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=Cj0KCQjww_f2BRC-ARIsAP3zarGPN3jVnt36qWvYS5TZ54HLi_8KsVwBpxNq4sEQsXCJ6_Vb7b_zsRoAriBEALw_wcB)
5. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in doi: 10.1001/jama.2020.7681]. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7681>
6. Mechanical Ventilation Committee of the Brazilian Intensive Care Medicine Association; Commission of Intensive Therapy of the Brazilian Thoracic Society. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. *J Bras Pneumol*. 2014;40(4):327-363. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000400002>
7. Kacmarek RM. The mechanical ventilator: past, present, and future. *Respir Care*. 2011;56(8):1170-1180. <https://doi.org/10.4187/respcare.01420>
8. Tallo FS, de Campos Vieira Abib S, de Andrade Negri AJ, Cesar P Filho, Lopes RD, Lopes AC. Evaluation of self-perception of mechanical ventilation knowledge among Brazilian final-year medical students, residents and emergency physicians. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72(2):65-70. [https://doi.org/10.6061/clinics/2017\(02\)01](https://doi.org/10.6061/clinics/2017(02)01)
9. Lino JA, Gomes GC, Sousa ND, Carvalho AK, Diniz ME, Viana Junior AB, et al. A Critical Review of Mechanical Ventilation Virtual Simulators: Is It Time to Use Them?. *JMIR Med Educ*. 2016;2(1):e8. <https://doi.org/10.2196/mededu.5350>
10. Patel BK, Kress JP, Hall JB. Alternatives to Invasive Ventilation in the COVID-19 Pandemic [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.9611. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.9611>
11. Guérin C, Lévy P. Easier access to mechanical ventilation worldwide: an urgent need for low income countries, especially in face of the growing COVID-19 crisis. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2001271. <https://doi.org/10.1183/13993003.01271-2020>
12. World Health Organization. Medical devices: managing the mismatch: an outcome of the priority medical devices project. Geneva: World Health Organization; 2010.



## Telemedicina, segurança jurídica e COVID-19: onde estamos?

Marcos Vinicius Fernandes Garcia<sup>1</sup> , Marco Aurélio Fernandes Garcia<sup>2</sup> 

A recente autorização para as atividades de telemedicina em território nacional aconteceu de forma excepcional, no contexto da *coronavirus disease 2019* (COVID-19), sendo válida somente enquanto durar a pandemia.<sup>(1)</sup> A necessária regulamentação da telemedicina pós-COVID-19 ainda é matéria em discussão e foi objeto de veto presidencial, sob o argumento de que a regulação das atividades médicas por meio de telemedicina após o fim da atual pandemia é matéria que deve ser regulamentada por lei.<sup>(2)</sup>

A telemedicina tem sido uma ferramenta bem-sucedida e foi a principal inovação tecnológica de amplo alcance implementada durante a pandemia<sup>(3)</sup>; porém, ainda é comum a insegurança jurídica sobre o tema entre os profissionais de saúde e as instituições envolvidas.<sup>(4)</sup>

A COVID-19 se espalhou por todos os continentes em semanas, superando a capacidade dos sistemas de saúde de rastrear, testar e conter a doença.<sup>(5)</sup> As atividades de telemedicina evitam o contato próximo, diminuindo a chance de infecção pelo vírus da COVID-19, aceleram a disseminação de informações acuradas, disponibilizando plataformas de ensino, e promovem acesso à opinião de especialistas em locais remotos.<sup>(3)</sup>

Diversos países severamente afetados pela pandemia desenvolveram e implementaram plataformas de telemedicina. O governo da província chinesa de Shandong, uma das regiões mais atingidas, estabeleceu em março de 2020 um amplo programa de telemedicina fornecendo orientações sobre prevenção e tratamento diretamente para os pacientes, treinamento para os profissionais de saúde e consultoria remota com especialistas para equipes médicas em diversos locais. Essa plataforma foi um grande sucesso e modelo para outras cidades chinesas.<sup>(6)</sup>

A Itália, por outro lado, encontrou diversas barreiras à telemedicina em meio a um grande número de pacientes críticos e à baixa disponibilidade de leitos de terapia intensiva. A difusão limitada de soluções de telemedicina em larga escala, a heterogeneidade das ferramentas disponíveis, a fraca interconexão entre os serviços de telemedicina operando em diferentes locais, a falta de uma abordagem multidisciplinar para o gerenciamento do paciente e a falta de diretrizes jurídicas claras foram fatores limitantes ao uso amplo dessa ferramenta.<sup>(7)</sup>

A telemedicina não é novidade no mundo. A Declaração de Tel Aviv, um dos mais importantes documentos da telemedicina no mundo, foi feita ainda em 1999.<sup>(8)</sup> Esse fenômeno logo chegou ao Brasil, sendo formulada, em 2002, uma resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM)<sup>(9)</sup> que definia o que é o serviço de telemedicina, estabelecia a mínima infraestrutura para a sua execução,

dispunha sobre a responsabilidade médica e previa o cadastro de empresas operadoras de telemedicina.

Essa resolução permaneceu dormente por 15 longos anos, sendo certo que "a telemedicina, mesmo de forma tímida, já existia e funcionava".<sup>(10)</sup> Incrivelmente, foi uma nova tentativa do CFM de regular a temática que acarretaria a sua suposta proibição em solo nacional. A Resolução CFM no. 2.227,<sup>(11)</sup> elaborada entre o final de 2018 e o início de 2019, apresentou diversas inovações aplicáveis à telemedicina e, finalmente, forneceu um arcabouço jurídico robusto para a prestação de serviços de telemedicina no Brasil. Conforme a resolução, estas seriam as modalidades de telemedicina: teleconsulta, teleinterconsulta, telediagnóstico, telecirurgia, teletriagem, telemonitoramento (ou televigilância), teleorientação e teleconsultoria. A redação legislativa reforçava que cada uma das oito diversas modalidades de telemedicina mereceria tratamento diferenciado, ao invés de serem estabelecidas normas gerais para a telemedicina como um todo. É importante notar que essa resolução formalmente revogou a resolução anterior do CFM, de 2002, e ela somente entraria em vigor 90 dias após a sua publicação.

Ocorre que a Resolução CFM no. 2.227<sup>(11)</sup> teve vida muitíssimo curta já que ela seria revogada antes mesmo de entrar em vigor. Com a reação imediata da comunidade médica, foi elaborada às pressas a Resolução CFM no. 2.228,<sup>(12)</sup> que revogou integralmente a Resolução CFM no. 2.227,<sup>(11)</sup> mas expressamente reestabeleceu a Resolução CFM no. 1.643.<sup>(9)</sup> Assim, foi criada uma confusão jurídica pouco usual. Se a Resolução CFM no. 2.228<sup>(12)</sup> apenas tivesse revogado a Resolução CFM no. 2.227,<sup>(11)</sup> sem mais nada acrescentar, o entendimento seria de que a telemedicina não estava mais autorizada no Brasil. Contudo, ao expressamente restabelecer a vigência da resolução anterior,<sup>(9)</sup> de 2002, sobre telemedicina, a Resolução CFM no. 2.228<sup>(12)</sup> não efetivamente proibiu o exercício da telemedicina no Brasil.

O resultado deste imbróglia jurídico é que, tecnicamente, a Resolução CFM no. 1.643<sup>(9)</sup> ainda está em vigor até os dias atuais. Esse fato ainda gera dúvidas e incertezas na comunidade médica e na mídia; porém, entende-se que a regulamentação do CFM nunca impediu a telemedicina no Brasil. Essa posição é clara tendo em vista que a própria Lei da Telemedicina e a subsequente Portaria no. 467<sup>(13)</sup> deixaram claro que a telemedicina estaria autorizada no Brasil. Por outro lado, o Código de Ética Médica,<sup>(14)</sup> publicado em 2019, mantém a proibição de prescrição de tratamento e de procedimentos sem o exame direto do paciente ou por qualquer meio de comunicação ou de massa. Assim, até o mesmo o maior entusiasta da

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.  
2. Costa e Garcia Advogados Associados. São Paulo (SP) Brasil.

telemedicina estaria recesso em confiar na disciplina da ultrapassada e incompleta Resolução CFM no. 1.643.<sup>(9)</sup>

A evidente conclusão é que a telemedicina precisa ser propriamente regulamentada para abranger o período após o enfrentamento da COVID-19. Para tanto, devem ser convocadas todas as partes interessadas na sua adoção para que seja construído conjuntamente um arcabouço jurídico adequado para as atividades de telemedicina.

Dados os resultados tão favoráveis no Brasil e no mundo, obtidos em pouquíssimo tempo de telemedicina, é natural se esperar que não ocorram retrocessos, tais como a vedação ao exercício da telemedicina em território brasileiro. A telemedicina se tornou um

componente crítico durante a pandemia e potencializou a abrangência dos serviços de saúde, multiplicando a capacidade do sistema para enfrentar a COVID-19. Acreditamos que a telemedicina seja uma peça fundamental para se obter uma vitória definitiva contra a pandemia e não deve ser considerada apenas uma opção ou complemento para reagir a uma crise. Dessa forma, a difusão da telemedicina é um caminho sem volta, e sua regulamentação será lembrada futuramente como um marco histórico no Sistema Único de Saúde.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MVFG e MAFG foram responsáveis pela elaboração do texto, revisão das referências e produção do texto final.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Presidência da República. Lei no. 13.989, de 15 de abril de 2020, Artigos 1 e 2. Diário Oficial da União. 16 de abril de 2020;73:(1):1
2. Brasil. Presidência da República. Secretaria Geral. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Mensagem no. 191, de 15 de abril de 2020. Diário Oficial da União. 16 de abril de 2020;73(6).
3. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1679-1681. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2003539>
4. Gonçalves C. Jurídico: A busca pela regulamentação da telemedicina. *Rev Hosp Brasil* [serial on the Internet]. 2014 Apr [cited 2020 Jul 15;66(4):about 3p.]. Available from: [https://telemedicina.fm.usp.br/portal/wp-content/uploads/2015/01/Revista\\_Hospitais\\_Brasil\\_66\\_Abr2014\\_.pdf](https://telemedicina.fm.usp.br/portal/wp-content/uploads/2015/01/Revista_Hospitais_Brasil_66_Abr2014_.pdf)
5. Keesara S, Jonas A, Schulman K. Covid-19 and Health Care's Digital Revolution. *N Engl J Med.* 2020;382(23):e82. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2005835>
6. Song X, Liu X, Wang C. The role of telemedicine during the COVID-19 epidemic in China-experience from Shandong province. *Crit Care.* 2020;24(1):178. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02884-9>
7. Omboni S. Telemedicine During The COVID-19 in Italy: A Missed Opportunity? [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *Telemed J E Health.* 2020;10.1089/tmj.2020.0106. <https://doi.org/10.1089/tmj.2020.0106>
8. World Medical Association [homepage on the Internet]. Ferney-Voltaire, France :World Medical Association; [updated 2017 Mar 23; cited 2020 Jul 15]. Archived: Statement on Accountability, Responsibilities and Ethical Guidelines in the Practice of Telemedicine [about 11 screens]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-accountability-responsibilities-and-ethical-guidelines-in-the-practice-of-telemedicine/>
9. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM no. 1.643/2002. Diário Oficial da União. 26 de agosto de 2002;164(1):205.
10. França GV. Direito Médico, 12th ed. Rio de Janeiro: Forense; 2014. p.54.
11. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM no. 2.227/2018. Diário Oficial da União. 6 de fevereiro de 2019;26(1):58.
12. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM no. 2.228/2019. Diário Oficial da União. 6 de março de 2019;44(1):91.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no. 467. Diário Oficial da União. 23 de março de 2020;56-B(1-extra):1.
14. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Código de Ética Médica. Resolução CFM no. 2.217, de 27 de setembro de 2018, modificada pelas Resoluções CFM nos. 2.222/2018 e 2.226/2019. Brasília: Conselho Federal de Medicina; 2019.



## Cenários desafiadores no tratamento do câncer de pulmão

Ana Caroline Zimmer Gelatti<sup>1,2,3</sup>, Vinicius Lorandi<sup>1,2,4</sup>

O câncer de pulmão continua sendo um problema mundial de saúde: desde meados da década de 1980 é o líder em mortalidade, correspondendo a aproximadamente 13% de todos os casos novos de câncer.<sup>(1)</sup> No Brasil, é o primeiro mais letal em homens e o segundo em mulheres, sendo responsável por 28.717 óbitos em 2018.<sup>(2)</sup>

Considerando que o cigarro é o principal fator de risco, o câncer de pulmão é uma das principais causas de morte evitável. Devido à redução do tabagismo, foi possível observar uma diminuição na taxa de mortalidade por câncer de pulmão a partir de 2011. Mesmo assim, quase 75% dos pacientes com câncer de pulmão ainda são diagnosticados com câncer localmente avançado ou metastático. No cenário de doença avançada, a expectativa de vida em cinco anos é menor do que 20%, e o tratamento sistêmico ainda é a principal opção terapêutica disponível. Em contraste, aqueles diagnosticados em estágio inicial apresentam taxas de sobrevida em cinco anos de 50-90%.<sup>(3,2)</sup>

O acesso a procedimentos diagnósticos para a obtenção de amostras de tecidos, aliado ao avanço do tratamento cirúrgico e sistêmico, difere entre instituições públicas e privadas. No sistema público, os procedimentos diagnósticos menos invasivos, como biópsia percutânea com agulha guiada por imagem ou broncoscopia, são escassos e acarretam atraso na linha do tempo no atendimento a pacientes com esse tipo de câncer.<sup>(3)</sup>

Nos últimos dez anos, a cirurgia torácica evoluiu rapidamente com o desenvolvimento e a assimilação de técnicas minimamente invasivas no manejo do câncer de pulmão. De acordo com o banco de dados da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica, entre agosto de 2015 e dezembro de 2016, 52% dos pacientes com câncer de pulmão foram submetidos à ressecção anatômica pulmonar minimamente invasiva. Esse número é superior aos relatados por sociedades europeias.<sup>(4)</sup> Recentemente, a cirurgia torácica assistida por robótica também foi adotada. No entanto, o acesso a essa tecnologia é ainda muito restrito. A lobectomia segue como o procedimento cirúrgico realizado com mais frequência.<sup>(5)</sup>

Apesar do avanço das técnicas cirúrgicas, uma pequena proporção de pacientes é submetida à cirurgia com intenção curativa. Os dados sugerem que somente um quarto dos pacientes é submetido a tratamento cirúrgico. O acesso à cirurgia curativa é provavelmente influenciado por diferenças socioeconômicas, *performance status*, *comorbidades*, *distribuição geográfica* e *idade avançada*.<sup>(6)</sup> Dados do Instituto Nacional de Câncer revelam que,

entre 2010 e 2018, mais de 45% das mortes ocorreram em pacientes com mais de 70 anos.<sup>(2)</sup> Estudos que avaliem populações especiais são escassos. Um estudo retrospectivo realizado em uma instituição portuguesa conseguiu demonstrar que a ressecção sublobar em pacientes acima de 70 anos teve resultados semelhantes quanto a taxas de recidiva e mortalidade que as da tradicional lobectomia.<sup>(7)</sup> Dados da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo mostram que a probabilidade de realização de cirurgia é menor naqueles com menor escolaridade.<sup>(8)</sup>

Em um estudo retrospectivo, Younes et al.<sup>(9)</sup> avaliaram dados coletados de 2.673 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células metastático tratados em dois centros de câncer entre 1990 e 2008. Apenas 10% dos pacientes apresentavam um escore no *Karnofsky performance status* (KPS) > 90, e metade dos pacientes tinham um escore no KPS ≤ 70%, refletindo o acesso tardio dos pacientes a centros especializados em câncer. Sabe-se que o KPS é influenciado por múltiplos fatores, mas talvez a anorexia e a perda de peso sejam alguns dos principais problemas. Esse tema foi abordado por Franceschini et al.<sup>(10)</sup> em um estudo relacionando a perda de peso e a anorexia como fatores independentes para mortalidade antes mesmo de se iniciar o tratamento para câncer de pulmão.

Mais recentemente, um estudo<sup>(11)</sup> coletou dados da vida real de 1.256 pacientes de sete países, incluindo 175 brasileiros. Todos os pacientes da coorte brasileira receberam pelo menos tratamento de primeira linha. O teste de mutação do *EGFR* foi realizado em apenas 58% dos pacientes (17% dos quais apresentavam mutação) e o teste de rearranjo do *ALK* foi realizado em 11% (nenhum teste positivo). A maioria dos pacientes foi tratada com regime duplo de platina. Esses resultados podem refletir o fato de que a maioria dos pacientes brasileiros com diagnóstico de câncer de pulmão não pequenas células avançado/metastático e que possuem bom resultados no KPS estão sendo tratados com quimioterapia dupla de platina devido ao acesso através do sistema público de saúde.

O diagnóstico de mutações induzidas por tumores é essencial para a seleção do tratamento mais adequado. O acesso mais amplo ao perfil genômico de tumores e a respectiva terapia-alvo molecular correspondente é uma prioridade de alto nível no Brasil. Restrições e barreiras financeiras nacionais estão entre as possíveis razões que explicam o porquê de o uso clínico de inibidores de tirosina quinase e de bloqueadores de correceptores ser tão baixo em pacientes tratados no sistema público de saúde.

1. Grupo Oncoclínicas, Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica – GBOT – Porto Alegre (RS) Brasil.

4. Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre (RS) Brasil.



Embora drogas anti-EGFR tenham sido incorporadas no sistema público de saúde em 2015, nem o teste nem o medicamento estão facilmente disponíveis ou são rotineiramente fornecidos aos pacientes, mesmo em 2020. O primeiro inibidor de ALK aprovado para uso no Brasil foi o crizotinibe em fevereiro de 2016. Estima-se que o atraso na aprovação do crizotinibe tenha resultado na morte prematura de mais de 700 pacientes em consequência da falta de acesso a esse medicamento. Embora haja dados conflitantes sobre o custo-benefício de inibidores de tirosina quinase no Brasil, Aguiar et al.<sup>(12)</sup> comentam que existem diferentes modelos para a análise desses dados no Sistema Único de Saúde e demonstram que o uso de drogas anti-EGFR podem sim ser custo-efetivas.

A falta de dados locais em muitos setores destaca a necessidade de estudos regionais para ajudar no desenvolvimento de programas eficazes na prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer de pulmão, bem como a criação de algoritmos e diretrizes de triagem, no Brasil.

Na última década, além de novas drogas, inovações tecnológicas em assistência surgiram em alta velocidade para permitir a individualização do tratamento do câncer; no entanto, o aumento em sua acessibilidade econômica não acompanhou essa evolução devido aos custos. A população com câncer de pulmão é bastante heterogênea. É fundamental que possamos analisar os diferentes cenários e propor condutas que possam atender a todos os desafios da prática clínica.

## REFERÊNCIAS

1. Araujo LH, Baldotto C, Castro G Jr, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(1):55-64. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000000135>
2. Instituto Nacional de Câncer [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2020 [updated 2020 May 8; cited 2020 Aug 1]. Estatísticas de câncer. Available from: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
3. Mathias C, Prado GF, Mascarenhas E, Ugalde PA, Gelatti ACZ, Carvalho ES, et al. Lung Cancer in Brazil. *J Thorac Oncol*. 2020;15(2):170-175. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.07.028>
4. Falcoz PE, Puyraveau M, Thomas PA, Decaluwe H, Hürtgen M, Petersen RH, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(2):602-609. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv154>
5. Tsukazan MTR, Terra RM, Vigo Á, Fortunato GA, Camargo SM, Oliveira HA, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery yields better outcomes than thoracotomy for anatomical lung resection in Brazil: a propensity score-matching analysis using the Brazilian Society of Thoracic Surgery database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(5):993-998. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx442>
6. Araujo LH, Baldotto CS, Zukin M, Vieira FM, Victorino AP, Rocha VR, et al. Survival and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer treated in private health care. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(4):1001-1014. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400040017>
7. Afonso M, Branco C, Alfaro TM. Sublobar resection in the treatment of elderly patients with early-stage non-small cell lung cancer. *J Bras Pneumol*. 2020;46(4):e20190145.
8. Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) [homepage on the Internet]. São Paulo: FOSP [cited 2020 Aug 1]. Acesso ao TABNET. Available from: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br/publicacoes/tabnet>
9. Younes RN, Pereira JR, Fares AL, Gross JL. Chemotherapy beyond first-line in stage IV metastatic non-small cell lung cancer. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2011;57(6):686-691. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302011000600017>
10. Franceschini JP, Jamnik S, Santoro IL. Role that anorexia and weight loss play in patients with stage IV lung cancer. *J Bras Pneumol*. 2020;46(4):e20190420. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190412>
11. de Castro J, Tagliaferri P, de Lima VCC, Ng S, Thomas M, Arunachalam A, et al. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PivOTAL study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6):e12734. <https://doi.org/10.1111/ecc.12734>
12. Aguiar P Jr, Roitberg F, Lopes G Jr, Giglio AD. Distinct models to assess the cost-effectiveness of EGFR-tyrosine kinase inhibitors for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer in the context of the Brazilian Unified Health Care System. *J Bras Pneumol*. 2020;46(4):e20180255. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20180255>



## Aplicação de manobras e estratégias na fisioterapia respiratória: tempo de retomarmos as evidências

Marcella Musumeci Fagundes de Almeida<sup>1,2,3</sup>, Renata de Jesus Teodoro<sup>1,4,5,6</sup>,  
Luciana Dias Chiavegato<sup>1,2</sup>

A fisioterapia respiratória tem sempre procurado comprovar a eficiência de técnicas,<sup>(1-3)</sup> tais como vibração e percussão torácica e alteração de fluxo inspiratório/ expiratório, na higiene brônquica. Porém, a falta dessa comprovação ocorre devido às diferenças metodológicas observadas entre os estudos e ao fato de que essas técnicas são dependentes da sua adequada aplicação (realizada pelo fisioterapeuta) e, em muitas vezes, da colaboração dos pacientes.<sup>(4)</sup>

Julgamos serem importantes estudos que solidifiquem a utilização de manobras de higiene brônquica, visto que tais manobras são necessárias para a prevenção de atelectasias e de infecções pulmonares, assim como para a redução do tempo de internação. Nesse contexto, Chicayban et al.<sup>(5)</sup>, no presente número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, nos contemplam com um estudo em que se comparam duas técnicas que podem ser utilizadas na prática clínica com esse objetivo.

Drenagem postural, tapotagem e vibração torácica, aceleração do fluxo expiratório, manobras de *positive end-expiratory pressure-zero end-expiratory pressure*,<sup>(6)</sup> *bag squeezing*<sup>(7)</sup> e hiperinsuflação manual realizadas com *artificial manual breathing unit* (AMBU, unidade manual de respiração artificial) estão entre as técnicas mais frequentemente estudadas. As duas últimas, *bag squeezing* e hiperinsuflação manual, quando comparadas ao estímulo de tosse ou à aspiração traqueal sem o uso prévio de manobras fisioterapêuticas, não se mostraram, até o momento, efetivamente capazes de demonstrar aumento na mobilização e na quantidade de secreção.<sup>(8)</sup>

A tosse depende de que os músculos inspiratórios e expiratórios estejam preservados; porém, frequentemente após internações prolongadas em UTI e uso de ventilação mecânica, além da própria evolução de muitas doenças, esses músculos podem estar prejudicados e acabam por comprometer a tosse efetiva.<sup>(6)</sup> Nesse contexto, manobras que melhorem a capacidade do paciente em realizar inspirações profundas e sustentadas são muito importantes para tornar a tosse mais eficaz, desfazer possíveis áreas de atelectasias e prevenir outras complicações pulmonares advindas do acúmulo de secreções.<sup>(8)</sup>

Um estudo recente<sup>(8)</sup> avaliou as principais técnicas de higiene brônquica utilizadas por fisioterapeutas: vibrocompressão, hiperinsuflação, drenagem postural, aspiração traqueal e fisioterapia motora. Os autores

observaram que a razão mais frequente para se empregar uma ou outra manobra era a experiência pessoal do profissional e não a evidência científica, o que demonstra a necessidade de novos estudos sobre o tema, visto que as técnicas/manobras são sempre aplicadas e recomendadas nas rotinas dos profissionais.<sup>(8)</sup> A partir desses achados, passou-se a estudar intervenções que ajudassem a melhorar ou simular os mecanismos fisiológicos de depuração das secreções.

As técnicas de empilhamento, que incluem *breath stacking* e *air stacking*, têm como princípio fisiológico o aumento do volume pulmonar e das forças de retração elástica dos pulmões. Essas técnicas se propõem a reexpandir áreas colapsadas e auxiliar a tosse, que são mecanismos que podem estar prejudicados em várias condições de saúde. Por isso, acreditamos que o estudo de Chicayban et al.<sup>(5)</sup> seja valioso no intuito de embasar cientificamente as condutas fisioterapêuticas com recursos que sejam viáveis e abrangentes na prática clínica. Além disso, as técnicas de empilhamento aéreo vêm demonstrando sólidas bases científicas quanto à sua efetividade.<sup>(9-13)</sup> Consagraram-se nas neuromiopatias e, na prática, são auxiliadas por AMBU, que aumenta o volume inspiratório acima de três litros. Essa ação faz com que as forças de retração elástica dos pulmões atuem e, quando o paciente faz a expiração forçada associada ou não à contenção toracoabdominal, possibilita a tosse de forma mais eficaz. O empilhamento aéreo (*air stacking*) não tem como função principal a mobilização de secreção, como observamos nas manobras convencionais. Na verdade, ela simula os mecanismos de tosse, aumenta o PFE e o pico de fluxo de tosse, carreando a secreção para as vias aéreas superiores. Sendo assim, é uma técnica que merece ser aplicada e estudada em outras doenças além das neuromusculares.<sup>(12)</sup> Já a técnica de *breath stacking* apresenta bons resultados em termos de melhora da oxigenação em pacientes com atelectasia.<sup>(14)</sup> Porém, os efeitos dessa técnica sobre a mecânica respiratória em pacientes com função pulmonar gravemente comprometida devem ser avaliados mais profundamente para contribuir na tomada de decisões importantes na prática clínica. É importante salientar que *breath stacking* depende mais da contração muscular do paciente para a geração de volume corrente, enquanto o *air stacking* conta com o volume gerado pelo AMBU (bolsa-válvula-máscara).

1. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

2. Serviço de Fisioterapia, Hospital São Paulo, Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

3. Hospital Vila Nova Star, São Paulo (SP) Brasil.

4. Universidade Nove de Julho, São Paulo (SP) Brasil.

5. Liga da Fisiointensiva, São Paulo (SP) Brasil.

6. Clínica Play Edu, São Paulo (SP) Brasil.

7. Programa de Mestrado e Doutorado, Universidade Cidade de São Paulo – UNICID – São Paulo (SP) Brasil.

Apesar da facilidade e independência na aplicação de ambas as técnicas,<sup>(5)</sup> *air stacking* pareceu ser mais efetivo na geração de volume inspiratório e no aumento da complacência estática em comparação com *breath stacking*. No estudo de Chicayban et al.,<sup>(5)</sup> durante a realização de *air stacking*, 85% dos pacientes apresentaram tosse com necessidade de aspiração. Por aumentar a força de retração elástica, estrategicamente podemos pensar que houve um efeito de “descompressão brusca” que, quando associado a esforços expiratórios mais vigorosos, podem gerar tosse mais produtiva e eficaz, carreando as secreções com mais facilidade, como foi bem discutido e demonstrado pelos autores.<sup>(5)</sup>

Em relação à segurança na aplicação das manobras,<sup>(5)</sup> essas foram repetidas em 4-5 ciclos consecutivos, o que pareceu não provocar efeitos adversos, como instabilidade hemodinâmica, desconforto do paciente ou aumento da resistência de vias aéreas, corroborando os estudos de Sarmiento et al.<sup>(13)</sup> e de Naue et al.,<sup>(15)</sup> que compararam diferentes técnicas de higiene brônquica,

combinadas e isoladas, e concluíram que as técnicas são seguras e que, quando combinadas, parecem ser mais eficientes em reduzir a frequência de aspirações e o tempo de ventilação mecânica.

Embora os autores<sup>(5)</sup> não citem o nível de consciência e o grau de cooperação dos pacientes no momento em que as intervenções foram realizadas, acreditamos que pacientes mais cooperativos possam se beneficiar ainda mais das manobras, principalmente quando autoaplicadas e orientadas para uso após a alta hospitalar.

Concluindo, o que observamos é que ambas as técnicas promovem higiene brônquica por meio do aumento do volume inspiratório, da capacidade inspiratória e da complacência, favorecendo assim maior pico de fluxo de tosse. O estudo de Chicayban et al.<sup>(5)</sup> colabora em fundamentar o uso de técnicas de reexpansão baseando-se na evidência e aplicabilidade das mesmas na tentativa de suprir a carência de estudos bem fundamentados e com metodologia adequada nessa temática.

## REFERÊNCIAS

- Peruzzi WT, Smith B. Bronchial hygiene therapy. *Crit Care Clin*. 1995;11(1):79-96. [https://doi.org/10.1016/S0749-0704\(18\)30086-1](https://doi.org/10.1016/S0749-0704(18)30086-1)
- Varekojis SM, Douce FH, Flucke RL, Filbrum DA, Tice JS, McCoy KS, et al. A comparison of the therapeutic effectiveness of and preference for postural drainage and percussion, intrapulmonary percussive ventilation, and high-frequency chest wall compression in hospitalized cystic fibrosis patients. *Respir Care*. 2003;48(1):24-28.
- Florêncio RB, Aliverti A, Fagundes MLLC, Batista IPDS, Nóbrega AJS, Resqueti VR, et al. Acute effects of three pulmonary reexpansion modalities on thoracoabdominal motion of healthy subjects: Randomized crossover study. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213773>
- Walton JR, Shapiro BA. Appropriate utilization of bronchial hygiene therapy: development and evaluation of a cost-effective respiratory therapy program. *QRB Qual Rev Bull*. 1981;7(1):21-25.
- Chicayban LM, Hemétrio AC, Azevedo LTR. Comparison of the effects of voluntary and involuntary breath stacking techniques on respiratory mechanics and lung function patterns in tracheostomized patients: a randomized crossover clinical trial. *J Bras Pneumol*. 2020;46(4):e20190295. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190295>
- Santos FR, Schneider Júnior LC, Forgiarini Junior LA, Veronezi J. Effects of manual rib-cage compression versus PEEP-ZEEP maneuver on respiratory system compliance and oxygenation in patients receiving mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(2):155-161. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2009000200007>
- Windsor HM, Harrison GA, Nicholson TJ. “Bag squeezing”: a physiotherapeutic technique. *Med J Aust*. 1972;2(15):829-832. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1972.tb103565.x>
- Matilde INE, Eid RAC, Nunes AF, Ambrozini ARP, Moura RH, Carnieli-Cazati D, et al. Bronchial hygiene techniques in patients on mechanical ventilation: what are used and why? *Einstein (Sao Paulo)*. 2018;16(1):eAO3856. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082018ao3856>
- Toussaint M, Pernet K, Steens M, Haan J, Sheers N. Cough Augmentation in Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy: Comparison of Air Stacking via a Resuscitator Bag Versus Mechanical Ventilation. *Respir Care*. 2016;61(1):61-67. <https://doi.org/10.4187/respcare.04033>
- Camela F, Gallucci M, Ricci G. Cough and airway clearance in Duchenne muscular dystrophy. *Paediatr Respir Rev*. 2019;31:35-39. <https://doi.org/10.1016/j.prv.2018.11.001>
- Iskandar K, Sunartini, Nugrahanto AP, Ilma N, Kalim AS, Adistyawan G, et al. Use of air stacking to improve pulmonary function in Indonesian Duchenne muscular dystrophy patients: bridging the standard of care gap in low middle income country setting. *BMC Proc*. 2019;13(Suppl 11):21. <https://doi.org/10.1186/s12919-019-0179-4>
- Brito MF, Moreira GA, Pradella-Hallinan M, Tufik S. Air stacking and chest compression increase peak cough flow in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):973-979. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001000005>
- Sarmiento A, de Andrade AF, Lima IN, Aliverti A, de Freitas Fregonezi GA, Resqueti VR. Air Stacking: A Detailed Look Into Physiological Acute Effects on Cough Peak Flow and Chest Wall Volumes of Healthy Subjects. *Respir Care*. 2017;62(4):432-443. <https://doi.org/10.4187/respcare.05189>
- Marini JJ, Rodriguez RM, Lamb VJ. Involuntary breath-stacking. An alternative method for vital capacity estimation in poorly cooperative subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134(4):694-698. <https://doi.org/10.1164/arrd.1986.134.5.902>
- Naue WDS, Herve BB, Vieira FN, Deponti GN, Martins LF, Dias AS, et al. Comparison of bronchial hygiene techniques in mechanically ventilated patients: a randomized clinical trial. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(1):39-46. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20190005>



## Opacidades tubulares ramificadas

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

Paciente masculino, 58 anos, com asma brônquica de difícil controle associada a queixas de tosse produtiva. Durante a investigação realizou uma TC do tórax que mostrou opacidades tubulares ramificadas nas bases pulmonares (Figura 1).

Opacidades tubulares ramificadas ou “em dedos de luva” são vistas em processos vasculares e/ou brônquicos ou em espessamento das bainhas peribroncovasculares. Opacidades tubulares ramificadas que se originam de vasos podem ser causadas por malformações congênitas, como malformações arteriovenosas, ou por infiltração vascular neoplásica, como nas metástases endovasculares. O espessamento peribroncovascular pode ser identificado em doenças com distribuição linfática, como sarcoidose e linfangite carcinomatosa. A possibilidade mais frequente, contudo, é o enchimento de brônquios por material com densidade não aérea.

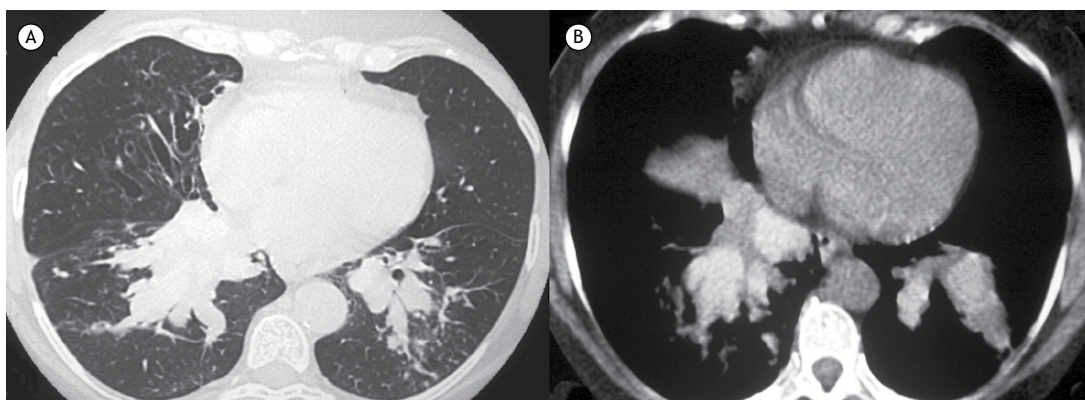
Algumas condições podem cursar com esse aspecto. Na atresia brônquica, observamos impactação mucoide quando a secreção se acumula no segmento distal do brônquio atresiado. Aspecto semelhante pode ser observado em pacientes com bronquiectasias, fibrose cística, obstrução brônquica por corpo estranho, neoplasias endobrônquicas, broncolitíase e aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA). A TC do nosso paciente apresentou um aspecto bastante útil para o diagnóstico diferencial entre essas várias doenças: as opacidades ramificadas mostravam densidade elevada, maior que a das estruturas com partes moles adjacentes, como o

coração e a aorta. Esse aspecto de densidade elevada das opacidades ramificadas é característico de ABPA.

A ABPA é causada por uma reação de hipersensibilidade a fungos do gênero *Aspergillus*. Essa forma de aspergilose é caracterizada pela presença de *plugs* de muco espessado contendo o fungo. Apresenta-se clinicamente com sibilância recorrente, tosse com expectoração de *plugs* mucosos, febre e perda de peso. Pacientes com ABPA crônica também podem cursar com pneumonia recorrente.<sup>(1,2)</sup>

As manifestações radiológicas incluem bronquiectasias centrais, mais frequentemente comprometendo brônquios segmentares e subsegmentares, e aspecto de impactação mucoide, relacionada ao “entupimento” das vias aéreas por massas de hifas, caracterizadas nos exames de imagem por opacidades tubulares, ramificadas, “em dedos de luva”, envolvendo predominantemente os lobos superiores. Ocasionalmente, atelectasias lobares ou segmentares isoladas podem ocorrer. Os tampões de muco na ABPA são geralmente hipodensos, mas em cerca de 30% dos pacientes o muco impactado apresenta alta atenuação ou apresenta calcificação franca na TC. Os tampões de muco de alta atenuação contêm macrófagos, eosinófilos, hifas fúngicas, epitélio descamado e cristais de oxalato de cálcio. A hiperdensidade é atribuída à presença dos cristais de oxalato de cálcio.<sup>(1,2)</sup>

Em conclusão, a presença de opacidades tubulares ramificadas, correspondendo a brônquios dilatados contendo muco hiperdenso, é considerada um achado característico, se não patognomônico, de ABPA.



**Figura 1.** TC do tórax com janelas para pulmão (em A) e mediastino (em B) mostrando opacidades tubulares, ramificadas, em ambos os lobos inferiores. Observam-se também bronquiectasias em topografia anterior. Notar, em B, que as opacidades ramificadas possuem densidade elevada, maior que a do coração.

### REFERÊNCIAS

1. Franquet T, Müller NL, Giménez A, Guembe P, de La Torre J, Bagué S. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *Radiographics*. 2001;21(4):825-837. <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.4.g01j03825>
2. Agarwal R. High attenuation mucoid impaction in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *World J Radiol*. 2010;2(1):41-43. <https://doi.org/10.4329/wjvr.v2.i1.41>

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.  
2. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.



# Armadilhas na interpretação de testes de função pulmonar nas doenças neuromusculares

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

## CONTEXTO

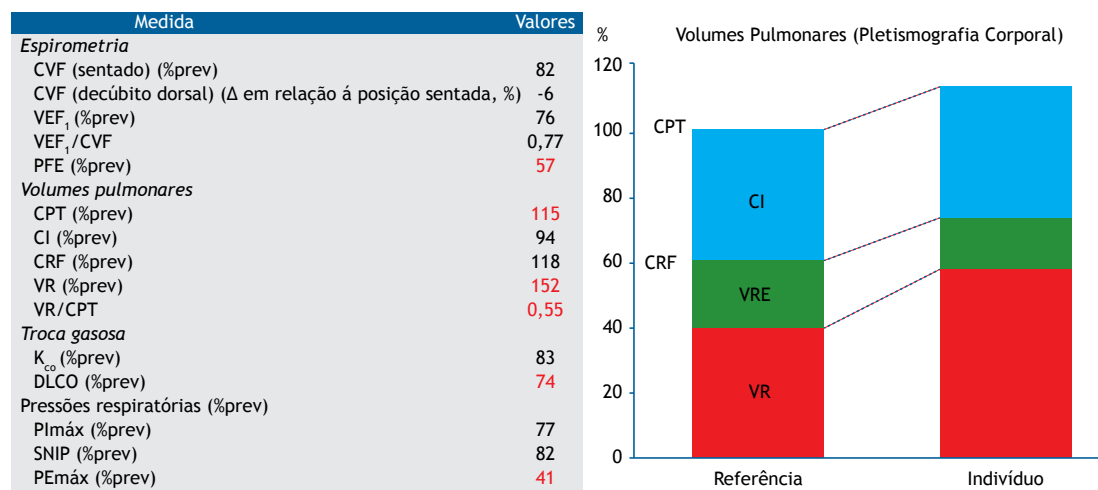
A dispneia é uma queixa comum de pacientes com doenças neuromusculares (DNM). Por conseguinte, esses pacientes são frequentemente encaminhados para avaliação da função pulmonar. Algumas das anormalidades trazidas pelas DNM, no entanto, são passíveis de erros de interpretação, com potenciais consequências clínicas negativas.

## PANORAMA

O diretor de um laboratório de testes de função pulmonar (TFP) foi questionado por um médico de família sobre a interpretação de um TFP que indicava que, apesar da ausência de limitação ao fluxo aéreo, uma mulher de 81 anos de idade, que nunca fumou, com TC de tórax normal, apresentava “aprisionamento aéreo grave e tendência a hiperinsuflação pulmonar e baixo coeficiente de transferência de monóxido de carbono ( $K_{CO}$ )”. Partindo do pressuposto de que os resultados indicavam doença das vias aéreas, ela foi tratada empiricamente com uma associação de broncodilatadores que não tiveram impacto sobre a dispneia aos esforços e a fadigabilidade. A paciente repetiu o teste com a adição de um protocolo simplificado para avaliação de DNM. Os resultados indicaram diminuição limítrofe da PImáx estática e

dinâmica mas grave fraqueza muscular expiratória (incluindo baixo PFE), que foi associada ao aumento acentuado do VR e da relação VR/CPT (Figura 1). Ela foi encaminhada ao departamento de neurologia, sendo por fim diagnosticada com doença dos neurônios motores (esclerose lateral amiotrófica).

Dependendo da contribuição relativa da fraqueza muscular inspiratória vs. expiratória, das anormalidades da complacência pulmonar e/ou da parede torácica, das comorbidades subjacentes (por ex., atelectasia e cicatrizes pulmonares predisponentes à restrição vs. doença das vias aéreas causadora de obstrução) e do habitus corporal (obesidade vs. baixo peso), o padrão final de disfunção pode variar substancialmente nas DNM.<sup>(1)</sup> Por exemplo, como o VR em idosos saudáveis é determinado principalmente pelo volume de fechamento das pequenas vias aéreas em baixos volumes pulmonares,<sup>(2)</sup> o VR torna-se fortemente dependente da capacidade daqueles com fraqueza muscular expiratória de “espremer” as vias aéreas próximo ao final da expiração.<sup>(1,3)</sup> Se o VR — e, em menor grau, a capacidade residual funcional (CRF) — aumenta em um paciente com fraqueza muscular expiratória grave, mas com força muscular inspiratória apenas levemente comprometida (ou seja, capacidade inspiratória preservada), a CPT pode estar normal ou, como visto em nossa paciente magra,



**Figura 1.** Testes padrão de função respiratória com medidas das pressões respiratórias máximas (mais expiração forçada com paciente em posição sentada e em decúbito dorsal) em uma mulher de 81 anos de idade (índice de massa corporal = 19,6 kg/m<sup>2</sup>) em investigação de dispneia aos esforços. Resultados de teste anormais estão assinalados em vermelho. Veja o texto para discussão. %prev: % do valor previsto; CI: capacidade inspiratória, CRF: capacidade residual funcional,  $K_{CO}$ : coeficiente de transferência de monóxido de carbono, SNIP: *sniff nasal inspiratory pressure*, VRE: volume de reserva expiratório.

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

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

ligeiramente aumentada (Figura 1).<sup>(4)</sup> Nesse contexto, CPT preservada com relação VR/CPT elevada pode facilmente ser interpretada erroneamente como um indício de aprisionamento aéreo causado por doença das vias aéreas. Como o diafragma da paciente estava apenas levemente comprometido, a CVF não diminuiu significativamente da posição sentada para o decúbito dorsal. Pacientes com fraqueza muscular expiratória clinicamente relevante podem apresentar uma distribuição desigual da ventilação e perfusão<sup>(3)</sup> que, somada às microatelectasias, pode diminuir a capacidade de difusão pulmonar em um determinado (baixo) volume alveolar, reduzindo o  $K_{CO}$  (Figura 1).<sup>(5)</sup>

## MENSAGEM CLÍNICA

O padrão de “restrição extraparenquimatosa” (baixa CPT e  $K_{CO}$  aumentado), associado a baixa CRF e VR preservado, é comumente visto em pacientes com fraqueza muscular inspiratória isolada.<sup>(1)</sup> Esse padrão, no entanto, pode mudar na presença de fraqueza muscular expiratória associada/dominante, levando a VR aumentado, CPT e CRF normais a elevadas e tendência a  $K_{CO}$  baixo.<sup>(3)</sup> A interpretação dos volumes pulmonares e do  $K_{CO}$  deve, portanto, levar em consideração a força muscular inspiratória e expiratória em indivíduos com dispneia pouco clara e “desproporcional” nos quais se suspeita de uma DNM.

---

## REFERÊNCIAS

1. Gibson GJ. Neuromuscular Disease. In: Gibson GJ. *Clinical Tests of Respiratory Function*. 3rd ed. London: Hodder-Arnold; 2009. p.324-50.
2. Macklem PT. The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 2):S181-S183. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.5.rsaa-2>
3. Hart N, Cramer D, Ward SP, Nickol AH, Moxham J, Polkey MI, et al. Effect of pattern and severity of respiratory muscle weakness on carbon monoxide gas transfer and lung volumes. *Eur Respir J*. 2002;20(4):996-1002. <https://doi.org/10.1183/09031936.00.00286702>
4. De Troyer A, Borenstein S, Cordier R. Analysis of lung volume restriction in patients with respiratory muscle weakness. *Thorax*. 1980;35(8):603-610. <https://doi.org/10.1136/thx.35.8.603>
5. Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. Integrating measurements of pulmonary gas exchange to answer clinically relevant questions. *J Bras Pneumol*. 2020;46(1):e20200019. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20200019>



# Série de casos: delineamento de estudo essencial para a construção de conhecimento e a proposição de hipóteses para doenças raras e novas

Carlos Arturo Torres-Duque<sup>1,2,3</sup>, Cecilia Maria Patino<sup>1,4</sup>,  
Juliana Carvalho Ferreira<sup>1,5</sup>

## CENÁRIO PRÁTICO

No final de dezembro de 2019, um surto de pneumonia de origem desconhecida surgiu na China. Logo em seguida, o vírus causador foi identificado — *SARS coronavirus 2* (SARS-CoV-2), e a doença foi denominada *coronavirus disease 2019* (COVID-19). Em janeiro de 2020, investigadores chineses publicaram uma detalhada série de casos descrevendo as características e desfechos de 41 adultos com COVID-19 confirmada.<sup>(1)</sup> O estudo mostrou que 15% daqueles pacientes morreram durante o período do estudo. Essa série de casos<sup>(1)</sup> foi extremamente importante por ser a primeira descrição publicada do impacto da nova doença, ajudando os clínicos de todo o mundo a enfrentar a nova pandemia.

## CONCEITOS E APLICAÇÃO

Séries de casos incluem a descrição das características e desfechos entre indivíduos de um grupo com uma doença ou exposição (que pode ser uma intervenção) durante um período de tempo e sem grupo controle. Os dados são coletados retrospectivamente ou prospectivamente, e não há randomização. O objetivo é descrever a população e os desfechos, e não comparar riscos entre grupos. Portanto, séries de casos diferem de estudos de coorte, pois estes comparam o risco entre dois grupos (exposto e não exposto) e permitem estimar o risco absoluto de ocorrência de um determinado desfecho no grupo exposto e o risco relativo em comparação ao grupo não exposto.

O delineamento de série de casos não é considerado a fonte mais forte de evidências em razão da ausência de grupo

controle e do risco de viés, em particular viés de seleção, uma vez que casos típicos ou graves da doença são mais facilmente identificados e casos raros ou leves podem não ser incluídos. No relato chinês,<sup>(1)</sup> por exemplo, pacientes com COVID-19 menos grave não foram internados e, portanto, não foram incluídos na série de casos. No entanto, séries de casos são especialmente importantes quando surge uma nova doença ou tratamento, pois fornecem informações descritivas e contribuem para a construção de conhecimento e a geração de hipóteses. A série de casos também é um delineamento de estudo apropriado para descrever novos tratamentos, eventos adversos medicamentosos anteriormente desconhecidos e doenças raras.<sup>(2)</sup>

## METODOLOGIA E QUALIDADE DOS ESTUDOS DE SÉRIES DE CASOS

- Critérios de inclusão - A definição operacional precisa de "caso" é crucial para a confiabilidade do estudo.
- Amostragem - Duas estratégias são possíveis: 1) baseada na doença ou exposição; 2) baseada em um desfecho específico.
- Seleção das variáveis de interesse - São necessárias a seleção detalhada e a definição clara das variáveis preditivas de interesse, resultados de exames, intervenções, complicações, efeitos adversos e desfechos.
- Coleta sistemática de dados e análise robusta - Elas garantem a qualidade dos estudos de série de casos.

A Tabela 1 apresenta uma ferramenta para a avaliação da qualidade metodológica de séries de casos.<sup>(2)</sup>

**Tabela 1.** Ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de séries de casos.

Domínios	Principais questões explicativas
Seleção	1. Todos os pacientes potencialmente elegíveis foram incluídos ou o método de seleção é pouco claro de tal modo que outros pacientes com apresentações semelhantes podem não ter sido relatados?
Definição de exposição e desfechos	2. A exposição foi definida de forma adequada e clara?
Causalidade	3. O desfecho foi definido de forma adequada e clara?
	4. Foram excluídas outras causas alternativas que possam explicar a observação?
	5. Houve fenômeno de exposição/reexposição?
	6. Houve efeito dose-resposta?
	7. O acompanhamento foi longo o suficiente para que os desfechos ocorressem?
Relato	8. Os casos são descritos com detalhes suficientes para permitir que outros investigadores repliquem a pesquisa ou para permitir que profissionais de saúde façam inferências relacionadas a sua própria prática?

Adaptada de Murad et al.<sup>(2)</sup> Questões 4, 5 e 6 são mais relevantes por eventos adversos de drogas.

## REFERÊNCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
2. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23(2):60-63. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2017-110853>

1. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research—MECOR—program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.
2. CINEUMO Research Center, Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia.
3. Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia.
4. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.
5. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.



# Tradução e adaptação transcultural para a língua portuguesa usada no Brasil de *Richards-Campbell Sleep Questionnaire* e *Sleep in the Intensive Care Unit Questionnaire*

Samia Khalil Biazim<sup>1</sup> , Daniela Almeida Souza<sup>2</sup> , Hipólito Carraro Junior<sup>3</sup> , Kathy Richards<sup>4</sup> , Sílvia Valderramas<sup>5</sup> 

1. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.
2. Serviço de Fisioterapia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.
3. UTI Adulto, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.
4. School of Nursing, University of Texas at Austin, Austin (TX) USA.
5. Departamento de Prevenção e Reabilitação em Fisioterapia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

**Recebido:** 1 agosto 2018.  
**Aprovado:** 6 maio 2019.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Traduzir e adaptar transculturalmente o *Richards-Campbell Sleep Questionnaire*, designado Questionário de Sono Richards-Campbell (QSRC), e *Sleep in the Intensive Care Unit Questionnaire*, designado Questionário de Sono em UTI (QS-UTI), para a língua portuguesa do Brasil e determinar a confiabilidade interobservador dos instrumentos. **Métodos:** O estudo incluiu pacientes clínicos e cirúrgicos da UTI Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, localizado em Curitiba (PR) entre junho de 2017 e janeiro de 2018. A tradução e a adaptação transcultural seguiram as seguintes etapas: tradução, síntese das versões, tradução reversa, revisão pelo comitê de especialistas, aprovação dos autores originais, pré-teste e versão final dos questionários. As versões na língua portuguesa foram utilizadas por dois pesquisadores na avaliação dos pacientes críticos. A confiabilidade interobservador foi avaliada pelo coeficiente de correlação intraclassa (CCI) e IC95%. **Resultados:** A amostra foi composta por 50 pacientes, sendo a maioria mulheres ( $n = 27$ ; 54%). A média de idade foi de  $47,7 \pm 17,5$  anos. O principal motivo de internação foram doenças oncológicas ( $n = 10$ ; 20%). Os questionários demonstraram de boa a alta confiabilidade interobservador. Para o QSRC, observou-se um CCI = 0,84 (IC95%: 0,71-0,90); para o QS-UTI, observou-se, para os domínios de 1 a 5, um CCI = 0,75 (IC95%: 0,55-0,86) e, para os domínios 6 e 7, um CCI = 0,86 (IC95%: 0,76-0,92). **Conclusões:** Os resultados de confiabilidade interobservador permitem que as versões traduzidas e adaptadas transculturalmente para o português do Brasil dos questionários QSRC e do QS-UTI sejam utilizadas como importantes ferramentas de avaliação do sono nas UTIs de adultos no Brasil.

**Descritores:** Sono; Unidades de terapia intensiva; Privação do sono; Inquéritos e questionários; Traduções; Comparação transcultural.

## INTRODUÇÃO

O sono é considerado um importante restaurador de doenças e lesões. A interrupção do sono está associada à disfunção do sistema imunológico, diminuição da resistência a infecções, alterações no equilíbrio do nitrogênio, prejuízo na cicatrização de feridas e consequências cardiorrespiratórias e neurológicas negativas.<sup>(1)</sup> Em pacientes hospitalizados, aspectos como dor, ansiedade, efeitos de medicamentos, estímulos ambientais e intervenções médicas e de cuidados, além da própria doença aguda, contribuem para afetar a quantidade e qualidade do sono.<sup>(2,3)</sup>

Na UTI são encontradas alterações significativas na arquitetura do sono. Os pacientes apresentam sono fortemente fragmentado e distúrbios do ritmo circadiano com latências de sono prolongadas, despertares frequentes e reduzida eficiência noturna do sono.<sup>(4,5)</sup> Os distúrbios do sono são considerados uma complicação frequentemente negligenciada, com prevalência em mais de 50% dos

pacientes criticamente doentes, especialmente aqueles muito graves e sépticos.<sup>(6-11)</sup>

Para uma investigação adequada dos distúrbios do sono, podem-se utilizar a avaliação clínica, métodos objetivos e métodos subjetivos. Dentre os métodos objetivos, a polissonografia é o exame padrão ouro de monitoramento do sono e pode fornecer informações sobre os estágios e ciclos do sono dos pacientes.<sup>(12)</sup> No entanto, para a realização desse exame, é necessário um local com estrutura física adequada e recursos humanos com treinamento específico, o que exige um investimento financeiro muitas vezes elevado, dificultando sua disponibilidade no âmbito hospitalar, principalmente nas UTIs.<sup>(5,13,14)</sup>

Entre os métodos subjetivos de avaliação do sono na UTI, existem questionários usados tanto na rotina clínica quanto em protocolos de pesquisa. Esses questionários são utilizados para fins diagnósticos e de avaliação da resposta ao tratamento, assim como em estudos

## Endereço para correspondência:

Sílvia Valderramas. Avenida Coronel Heráclito dos Santos, 100, Centro Politécnico, Jardim das Américas, CEP 81531-980, Curitiba, PR, Brasil.  
Tel.: 55 41 3361-1744. E-mail: svalderramas@uol.com.br  
Apoio financeiro: Nenhum.



epidemiológicos e ensaios clínicos. São, na maioria dos casos, os únicos meios possíveis na prática clínica para se avaliar o sono diariamente à beira do leito devido a seu baixo custo, praticidade e rapidez.<sup>(9,15,16)</sup> Dos questionários mais utilizados no ambiente de UTIs que avaliam a qualidade do sono, o *Richards-Campbell Sleep Questionnaire*, denominado Questionário de Sono Richards-Campbell (QSRC), e o *Sleep in the Intensive Care Unit Questionnaire*, denominado Questionário de Sono em UTI (QS-UTI), mostram vantagens quanto a sua aplicabilidade e conteúdo.<sup>(17,18)</sup>

Esses instrumentos, porém, foram formulados em língua inglesa e direcionados para suas respectivas populações. A fim de que possam ser aplicados no Brasil, o processo de tradução e adaptação transcultural para a língua portuguesa é necessário, visto que a língua original apresenta suas próprias características. Esse processo não se resume em uma comum tradução de conteúdo e deve ser realizado de forma criteriosa, seguindo metodologias recomendadas pela literatura.<sup>(19-21)</sup>

Desse modo, o objetivo do presente estudo foi realizar a tradução e a adaptação transcultural dos instrumentos QSRC e QS-UTI para a língua portuguesa usada no Brasil e verificar a confiabilidade interobservador dos questionários.

## MÉTODOS

O estudo obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC/UFPR), localizado na cidade de Curitiba (PR), conforme o parecer no. 2.342.453. O desenvolvimento do estudo ocorreu na UTI Adulto do HC/UFPR, que apresenta 14 leitos ativos com quartos privativos, entre junho de 2017 e janeiro de 2018.

O QSRC<sup>(17)</sup> é utilizado para avaliar a qualidade do sono em pacientes elegíveis na UTI. Foi validado contra registros de polissonografia, obtendo uma excelente consistência interna e correlação moderada. Consiste em um questionário autoaplicável de cinco itens, usados para avaliar a profundidade do sono percebida, a latência do sono (tempo para dormir) e despertares, assim como a eficiência e a qualidade do sono. Adaptado em estudos posteriores,<sup>(22-24)</sup> o questionário incluiu um sexto item: avaliação do barulho noturno percebido. Cada item do QSRC tem sua resposta registrada pelo paciente em uma escala visual analógica de 0 mm a 100 mm, e os escores mais altos representam melhor sono. O escore médio dos cinco itens é conhecido como escore total e representa a percepção global do sono.

O QS-UTI,<sup>(18)</sup> além de avaliar a qualidade do sono em pacientes críticos, coleta dados sobre uma variedade de fatores ambientais e da rotina de cuidados, conhecidos por interromper o sono. Primeiramente, os pacientes avaliam a qualidade global do sono em casa nas semanas anteriores a sua admissão na UTI, em uma escala de 1 a 10 (1 = ruim; 10 = excelente) e a qualidade global do sono durante a permanência na UTI, assim como a qualidade do sono no primeiro dia, na metade e no final da permanência na UTI.

Os pacientes também determinam o nível global de sonolência diurna durante a permanência na UTI utilizando uma escala de 1 a 10 (1 = incapaz de ficar acordado; 10 = totalmente alerta e acordado), assim como o nível global de sonolência diurna no primeiro dia, na metade e no final da permanência na UTI. O efeito dos estímulos ambientais sobre a interrupção do sono é observado também em uma escala de 1 a 10 (1 = sem interrupção; 10 = interrupção significativa) e inclui barulho, luminosidade, cuidados da enfermagem (banhos), exames (radiografias de tórax), avaliação dos sinais vitais, coletas de sangue e administração de medicamentos. Assim como em outro estudo,<sup>(25)</sup> acrescentou-se o item "dor" entre os estímulos ambientais avaliados. Por fim, os pacientes avaliam o efeito dos diferentes barulhos presentes na UTI sobre a interrupção do sono usando uma escala de 1 a 10 (1 = sem interrupção; 10 = interrupção significativa). Os barulhos avaliados incluem os alarmes do monitor cardíaco, sons e alarmes do ventilador mecânico, sons da oximetria de pulso, conversas entre os membros da equipe, alarmes de bombas de infusão, sons de nebulizações e vácuos, sons de televisão e sons dos telefones dos médicos e da UTI.

O presente estudo metodológico foi autorizado pelos idealizadores dos instrumentos QSRC e QS-UTI: Dra. Kathy Richards e Dr. Neil Freedman, respectivamente.<sup>(17,18)</sup> Ambos foram desenvolvidos nos EUA na língua inglesa.<sup>(17,18)</sup> Apenas o QSRC apresenta tradução e validação em língua alemã, chinesa e iraniana, também chamada de farsi.<sup>(26-28)</sup>

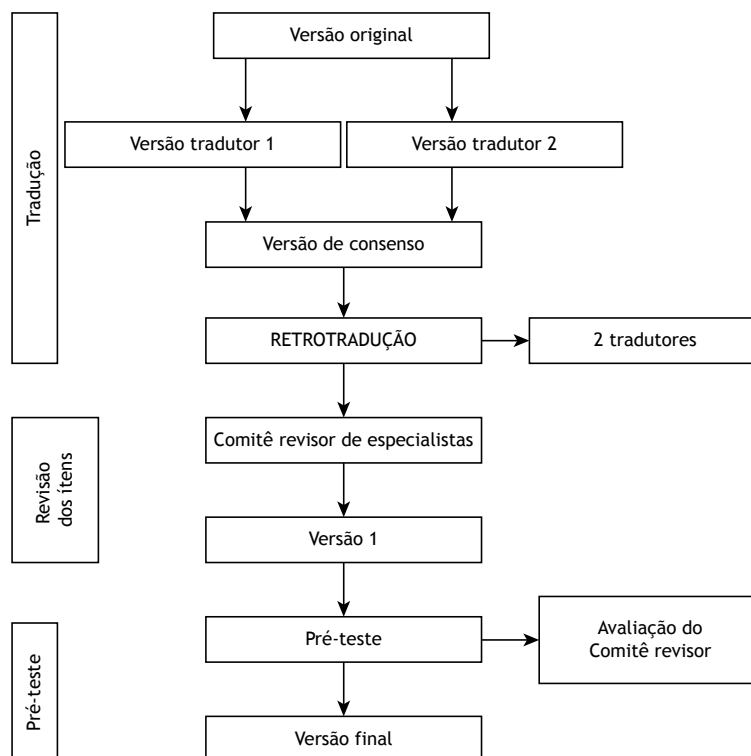
O processo de tradução e adaptação transcultural seguiu os critérios metodológicos recomendados por literatura especializada,<sup>(21,29-31)</sup> composto pelas seguintes etapas: 1) tradução e concordância: após a autorização dos autores originais, os questionários foram traduzidos para a língua portuguesa usada no Brasil por dois tradutores independentes (T1 e T2), nativos na língua portuguesa e fluentes na língua inglesa; um dos tradutores tinha conhecimento dos questionários e do objetivo do presente estudo; o outro não estava familiarizado com os questionários; 2) síntese das traduções: os dois tradutores, juntamente com o grupo de pesquisa, analisaram detalhadamente as versões independentemente traduzidas e utilizaram uma abordagem de consenso para resolver eventuais discrepâncias existentes, produzindo uma versão consensual; 3) tradução reversa: a versão consensual na língua portuguesa foi reversamente traduzida para o idioma original por dois tradutores independentes, nativos na língua inglesa e fluentes na língua portuguesa, sendo que ambos desconheciam as versões originais dos questionários; 4) revisão pelo comitê de especialistas: um comitê multiprofissional, composto por um especialista em pesquisas metodológicas, médicos, fisioterapeutas e todos os tradutores envolvidos no processo, realizou a comparação entre os questionários originais e as traduções reversas. Seu papel foi identificar possíveis divergências e realizar os ajustes necessários, formulando as versões finais das

traduções reversas dos questionários; 5) aprovação dos autores originais: as versões finais reversamente traduzidas para o inglês foram enviadas aos autores originais para suas avaliações e comentários. O comitê de especialistas analisou as considerações dos autores originais, sendo integradas suas sugestões e criadas as versões pré-teste em português; 6) pré-teste na população-alvo e versão final dos questionários: com as versões pré-teste dos questionários foi realizado um treinamento padronizado com dois avaliadores (AV1 e AV2), fisioterapeutas especialistas e atuantes em UTI, a respeito do uso e pontuação dos mesmos. Posteriormente, executou-se um estudo piloto com 11 pacientes, no qual os avaliadores aplicaram os questionários conforme a metodologia descrita nos artigos originais.<sup>(17,18)</sup> O objetivo dessa etapa foi apontar dificuldades durante o uso dos questionários e estabelecer as versões finais (Figura 1).

A coleta de dados foi realizada pelos avaliadores de forma cega e independente. O tempo de aplicação dos questionários, entre um avaliador e outro, ocorreu em torno de 30 min, sendo que a função de avaliador e observador era trocada a cada 5 pacientes. Cada avaliador foi responsável por metade das avaliações. Na tentativa de evitar vieses, as fichas das pontuações eram separadas sem comunicação entre os avaliadores. Foram coletadas informações sobre idade, sexo, motivo da internação, tempo de internação, uso de ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas, escores de *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*,<sup>(29)</sup> entre outros.

Os participantes integraram uma amostra de conveniência, composta por pacientes clínicos e cirúrgicos. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade  $\geq 18$  anos, que permaneceram  $\geq 72$  h na UTI do HC/UFPR, ventilados mecanicamente ou não, e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos os pacientes com triagem positiva para *delirium* de acordo com *Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit*;<sup>(30)</sup> Escala de Coma Glasgow  $< 15$  ou  $< 11T$  (em uso de tubo orotraqueal ou traqueostomia)<sup>(31)</sup>; *Richmond Agitation-Sedation Scale*  $< 0$  (em uso de sedativos) ou  $> 0$  (sem uso de sedativos)<sup>(32)</sup>; ou pacientes incapazes de compreender a língua portuguesa, escrever ou pontuar as respostas. A triagem dos pacientes elegíveis e a coleta de dados foram realizadas pelo AV1 uma hora antes da aplicação dos questionários, aproximadamente às 9 da manhã.

Os dados foram analisados por meio do pacote estatístico IBM SPSS Statistics versão 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). A normalidade e a homogeneidade dos dados foram avaliadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As características clínicas e demográficas dos pacientes foram apresentadas em frequência, média e desvio-padrão, ou mediana e intervalo interquartil. A confiabilidade e reprodutibilidade interobservador foram avaliadas pelo coeficiente de correlação intraclassa (CCI) e seu respectivo IC95%, por meio de médias dos escores totais do QSRC, assim como dos domínios 1-5, 6 e 7 do QS-UTI. Em relação à confiabilidade avaliada pelo CCI, considerou-se o seguinte: CCI  $< 0$ , ausência de confiabilidade; CCI =



**Figura 1.** Fluxograma mostrando as etapas da tradução e adaptação transcultural dos questionários.

0,00-0,20, pequena confiabilidade; CCI = 0,21-0,40, fraca confiabilidade; CCI = 0,41-0,60, moderada confiabilidade; CCI = 0,61-0,80, boa confiabilidade; e CCI = 0,81-1,00, alta confiabilidade.<sup>(33)</sup> O nível de significância estatística foi de  $p < 0,05$ .

O tamanho amostral seguiu a metodologia proposta por Terwee et al.,<sup>(34)</sup> que recomendam de 4 a 10 pacientes para cada item dos instrumentos em uma amostra de pelo menos 50 pacientes.

## RESULTADOS

Durante a primeira etapa foram desenvolvidas as versões T1 e T2 dos questionários na língua portuguesa. Na versão consensual, observaram-se poucas diferenças na tradução dos itens, sendo os diferentes termos considerados sinônimos. Foi priorizado o uso de termos e expressões familiares para a população brasileira. Para o QSRC, o item "ruído" foi substituído por "barulho"; no QS-UTI foram substituídos os itens "pobre" por "ruim", "estadia" por "permanência" e "disruptivo" por "interrupção", pois são termos usuais. As traduções reversas do português para a língua inglesa foram muito semelhantes às versões originais e necessitaram de poucas modificações pelos autores originais dos instrumentos.

Durante a reunião com os especialistas, houve um alto grau de concordância verbal e semântica em grande parte dos itens das versões pré-teste. Discutiu-se, com maior atenção, o item 2 do QSRC, onde o termo *sleep latency*, quando traduzido para o português, significa "latência do sono"; entretanto, optou-se por usar o termo "tempo para dormir", visto que poderia haver pacientes que não compreenderiam o termo "latência". Da mesma forma, o item 3 do QS-UTI foi analisado e foi encontrada uma discrepância nas interpretações do termo "*no sleep*", que traduzido para o português significa "não dorme"; contudo, por se tratar de um item que avalia a qualidade do sono, o comitê sugeriu sua substituição pelo termo "ruim", assim como foi determinado para os itens 1 e 2 do QS-UTI, que também se referem à qualidade do sono. Todos os itens estão resumidos nas Tabelas 1 e 2.

Na etapa pré-teste, os avaliadores não relataram dificuldades oriundas da aplicação ou dúvidas na compreensão dos pacientes sobre os itens; por isso, não foram realizadas alterações complementares às versões finais dos questionários. Os instrumentos foram de rápida aplicação, sendo que o QSRC demandou cerca de 2-3 min para a avaliação de cada paciente na UTI, e o QS-UTI demandou um tempo total de 4-5 min.

O estudo incluiu 50 pacientes que preencheram os critérios de inclusão. Pouco mais da metade dos indivíduos eram do sexo feminino ( $n = 27$ ; 54%). A média de idade dos participantes foi de  $47,7 \pm 17,5$  anos, com maior prevalência de internação por doenças oncológicas ( $n = 10$ ; 20%). Somente 1 paciente (2%) estava sob uso de ventilação mecânica, 2 (4%) foram submetidos à traqueostomia, e 2 (4%) faziam uso de sedativos no momento da avaliação,

mas sem apresentar desconformidades referentes aos critérios de elegibilidade através do *Richmond Agitation-Sedation Scale*<sup>(32)</sup> e *Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit*.<sup>(30)</sup> As características demográficas e clínicas, assim como os escores dos questionários, estão demonstrados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

Os escores do QSRC foram semelhantes entre AV1 e AV2. O teste de reprodutibilidade apresentou alta confiabilidade interobservador (CCI = 0,84; IC95%: 0,71-0,90;  $p < 0.001$ ).

Os escores também foram semelhantes entre os avaliadores para o QS-UTI. O questionário mostrou boa confiabilidade interobservador para os domínios 1-5 (CCI = 0,75; IC95%: 0,55-0,86;  $p < 0.001$ ) e alta confiabilidade interobservador para os domínios 6 e 7 (CCI = 0,86, IC95%: 0,76-0,92;  $p < 0.001$ ).

## DISCUSSÃO

Cresce o número de estudos referentes à avaliação do sono na UTI, em consequência da intensa preocupação com a qualidade da permanência dos pacientes nesse ambiente e das possíveis sequelas na saúde mental, cognitiva e física dos sobreviventes de uma doença crítica.<sup>(35)</sup> Nesse contexto, alguns questionários foram desenvolvidos para a avaliação específica do sono nessa população. Em comparação com a polissonografia, os questionários proporcionam, a curto e longo prazo, a possibilidade de se avaliar um maior número de pacientes, bem como tornar efetivas as intervenções para a promoção do sono.<sup>(5)</sup>

Pelo fato de não haver questionários traduzidos e adaptados transculturalmente de forma criteriosa para a língua portuguesa, o presente estudo facilita o acesso dos diversos profissionais da saúde, a nível nacional, de duas ferramentas que poderão potencialmente melhorar a qualidade assistencial ao paciente gravemente doente internado em UTI, além de possibilitar a comparação entre resultados de estudos realizados em diferentes países.<sup>(21)</sup>

Os instrumentos QSRC e QS-UTI foram metodicamente traduzidos e adaptados para a língua portuguesa usada no Brasil, objetivando preservar a confiabilidade dessas ferramentas de avaliação.<sup>(36)</sup> É notório que o uso da tradução literal em questionários da área da saúde não é suficiente, pois existem diferenças relevantes entre os contextos culturais, sociais e econômicos dos públicos-alvo do texto original e da tradução.<sup>(19)</sup> Para ressaltar a relevância das adaptações, Behling & Law<sup>(37)</sup> afirmam que esse procedimento deve ser meticuloso e deve contemplar aspectos técnicos, linguísticos e semânticos.

Achados do presente estudo mostraram um alto grau de confiabilidade interobservador no QSRC, com CCI de 0,84, corroborando o estudo de Chen et al.,<sup>(24)</sup> que também demonstrou alta confiabilidade desse questionário na versão chinesa, com CCI de 0,91. No questionário na língua iraniana, a confiabilidade foi considerada boa, com CCI de 0,71.<sup>(25)</sup>

**Tabela 1.** Traduções realizadas pelos tradutores 1 e 2 e a versão final do Questionário de Sono Richards-Campbell.

Item	Versão original		Tradutor 1		Tradutor 2		Versão final	
	Medida	Questão	Medida	Questão	Medida	Questão	Medida	Questão
1	Sleep depth	My sleep last night was: light sleep (0) deep sleep (100)	Profundidade do sono	Meu sono na última noite foi: sono leve (0) sono profundo (100)	Profundidade do sono	Meu sono ontem à noite foi: sono leve (0) sono profundo (100)	Profundidade do sono	Meu sono na última noite foi: sono leve (0) sono profundo (100)
2	Sleep latency	Last night, the first time I got to sleep, I just never could fall asleep (0) fell asleep almost immediately (100)	Latência do sono	Na última noite, a primeira vez que adormeci, eu: não consegui adormecer (0) adormeci quase imediatamente (100)	Latência do sono	Nesta noite, a primeira vez que adormeci, eu: não consegui adormecer (0) adormeci quase imediatamente (100)	Latência do sono Tempo para dormir <sup>a</sup>	Na última noite, a primeira vez que adormeci, eu: não consegui adormecer (0) adormeci quase imediatamente (100)
3	Awakenings	Last night, I was awake all night long (0) awake very little (100)	Despertar	Na última noite, eu estava: acordado(a) a noite inteira (0) acordei muito pouco (100)	Despertar	Nesta noite, eu estava: acordado(a) a noite inteira (0) despertei muito pouco (100)	Despertar	Na última noite, eu estava: acordado(a) a noite toda (0) acordei muito pouco (100)
4	Returning to sleep	Last night, when I woke up or was awakened, I: couldn't get back to sleep (0) got back to sleep immediately (100)	Voltando ao sono	Na última noite, quando acordei ou fui despertado(a), eu: não consegui voltar a dormir (0) voltei a dormir imediatamente (100)	Retorno ao sono	Nesta noite, quando acordei ou fui acordado(a), eu: não consegui voltar a dormir (0) voltei a dormir imediatamente (100)	Retorno ao sono	Na última noite, quando eu acordei ou fui acordado(a): não consegui voltar a dormir (0) voltei a dormir imediatamente (100)
5	Sleep quality	I would describe my sleep last night as: a bad night's sleep (0) a good night's sleep (100)	Qualidade do sono	Eu descreveria meu sono na última noite como: uma noite ruim de sono (0) uma boa noite de sono (100)	Qualidade do sono	Eu descreveria meu sono na última noite como: ruim noite de sono (0) boa noite de sono (100)	Qualidade do sono	Eu descreveria meu sono na última noite como: ruim noite de sono (0) boa noite de sono (100)
6	Noise	I would describe the noise level last night as: very noisy (0) very quiet (100)	Ruído	Eu descreveria o nível de ruído na última noite como: muito barulhento (0) muito silencioso (100)	Barulho	Eu descreveria o nível de barulho desta noite como: muito barulhento (0) muito quieto (100)	Barulho	Eu descreveria o nível de barulho na última noite como: muito barulhento (0) muito quieto (100)

<sup>a</sup>Alteração realizada após reunião com o comitê de especialistas.

**Tabela 2.** Traduções realizadas pelos tradutores 1 e 2 e a versão final do Questionário de Sono em UTI.

Item	Versão original	Tradutor 1	Tradutor 2	Versão final
1	Rate the overall quality of your sleep at <u>home</u> . Use a scale of 1 to 10 (1 is poor; 10 is excellent)	Avalie a qualidade geral do seu sono em <u>casa</u> . Use uma escala de 1 a 10 (1 = pobre, 10 = excelente)	Classifique a qualidade global do seu sono em <u>casa</u> . Utilize uma escala de 1 a 10 (1 = ruim, 10 = excelente)	Classifique a qualidade global do seu sono em <u>casa</u> . Utilize uma escala de 1 a 10 (1 = ruim, 10 = excelente)
2	Rate the overall quality of your sleep in the <u>ICU</u> . Use a scale of 1 to 10 (1 is poor; 10 is excellent)	Avalie a qualidade geral do seu sono na <u>UTI</u> . Use uma escala de 1 a 10 (1 = pobre, 10 = excelente)	Classifique a qualidade global do seu sono na <u>UTI</u> . Utilize uma escala de 1 a 10 (1 = ruim, 10 = excelente)	Classifique a qualidade global do seu sono na <u>UTI</u> . Utilize uma escala de 1 a 10 (1 = ruim, 10 = excelente)
3	Rate the overall quality of your sleep in the <u>ICU</u> on the following days: (1 is no sleep; 10 is excellent) - On the first night in the ICU - During the middle of your ICU stay - At the end of your ICU stay	Avalie a qualidade geral do seu sono na <u>UTI</u> nos dias seguintes: (1 = não dorme, 10 = excelente) - Na primeira noite na UTI - Durante a metade da sua estadia na UTI - No final da sua estadia na UTI	Classifique a qualidade global do seu sono na <u>UTI</u> nos seguintes dias: (1 = não dorme, 10 = excelente) - Na primeira noite na UTI - Durante a metade da sua permanência na UTI - No final da sua permanência na UTI	Classifique a qualidade global do seu sono na <u>UTI</u> nos seguintes dias: (1 não dorme / <sup>a</sup> 1 = ruim, 10 = excelente) - Primeira noite na UTI - Durante a metade da sua permanência na UTI - No final da sua permanência na UTI
4	Rate the overall degree of <u>daytime sleepiness</u> during your ICU stay: (1 is unable to stay awake; 10 is fully alert and awake)	Avalie o grau geral de <u>sonolência diurna</u> durante sua estadia na UTI: (1 = incapaz de ficar acordado/a, 10 = totalmente alerta e acordado/a)	Classifique o nível global de <u>sonolência diurna</u> durante sua permanência na UTI: (1 = incapaz de ficar acordado/a, 10 = totalmente alerta e acordado/a)	Classifique o nível global de <u>sonolência diurna</u> durante sua permanência na UTI: (1 = incapaz de ficar acordado/a, 10 = totalmente alerta e acordado/a)
5	Rate the overall degree of <u>daytime sleepiness</u> during your ICU stay on the following days: (1 is unable to stay awake; 10 is fully alert and awake) - On the first night in the ICU - During the middle of your ICU stay - At the end of your ICU stay	Avalie o grau geral de <u>sonolência diurna</u> durante sua estadia na UTI nos dias seguintes: (1 = incapaz de ficar acordado/a; 10 = totalmente alerta e acordado/a) - Na primeira noite na UTI - Durante a metade da sua estadia na UTI - No final da sua estadia na UTI	Classifique o nível global de <u>sonolência diurna</u> durante sua permanência na UTI nos seguintes dias: (1 = incapaz de ficar acordado/a; 10 = totalmente alerta e acordado/a) - Na primeira noite na UTI - Durante a metade da sua permanência na UTI - No final da sua permanência na UTI	Classifique o nível global de <u>sonolência diurna</u> durante sua permanência na UTI nos seguintes dias: (1 = incapaz de ficar acordado/a; 10 = totalmente alerta e acordado/a) - Primeira noite na UTI - Durante a metade da sua permanência na UTI - No final da sua permanência na UTI
6	Rate how disruptive the following activities were to your sleep during your ICU stay. Use a scale of 1 to 10 (1 is no disruption; 10 is significant disruption) - Pain - Noise - Light - Nursing Interventions (i.e. baths) - Diagnostic Testing (i.e. chest x-rays) - Vital Signs (blood pressure, pulse, temperature) - Blood Samples - Administration of Medications	Avalie o grau de disruptiva as seguintes atividades foram para seu sono durante sua estadia na UTI. Use uma escala de 1 a 10 (1 = não interrompe, 10 = interrupção significativa) - Dor - Barulho - Luz - Intervenções da enfermagem (ou seja, banhos) - Testes de diagnóstico (ou seja, radiografias de tórax) - Sinais vitais (pressão sanguínea, pulso, temperatura) - Amostras de sangue - Administração de medicamentos	Classifique o nível de interrupção do seu sono para as seguintes atividades durante sua permanência na UTI. Use uma escala de 1 a 10 (1 = sem interrupção, 10 = interrupção significativa) - Dor - Barulho - Luminosidade - Intervenções da enfermagem (isto é, banhos) - Testes de diagnóstico (isto é, radiografias de tórax) - Sinais vitais (pressão arterial, pulso, temperatura) - Amostras de sangue - Administração de medicamentos	Classifique o nível de interrupção do seu sono para as seguintes atividades durante sua permanência na UTI. Use uma escala de 1 a 10 (1 = sem interrupção, 10 = interrupção significativa) - Dor - Barulho - Luminosidade - Cuidados de enfermagem (banhos) - Exames (radiografias de tórax) - Sinais vitais (pressão arterial, pulso, temperatura) - Coletas de sangue - Administração de medicamentos

<sup>a</sup>Alteração realizada após reunião com o comitê de especialistas.

**Tabela 2.** Continuação...

Item	Versão original	Tradutor 1	Tradutor 2	Versão final
7	Rate how disruptive the following noises were to your sleep during your ICU stay. (1 is no disruption; 10 is significant disruption) - Heart Monitor Alarm - Ventilator Alarm - Ventilator - Oxygen Finger Probe - Talking - I.V. Pump Alarm - Suctioning - Nebulizer - Doctor's Beepers - Television - Telephone	Avalie o grau de disruptivo os seguintes ruídos foram para seu sono durante sua estadia na UTI. (1 = não interrompe, 10 = interrupção significativa) - Alarme do monitor cardíaco - Alarme do ventilador - Ventilador - Oximetria de pulso - Conversas - Alarme da bomba de infusão - Sucção - Nebulizador - Telefone do médico - Televisão - Telefone	Classifique o nível de interrupção do seu sono para os seguintes barulhos durante sua permanência na UTI. (1 = sem interrupção, 10 = interrupção significativa) - Alarme do monitor cardíaco - Alarme do ventilador - Ventilador - Oximetria de pulso - Conversas - Alarme da bomba infusora - Vácuo de sucção - Nebulizador - Telefone do médico - Televisão - Telefone da unidade	Classifique o nível de interrupção do seu sono para os seguintes barulhos durante sua permanência na UTI. (1 = sem interrupção, 10 = interrupção significativa) - Alarme do monitor cardíaco - Alarme do ventilador - Ventilador - Oximetria de pulso - Conversas - Alarme da bomba infusora - Vácuo de sucção - Nebulização - Telefone do médico - Televisão - Telefone da unidade

\*Alteração realizada após reunião com o comitê de especialistas.

**Tabela 3.** Características demográficas e clínicas dos pacientes submetidos ao Questionário de Sono Richards-Campbell e ao Questionário de Sono em UTI (N = 50).<sup>a</sup>

Variáveis	Resultados
Idade, anos	47,7 ± 17,5
Sexo feminino	27 (54)
APACHE II	14,9 ± 8,5
Motivo da internação	
Oncológico	10 (20)
Respiratório	8 (16)
Gastroenterológico	6 (12)
Neurológico	5 (10)
Cardiológico	5 (10)
Hepático	4 (8)
Renal	3 (6)
Gestacional	3 (6)
Intoxicação exógena	2 (4)
Neuromuscular	2 (4)
Endócrino	1 (2)
Infecção contagiosa	1 (2)
Índice de comorbidade de Charlson	1,3 ± 1,7
Tabagistas	10 (20)
Tempo de internamento prévio de UTI, dias	2,2 ± 4,4
Tempo de internamento total de UTI, dias	3,5 [3-7]
Uso de ventilação mecânica	1 (2)
Tempo total de ventilação mecânica, dias	0 [0-1]
Uso de traqueostomia	2 (4)
Medicamentos em uso na UTI	
Analgésicos	44 (88)
Sedativos	2 (4)
Ansiolíticos	4 (8)
Drogas vasoativas	11 (22)
Nível de consciência/agitação e sedação no momento da avaliação	
ECG = 15 ou = 11T	48 (96)
RASS = 0	2 (4)

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; ECG: Escala de Coma de Glasgow; e RASS: *Richmond Agitation-Sedation Scale*. <sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp, em n (%) ou mediana [intervalo interquartil].

**Tabela 4.** Escores totais do Questionário de Sono Richards-Campbell e do Questionário de Sono em UTI segundo os avaliadores 1 e 2.<sup>a</sup>

Questionários/avaliadores	Escores
QSRC, mm	
AV1	34,3 [23,6-49,8]
AV2	37,9 [21,5-52,3]
QS-UTI	
AV1-Domínios 1 a 5	6,2 ± 2,0
AV2-Domínios 1 a 5	6,1 ± 2,3
AV1-Domínios 6 e 7	3,1 ± 1,5
AV2-Domínios 6 e 7	3,2 ± 1,7

QSRC: Questionário de Sono Richards-Campbell; QS-UTI: Questionário de Sono em UTI; AV1: avaliador 1; e AV2: avaliador 2. <sup>a</sup>Valores expressos em mediana [intervalo interquartil] ou média ± dp.

No estudo precursor do QSRC,<sup>(17)</sup> a validação foi realizada contra a polissonografia em uma amostra de 70 pacientes críticos, obtendo-se uma correlação válida e confiável. Sabe-se que parte dos pacientes internados em UTI podem apresentar condições de *delirium* e altos níveis de uso de medicamentos sedativos; tais condições limitam a aplicabilidade do QSRC, diminuindo a amostra de potenciais pacientes em até metade da população esperada.<sup>(22)</sup> Esse fato pode parcialmente explicar o número reduzido de pacientes recrutados para o presente estudo.

Embora o QS-UTI não apresente validação contra a polissonografia nem estudos de reprodutibilidade, observa-se no estudo pioneiro<sup>(18)</sup> a avaliação de 203 pacientes e um relevante conteúdo que pontua individualmente os possíveis fatores contribuintes para a interrupção do sono. Nesse cenário, são apreciadas dimensões não encontradas no QSRC, tais como qualidade do sono em casa, sonolência diurna, fatores de interrupção do sono causados pelos cuidados da equipe e fatores de origem ambiental. Estudos utilizando esse questionário<sup>(24,37,38)</sup> demonstraram resultados positivos referentes à implementação de protocolos para

a promoção do sono na UTI e na avaliação pós-UTI, confirmando sua utilidade na prática clínica.

Um problema a ser enfrentado é a falta de rigidez quanto ao uso de instrumentos de avaliação produzidos em outras localidades. Não ajustar as informações de forma metódica ao público-alvo pode prejudicar a qualidade das informações e, conseqüentemente, invalidar estudos sobre o tema abordado.<sup>(39,40)</sup>

Algumas limitações do presente estudo devem ser consideradas. O pequeno tamanho amostral denota uma dificuldade a ser encarada, uma vez que, para completar os questionários, os pacientes devem permanecer despertos e ser cognitivamente capazes de processar as perguntas. Esse perfil de pacientes pode não ter expressiva representatividade na população da UTI. Outra limitação consiste no fato de que esses instrumentos não são considerados padrão ouro para a avaliação do sono na UTI; entretanto, métodos como a polissonografia são muito complexos para ser utilizados e geram altos custos. Com a intenção de diminuir tais restrições práticas e financeiras, particularmente no ambiente crítico, os questionários tornaram-se uma solução para preencher a lacuna existente na literatura, permitindo a investigação e a implementação de intervenções para melhorar a qualidade do sono em pacientes críticos. Por fim, análises psicométricas, como testes de validação construtiva e de consistência interna desses questionários, são necessárias em estudos futuros.

Em resumo, conclui-se que as versões na língua portuguesa do QSRC e QS-UTI foram metodicamente traduzidas e adaptadas transculturalmente para uso no Brasil, seguindo rígidas metodologias, e apresentaram adequada confiabilidade entre os avaliadores, podendo assim ser utilizadas como importantes ferramentas de avaliação do sono nas UTIs de adultos no Brasil.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Dra. Kathy Richards e ao Dr. Neil Freedman a autorização para o uso de seus questionários.

## REFERÊNCIAS

- Parthasarathy S, Tobin MJ. Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2004;30(2):197-206. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2030-6>
- Bano M, Chiaromani F, Corrias M, Turco M, De Rui M, Amodio P, et al. The influence of environmental factors on sleep quality in hospitalized medical patients. *Front Neurol.* 2014;5:267. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00267>
- Park MJ, Yoo JH, Cho BW, Kim KT, Jeong WC, Ha M. Noise in hospital rooms and sleep disturbance in hospitalized medical patients. *Environ Health Toxicol.* 2014;29:e2014006. <https://doi.org/10.5620/eht.2014.29.e2014006>
- Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *J Bras Pneumol.* 2001;163(2):451-457. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.2.9912128>
- Beltrami FG, Nguyen XL, Pichereau C, Maury E, Fleury B, Fagondes S. Sleep in the intensive care unit. *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):539-546. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000000056>
- Kamdar BB, Needham DM, Collop NA. Sleep deprivation in critical illness: its role in physical and psychological recovery. *J Intensive Care Med.* 2012;27(2):97-111. <https://doi.org/10.1177/0885066610394322>
- McKinley S, Fien M, Elliott R, Elliott D. Sleep and psychological health during early recovery from critical illness: an observational study. *J Psychosom Res.* 2013;75(6):539-545. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.09.007>
- Altman MT, Knauert MP, Pisani MA. Sleep Disturbance after Hospitalization and Critical Illness: A Systematic Review. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(9):1457-1468. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201702-148SR>
- Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman Jr J, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005;28(4):499-521. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.4.499>
- Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep.* 1997;20(6):406-422. <https://doi.org/10.1093/sleep/20.6.406>
- Elliott R, McKinley S, Cistulli P, Fien M. Characterisation of sleep in intensive care using 24-hour polysomnography: an observational study. *Crit Care.* 2013;17(2):R46. <https://doi.org/10.1186/cc12565>
- Bourne RS, Minelli C, Mills GH, Kandler R. Clinical review: Sleep measurement in critical care patients: research and clinical implications. *Crit Care.* 2007;11(4):226. <https://doi.org/10.1186/cc5966>

13. Hoey LM, Fulbrook P, Douglas JA. Sleep assessment of hospitalised patients: a literature review. *Int J Nurs Stud.* 2014;51(9):1281-1288. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2014.02.001>
14. Richards KC, O'Sullivan PS, Phillips RL. Measurement of sleep in critically ill patients. *J Nurs Meas.* 2000;8(2):131-144. <https://doi.org/10.1891/1061-3749.8.2.131>
15. Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ. Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4 Pt 1):1155-1162. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9806141>
16. Reichenheim ME, Moraes CL. Operationalizing the cross-cultural adaptation of epidemiological measurement instruments [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica.* 2007;41(4):665-673. <https://doi.org/10.1590/S0034-891020060050000035>
17. Turci AM, Bevilacqua-Grossi D, Pinheiro CF, Bragatto MM, Chaves TC. The Brazilian Portuguese version of the revised Maastricht Upper Extremity Questionnaire (MUEQ-Br revised): translation, cross-cultural adaptation, reliability, and structural validation. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:41. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0497-2>
18. 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>
19. Frisk U, Nordström G. Patients' sleep in an intensive care unit-patients' and nurses' perception. *Intensive Crit Care Nurs.* 2003;19(6):342-349. [https://doi.org/10.1016/S0964-3397\(03\)00076-4](https://doi.org/10.1016/S0964-3397(03)00076-4)
20. Kamdar BB, Shah PA, King LM, Kho ME, Zhou X, Colantuoni E, et al. Patient-nurse interrater reliability and agreement of the Richards-Campbell sleep questionnaire. *Am J Crit Care.* 2012;21(4):261-269. <https://doi.org/10.4037/ajcc2012111>
21. Li SY, Wang TJ, Vivienne Wu SF, Liang SY, Tung HH. Efficacy of controlling night-time noise and activities to improve patients' sleep quality in a surgical intensive care unit. *J Clin Nurs.* 2011;20(3-4):396-407. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2010.03507.x>
22. Bihari S, Doug McEvoy R, Matheson E, Kim S, Woodman RJ, Bersten AD. Factors affecting sleep quality of patients in intensive care unit. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(3):301-307. <https://doi.org/10.5664/jcsm.1920>
23. Krotsetis S, Richards KC, Behncke A, Köpke S. The reliability of the German version of the Richards Campbell Sleep Questionnaire. *Nurs Crit Care.* 2017;22(4):247-252. <https://doi.org/10.1111/nicc.12275>
24. Chen LX, Ji DH, Zhang F, et al. Richards-Campbell sleep questionnaire: psychometric properties of Chinese critically ill patients. *Nurs Crit Care.* 2019;24(6):362-368. doi: <https://doi.org/10.1111/nicc.12357>
25. Rahimi A, Ahmadali A, Feizi F, Siratinir M. The Psychometric Properties of Richard Campbell Sleep Questionnaire in Patients in Intensive Care Unit. *Crit Care Nurs J.* 2018;11(1):e65483. <https://doi.org/10.5812/ccn.65483>
26. Guillemin F. Measuring health status across cultures. *Rheum Eur.* 1995(Suppl 2):102-3.
27. Sperber AD. Translation and validation of study instruments for cross-cultural research. *Gastroenterology.* 2004;126(1 Suppl 1):S124-S128. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.10.016>
28. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(12):1417-1432. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90142-N](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90142-N)
29. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-829. <https://doi.org/10.1097/00003246-198510000-00009>
30. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA.* 2001;286(21):2703-2710. <https://doi.org/10.1001/jama.286.21.2703>
31. Nassar Junior AP, Pires Neto RC, Figueiredo WB de, Park M. Validity, reliability and applicability of Portuguese versions of sedation-agitation scales among critically ill patients. *São Paulo Med J.* 2008;126(4):215-219. <https://doi.org/10.1590/S1516-318020080004000003>
32. Sessler CN, Gosnell M, Grap MJ, Brophy GT, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1338-1344. <https://doi.org/10.1164/rccm.2107138>
33. Sarwal A, Parry SM, Berry MJ, et al. Interobserver Reliability of Quantitative Muscle Sonographic Analysis in the Critically Ill Population. *J Ultrasound Med.* 2015;34(7):1191-1200. <https://doi.org/10.7863/ultra.34.7.1191>
34. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol.* 2007;60(1):34-42. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.03.012>
35. Jutte JE, Erb CT, Jackson JC. Physical, Cognitive, and Psychological Disability Following Critical Illness: What Is the Risk?. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(6):943-958. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1566002>
36. Pilz B, Vasconcelos RA, Marcondes FB, Lodovichi SS, Mello W, Grossi DB. The Brazilian version of STarT Back Screening Tool - translation, cross-cultural adaptation and reliability. *Braz J Phys Ther.* 2014;18(5):453-461. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0028>
37. Behling O, Law KS. Translating questionnaires and other research instruments: problems and solutions. Thousand Oaks: Sage; 2000. <https://doi.org/10.4135/9781412986373>
38. Patel J, Baldwin J, Bunting P, Laha S. The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia.* 2014;69(6):540-549. <https://doi.org/10.1111/anae.12638>
39. Kamdar BB, King LM, Collop NA, Sakamuri S, Colantuoni E, Neufeld KJ, et al. The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU. *Crit Care Med.* 2013;41(3):800-809. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182746442>
40. Herdman M, Fox-Rushby J, Badia X. A model of equivalence in the cultural adaptation of HRQoL instruments: the universalist approach. *Qual Life Res.* 1998;7(4):323-335. <https://doi.org/10.1023/A:1008846618880>





# Implementação de protocolo para profilaxia de tromboembolismo venoso: um estudo antes e depois em pacientes clínicos e cirúrgicos\*

Lisiane Freitas Leal<sup>1,2</sup>, Maicon Falavigna<sup>3</sup>, Marcelo Basso Gazzana<sup>3,4</sup>, Juçara Gasparetto Maccari<sup>3</sup>, Flávia Ghizzoni<sup>3</sup>, Danielle Alves<sup>3</sup>, Bruce Bartholow Duncan<sup>1,2</sup>, Rodrigo Antonini Ribeiro<sup>2,5</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Associação Hospitalar Moinhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Escola de Medicina, Faculdade Meridional, Passo Fundo (RS) Brasil.

**Recebido:** 24 outubro 2018.

**Aprovado:** 13 agosto 2019.

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

\* O estudo foi realizado no Hospital Moinhos de Vento como resultado da dissertação de mestrado de Lisiane Leal no Programa de Pós-Graduação em Cardiologia.

## INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV), que engloba a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP), é uma condição comum em populações com doenças crônicas, especialmente em pacientes hospitalizados.<sup>(1)</sup> Estudos epidemiológicos relatam que cerca de 900 mil pessoas são afetadas a cada ano nos Estados Unidos.<sup>(2)</sup> No Reino Unido as estimativas são de 25 mil mortes evitáveis, por ano, por TEV adquirido em hospitais,<sup>(3)</sup> enquanto, no Brasil, as estimativas para 2015, provavelmente subnotificadas, foram de menos de 2 mil mortes por TVP e EP.<sup>(4)</sup>

Nos hospitais, o TEV é uma das principais causas de morbidade e mortalidade<sup>(5)</sup> e, apesar dos esforços para orientar a prática baseada em evidências,<sup>(3,6)</sup> as taxas de trombopprofilaxia permanecem baixas em todo o mundo.<sup>(7,8)</sup>

Fatores relacionados aos recursos de saúde, equipe médica e padrões de reembolso têm sido associados à baixa adesão às recomendações e, conseqüentemente, à inadequação da profilaxia do TEV.<sup>(9)</sup>

Nesse sentido, estratégias para a melhoria da qualidade (MQ) para engajar os profissionais da saúde e aumentar a prescrição de profilaxia<sup>(6,8,10)</sup> foram testadas, embora métodos como intervenções multifacetadas ainda exijam mais estudo.<sup>(11)</sup> Kahn et al.<sup>(5,7)</sup> sugeriram que intervenções multifacetadas com um componente de alerta podem ser a iniciativa mais eficaz para melhorar a trombopprofilaxia em pacientes hospitalizados, destacando a importância em relação à adoção de intervenções de MQ específicas.<sup>(12)</sup> Portanto, este estudo visou descrever uma intervenção pragmática para implementação de um protocolo, que incluiu, entre outras medidas, um alerta informatizado

## RESUMO

**Objetivo:** Este estudo visou avaliar a adequação da prescrição de profilaxia de tromboembolismo venoso (TEV) após a implementação do protocolo. **Métodos:** Trata-se de um estudo antes e depois realizado em um hospital de cuidados terciários no Rio Grande do Sul, Brasil. Pacientes clínicos e cirúrgicos internados, com 18 anos ou mais, foram avaliados para o risco de TEV e, posteriormente, para adequação da trombopprofilaxia, de acordo com o risco. As avaliações ocorreram antes e depois de uma estratégia de implementação de protocolo, que consistiu em uma plataforma *on-line* para acessar o protocolo, uma postagem pública do diagrama do protocolo, alertas clínicos na sala de convívio médico, alertas de e-mail e alertas *pop-up* no sistema informatizado de prescrição médica. O Desfecho principal foi a adequação da prescrição de profilaxia do TEV de acordo com o protocolo. **Resultados:** Foram avaliados 429 pacientes para adequação da trombopprofilaxia (213 antes e 216 depois). A prevalência de adequação aumentou de 54% para 63% (pré e pós-intervenção, respectivamente) e após o ajuste por tipo de paciente e fase do estudo, a razão de prevalência atingiu (RP) = 1,20, intervalo de confiança de 95% (IC) 1,02-1,42. **Conclusões:** os resultados mostraram que a adequação geral da prescrição de trombopprofilaxia foi discretamente melhorada. Apesar desses resultados, este estudo fornece evidências, até o momento, de uma série de estratégias para implementar o protocolo em instituições privadas em países de renda média com uma equipe médica aberta, pois há poucas pesquisas investigando esse tipo de intervenção simples e pragmática.

**Descritores:** Tromboembolismo venoso; Adesão as diretrizes; Prevenção; Trombopprofilaxia.

## Endereço para correspondência:

Lisiane Freitas Leal. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2400, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 1 438 866-1729. E-mail: lisianeleal@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

para os médicos prescritores, e avaliar a adequação das prescrições de trombopprofilaxia antes e depois dessa implementação.

## MÉTODOS

### Delineamento

Este foi um estudo antes e depois realizado no Hospital Moinhos de Vento (HMV), um hospital privado sem fins lucrativos com 380 leitos no Rio Grande do Sul, Brasil.

### População

Em ambas as fases, os pacientes foram entrevistados prospectivamente, de acordo com sua disponibilidade para responder ao questionário. Os participantes elegíveis incluíram aqueles internados por um dia ou mais por razões clínicas ou cirúrgicas. Os pacientes não eram elegíveis se preenchessem qualquer um dos seguintes critérios de exclusão: (1) idade inferior a 18 anos; (2) diagnóstico de TEV como causa da internação; (3) tratamento com anticoagulação plena já na admissão hospitalar; (4) internação direta em uma unidade de terapia intensiva; (5) tempo de permanência superior a 120 dias; ou (6) gravidez. Os pacientes foram classificados como clínicos ou cirúrgicos com base no motivo da internação.

### Procedimentos

Os dados referentes aos fatores de risco para TEV, risco de sangramento, especialidade médica responsável pela internação e procedimento cirúrgico foram obtidos por meio de entrevistas e revisões de prontuários, registrando-se em um formulário de coleta de dados. Os dados de profilaxia farmacológica foram extraídos do sistema de prontuário eletrônico (EMR).

Médicos com *expertise* em TEV e condução de estudos clínicos participaram do planejamento de todas as fases do estudo, incluindo o teste do formulário antes de sua aplicação. As entrevistas foram realizadas por farmacêuticos e enfermeiros previamente treinados. O mesmo formulário foi utilizado para ambas as fases do estudo. A coleta de linha de base ocorreu em 2014, antes da implementação do protocolo.

O protocolo local de profilaxia do TEV foi desenvolvido com base na 9ª edição das Diretrizes de Prática Clínica baseadas em evidências do *American College of Chest Physicians* (ACCP).<sup>(13)</sup> Para avaliação de risco do TEV, o protocolo aplica o modelo de avaliação de risco do Escore de Previsão de Pádua<sup>(14)</sup> para pacientes clínicos, enquanto, para pacientes cirúrgicos, o risco é avaliado de acordo com características específicas do paciente, incorporando o risco cirúrgico com fatores clínicos.<sup>(15)</sup> De acordo com o protocolo local, a profilaxia farmacológica deve ser considerada para pacientes em risco de TEV que não apresentam alto risco de complicações hemorrágicas graves. Para pacientes clínicos, a trombopprofilaxia foi considerada adequada quando os pacientes estavam em alto risco de TEV, sem risco de sangramento, e receberam a primeira prescrição de anticoagulante até 24 horas depois da internação. Para pacientes cirúrgicos, a prescrição adequada foi definida quando estavam em nível de risco de TEV intermediário ou alto, sem risco de sangramento, e receberam a primeira prescrição de anticoagulante até 24 horas após a cirurgia.

O risco de sangramento foi considerado presente se o paciente apresentava múltiplos fatores de risco, como: 1) úlcera gastroduodenal ativa; 2) sangramento (episódios que necessitavam de transfusão, internação ou intervenção cirúrgica para controle, excluindo dental, nasal, de pele e hemorroida) nos três meses anteriores à internação; ou 3) teve contagem de plaquetas inferior a 50.000 por mm<sup>3</sup>.<sup>(13)</sup> Razão normalizada internacional (RNI) superior a 1,5 foi considerada fator de risco adicional para sangramento. Se não houver teste de contagem de plaquetas ou RIN disponível (ou solicitado) e nenhum fator de risco identificado durante a entrevista, o risco de sangramento será assumido como baixo ou ausente. A trombopprofilaxia recomendada é apresentada na Tabela 1. O protocolo não recomenda um antagonista de vitamina K de dose ajustada ou aspirina para trombopprofilaxia. A profilaxia mecânica só foi recomendada se a profilaxia farmacológica fosse contraindicada.

O desenvolvimento do protocolo foi o primeiro componente da intervenção. Todas as recomendações descritas anteriormente foram implementadas por meio de uma plataforma baseada na Web chamada

**Tabela 1.** Trombopprofilaxia farmacológica recomendada.

Tipo de paciente		Recomendação
Clínicos e cirúrgicos	HBPM	Enoxaparina 40 mg, subcutâneo, a cada 24 h; 40 mg, subcutâneo, a cada 12 h se paciente >140 kg OU
	HNF	Heparina de sódio 5.000 IU subcutânea a cada 12 h; 5.000 IU subcutâneo a cada 8 h se paciente > 140 kg OU
	Fondaparina	2,5 mg a cada 24 h (apenas para pacientes com risco de trombocitopenia induzida pela heparina)
Somente cirurgia ortopédica	Anticoagulantes orais diretos	Rivaroxaban 10 mg, a cada 24 h OU Dabigatran 220 mg, a cada 24 h

HBPM: heparina de baixo peso molecular; HNF: heparina não fracionada.

IPROTOCOLOS, que permite fácil acesso aos percursos clínicos. As estratégias descritas na Tabela 2 foram desenvolvidas e implementadas com a ferramenta IPROTOCOLOS.

A segunda fase da coleta de dados foi realizada em 2015, após a implantação de todos os componentes da intervenção. Em ambas as fases, as entrevistas foram realizadas até alcançar o número exato de pacientes definidos no cálculo do tamanho da amostra.

### Cálculo do tamanho da amostra e estatística

O tamanho da amostra foi calculado considerando um valor  $p$  de 0,05, poder estatístico de 90%, taxa de 50% de adequação de tromboprolifaxia da TEV antes da implementação do protocolo e aumento absoluto esperado de 16% na adequação após a implementação do protocolo.<sup>(16)</sup> Com esses parâmetros, a amostra necessária foi de 396 pacientes. Para garantir a amostra necessária, planejamos um aumento de 10% nos registros, considerando possíveis informações inadequadas fornecidas por pacientes desistentes. Portanto, o tamanho final da amostra foi de 436 pacientes (218 em cada uma das fases do estudo).

As características dos pacientes foram expressas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil para variáveis contínuas, e frequência e percentual para variáveis categóricas. As comparações entre os grupos nas duas fases do estudo foram realizadas utilizando-se o teste T ou um teste não paramétrico para variáveis contínuas e o teste Qui-quadrado para variáveis categóricas. Os testes Qui-quadrado foram utilizados para detectar diferenças de adequação entre 2014 e 2015 (antes e depois da implementação).

A regressão de *Poisson* com variância robusta foi utilizada para calcular a razão de prevalência (RP) de adequação (intervalo de confiança de 95%) quando controlada por fase e tipo de paciente (médico ou cirúrgico).

Todos os valores  $p$  relatados são bicaudais e  $p$  inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Os dados foram analisados por meio da Stata/IC 15 (StataCorp LLC, TX).

### Aprovação ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HMV com o número 700.551. Todos os procedimentos estavam de acordo com as diretrizes nacionais de ética<sup>(17)</sup> e a declaração de Helsinque de 1964.<sup>(18)</sup> Todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito antes do envolvimento nesse estudo.

### RESULTADOS

Foi entrevistado um total de 454 pacientes, 227 pacientes em cada fase (antes e após a implementação). Destes, excluímos 25 pacientes (14 na primeira fase e 11 na segunda fase): 4 pacientes que haviam sido previamente incluídos durante a internação em andamento (duplicados), 3 com internação superior a 120 dias e 18 internados para o tratamento de TEV ou que já vinham recebendo tratamento anticoagulante no momento da internação. Ao final do estudo, foram avaliados 429 pacientes para adequação da tromboprolifaxia (213 antes da implementação do protocolo e 216 depois).

A Tabela 3 resume as características dos pacientes incluídos nas duas fases. As principais diferenças entre os pacientes incluídos em ambas as fases foram o tempo de permanência (dois dias a mais na segunda fase do que na primeira fase;  $p < 0,05$ ), o tipo de paciente de acordo com o serviço de internação (maior proporção de pacientes cirúrgicos na primeira fase;  $p < 0,01$ ) e proporção de infecção aguda ou transtorno reumatológico (quase o dobro na segunda fase;  $p < 0,01$ ). Considerando os fatores de risco do TEV, mobilidade reduzida e idade acima de 70 anos foram as mais prevalentes em ambas as fases.

Pacientes com risco intermediário ou alto de TEV representaram mais de três quartos daqueles avaliados em ambas as fases. Considerando as contraindicações para profilaxia farmacológica, a úlcera ativa e o sangramento durante a internação foram as únicas variáveis avaliadas, uma vez que a contagem de plaquetas e a RNI não estavam disponíveis para 43,5% e 87,5% dos pacientes, respectivamente.

**Tabela 2.** Estratégia pragmática para implementação do protocolo.

Componente	Descrição
Fluxograma de orientações para prática clínica	Foram desenvolvidos três fluxogramas simplificados para pacientes cirúrgicos e clínicos ortopédicos e não ortopédicos. Os protocolos foram fixados na área de circulação dos médicos. Outro fluxograma com as informações completas do protocolo para pacientes cirúrgicos foi fixado na unidade cirúrgica.
Alertas clínicos na sala de convívio médico	Os televisores usados para atualizações médicas foram utilizados para transmitir informações sobre o protocolo TEV. As informações consistiram em um modelo visual de um fluxograma com o seguinte texto: tromboembolismo venoso: seu engajamento é fundamental para reduzir esse risco - Acesse a plataforma.
Alertas de e-mail	Alertas de e-mail foram enviados à equipe médica informando sobre o protocolo e o <i>link</i> para seu acesso.
Alertas informatizados para médicos prescritores	Essa estratégia consistia em um alerta <i>pop-up</i> sobre a primeira prescrição e às 24 h, 48 h e 7 dias após a internação (para qualquer médico prescritor com acesso a prescrição médica eletrônica). O alerta era mostrado apenas para pacientes com 18 anos ou mais com as seguintes informações: “Caro doutor (nome do médico-assistente), é essencial que você avalie o risco de tromboembolismo venoso para o paciente e prescreva profilaxia adequada”.

TEV: tromboembolismo venoso.

A trombopprofilaxia mais frequentemente prescrita antes e depois da implementação do protocolo foi heparina não fracionada (Tabela 4), seguida por heparina de baixo peso molecular. Em nossa amostra, não encontramos nem prescrição de anticoagulantes orais para profilaxia do TEV nem prescrição de profilaxia mecânica.

A adequação geral da trombopprofilaxia foi de 54% antes da intervenção e de 63% após a intervenção, um aumento de 9% na adequação que não alcançou significância estatística ( $p = 0,06$ ). A Tabela 5 apresenta a prevalência por tipo de paciente, mostrando que o aumento da trombopprofilaxia foi devido aos pacientes cirúrgicos (RP = 1,33; IC95%: 1,09-1,62). A razão

**Tabela 3.** Características dos pacientes incluídos nas duas fases do estudo.

Variável	Antes (n=213)	Depois (n=216)	p-valor*
Idade, média de anos (Q1; Q3)	64 (46;77)	67,5 (50,5;79,5)	0,135
Sexo feminino, n (%)	131 (61,5)	131 (60,6)	0,856
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> ), média (DP)	26,5 (4,9)	26,1 (4,8)	0,387
Tempo de internação, <sup>a</sup> média de dias (Q1, Q3)	9 (3;19)	11 (6;22)	<0,05
<b>Serviço de internação</b>			
Clínico, n (%)	82 (38,5)	120 (55,1)	<0,01
Cirúrgico, n (%)	132 (61,5)	98 (44,9)	
<b>Fatores de risco para TEV</b>			
Câncer ativo, <sup>b</sup> n (%)	47 (22,1)	43 (19,9)	0,583
TEV prévio, n (%)	22 (10,3)	16 (7,4)	0,287
Mobilidade reduzida, <sup>c</sup> n (%)	130 (61,0)	145 (67,1)	0,188
Trombofilia, n (%)	2 (0,94)	4 (1,8)	0,421
Idade ≥ 70 anos, n (%)	88 (41,3)	99 (45,8)	0,345
Insuficiência cardíaca e/ou respiratória, n (%)	41 (19,2)	44 (20,4)	0,771
Infarto miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico agudos, n (%)	5 (2,3)	6 (2,8)	0,778
Infecção ou doença reumatológica agudas, n (%)	50 (23,5)	91 (42,1)	<0,01
Obesidade (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	43 (20,2)	46 (21,3)	0,777
Tratamento hormonal, n (%)	23 (10,8)	17 (7,9)	0,297
<b>Pacientes com risco intermediário ou alto de TEV<sup>d</sup></b>	181 (85,0)	171 (79,2)	0,117
<b>Contraindicação à profilaxia farmacológica<sup>e</sup></b>			
Úlcera gastroduodenal ativa, n (%)	8 (3,8)	6 (2,8)	0,569
Sangramento presente na admissão hospitalar, n (%)	29 (13,5)	17 (7,9)	0,060

Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil; DP: desvio padrão; TEV: tromboembolismo venoso; IMC: índice de massa corporal. \*p valor do teste Pearson  $\chi^2$  para variáveis categóricas e de teste de classificação de Wilcoxon para variáveis numéricas; <sup>a</sup>Calculado com base no dia da alta menos o dia da internação; <sup>b</sup>Pacientes com metástases locais ou a distância e/ou em que a quimioterapia ou radioterapia haviam sido realizadas nos últimos seis meses, incluindo bloqueio hormonal; <sup>c</sup>Acamado mais da metade do dia, exceto deslocamento até o banheiro; <sup>d</sup>Avaliação de acordo com a definição do protocolo, o escore de previsão de Pádua ≥ 4 para pacientes clínicos e tipo de cirurgia + fatores de risco individuais para pacientes cirúrgicos; <sup>e</sup>Contraindicações definidas de acordo com o protocolo local com base no 9<sup>o</sup> ACCP.<sup>(19)</sup>

**Tabela 4.** Tipo de profilaxia prescrita no dia da avaliação.

Profilaxia	Antes da intervenção (n=213)	Depois da intervenção (n=216)
Heparina não fracionada, n (%)	84 (57,5)	105 (59,7)
Heparina de baixo peso molecular, n (%)	62 (42,5)	70 (39,8)
Fondaparina, n (%)	-	1 (0,6)
Total	146 (100,0)	176 (100,0)

**Tabela 5.** Prevalência e razão de prevalência de adequação da trombopprofilaxia antes e depois da intervenção.

	Antes (n=213) N (%)	Depois (n=216) N (%)	Valor p*	Razão de prevalência (IC 95%)	Razão de prevalência ajustada** (IC 95%)
Todos os pacientes	115 (54,0)	136 (63,0)	0,06	1,17 (0,99-1,37)	1,20 (1,02-1,42)
Clínicos	43 (52,4)	65 (54,6)	0,76	1,04 (0,80-1,35)	
Cirúrgicos	72 (55,0)	71 (73,2)	<0,05	1,33 (1,09-1,62)	

IC 95%: intervalo de confiança de 95%. \*Valor p do teste Pearson  $\chi^2$ ; \*\*Ajustada por meio da regressão de Poisson (variância robusta) para o tipo de paciente (clínico ou cirúrgico) e a fase do estudo.

de prevalência depois *versus* a adequação geral da trombotoprofilaxia antes da intervenção aumentou significativamente (RP = 1,20; IC95%: 1,02-1,42), apenas quando ajustada para o tipo de paciente e fase do estudo.

## DISCUSSÃO

Nosso estudo descreve os resultados de uma intervenção pragmática para a implementação de um protocolo em um hospital terciário no sul do Brasil. A intervenção começou por meio de uma plataforma Web que permitia fácil acesso aos protocolos clínicos assistenciais, seguido de outras iniciativas simples, como um alerta informatizado para os médicos prescritores. Embora existam limitações para assumir que as mudanças na adequação se devem exclusivamente às estratégias aplicadas,<sup>(20)</sup> os resultados encontrados sugerem que intervenções simples possam ser adotadas e consideradas para a tomada de decisões futuras nesse tipo de cenário. Os resultados de nossa implementação são discutidos a seguir.

Em primeiro lugar, o principal resultado em relação à adequação geral da prescrição de trombotoprofilaxia, após a implementação do protocolo, apresentou melhora significativa apenas para análises ajustadas, confirmada por aumento significativo na adequação para o paciente cirúrgico após a intervenção. Esse resultado é sustentado por evidências anteriores em que a adequação da trombotoprofilaxia é maior em pacientes cirúrgicos e permanece inadequada em pacientes internados não cirúrgicos.<sup>(21-23)</sup> No entanto, esta foi uma análise estratificada conduzida para melhorar a eficiência da estimativa.<sup>(24)</sup>

Em segundo lugar, essa discreta melhora na adequação geral deve ser analisada a fundo em estudos posteriores realizados com esse tipo de intervenção. A literatura atual mostra que a simples implementação de um protocolo deveria ser responsável por aumentar a adequação em torno de 15%.<sup>(16)</sup> De fato, durante anos, estudos transversais em todo o mundo têm documentado a subprescrição da trombotoprofilaxia, com adequação que varia de 10% a 70%,<sup>(9,19,21,25)</sup> e nossa adequação geral para a profilaxia TEV foi semelhante aos dados anteriores.<sup>(9,26-28)</sup> Uma revisão sistemática recente de ensaios randomizados mostrou que os alertas eletrônicos estavam associados à melhora na prescrição de profilaxia (diferença de risco = 16%; IC 95%: 12% a 20%).<sup>(7)</sup> No entanto, ainda não está claro de que maneira intervenções multifacetadas (educação, lembretes, auditoria e *feedback*), incluindo alertas eletrônicos, estão associadas a aumento na proporção de pacientes que recebem profilaxia e até mesmo à redução de TEV sintomático.<sup>(7)</sup> Por outro lado, estudos demonstram que o percentual de pacientes com profilaxia adequada pode chegar a 90% ou mais quando o protocolo é aprimorado por estratégias de alta confiabilidade e MQ, como a integração do protocolo para TEV com prescrição médica.<sup>(6,8,19)</sup> Estratégias adicionais, como o engajamento de equipes

multidisciplinares e iniciativas institucionais de MQ bem estruturadas, são descritas como responsáveis por mudanças na cultura e redução de eventos de TEV.<sup>(6,8)</sup> Diante dessas controvérsias, concordamos que o sucesso das diferentes abordagens depende da adaptação das estratégias às diferenças no contexto em que a iniciativa de MQ ocorre.<sup>(12)</sup>

Em terceiro lugar, nossas estratégias de implementação não envolveram equipes multidisciplinares, sendo direcionadas apenas para a equipe médica. Se, por um lado, esperávamos apenas uma leve melhora na adequação, por outro observamos que é importante tentar um conjunto de estratégias simples para avaliar a adesão ao protocolo antes de implementar outras iniciativas. Muitos estudos demonstraram o impacto de ferramentas eletrônicas e outras estratégias de MQ,<sup>(8,29-32)</sup> mas nenhuma em um cenário caracterizado por um corpo clínico aberto, uma realidade que pode impactar negativamente a adesão ao protocolo.

Em quarto lugar, a inadequação da prescrição de trombotoprofilaxia destaca uma grande preocupação relacionada com a alta frequência de subutilização da profilaxia em pacientes clínicos. Além disso, a prescrição de anticoagulante tanto para pacientes de baixo risco quanto àqueles com alto risco de sangramento confirmou prescrição excessiva em nosso cenário. Outros estudos já descreveram esse problema, no qual pacientes de alto risco são subtratados e pacientes de baixo risco são supertratados.<sup>(23,29)</sup> Além disso, como a contagem de plaquetas e os resultados do RNI não estavam disponíveis para quase metade dos pacientes entrevistados (43,5% sem contagem de plaquetas e 87,5% sem resultados do RIN), é possível assumir que a inadequação é ainda maior do que o documentado.

Finalmente, de acordo com nossos resultados, várias ações adicionais devem ser planejadas para alcançar a adesão ao protocolo e, conseqüentemente, uma melhor adequação da trombotoprofilaxia. Quando comparamos nossos resultados com os de outros países de baixa e média rendas, é possível observar que, apesar de nossa melhor infraestrutura hospitalar, nossos resultados não são melhores.<sup>(21,23,26,27)</sup>

O presente estudo apresenta uma série de limitações. Primeiro, a utilização de um desenho de estudo antes e depois, não controlado, para investigar se intervenções pragmáticas seriam capazes de alcançar a adequação da trombotoprofilaxia em pacientes hospitalizados. Esses estudos apresentam-se como um método relativamente frágil de distinguir causa e efeito, uma vez que qualquer mudança observada pode ser plausivelmente atribuída a outras causas, como tendências seculares. No entanto, estes foram os primeiros resultados de uma mudança cultural e, no presente estudo, levantamos hipóteses sobre um conjunto de estratégias utilizadas para essa implementação. Em geral, não há medidas para esse tipo de intervenção, uma vez que um projeto mais rigoroso não foi possível no contexto deste estudo.<sup>(33)</sup> Em segundo lugar, este estudo foi realizado em um único hospital privado, o que pode reduzir a generalização de nossos resultados, sendo necessários estudos adicionais para

entender melhor se a mesma estratégia seria eficaz em outros contextos. Existem várias características, incluindo o comportamento do médico, que não foram analisadas em nosso estudo. Em terceiro lugar, os médicos prescritores não foram entrevistados, por isso não podemos excluir a possibilidade de que, em alguns casos, informações clínicas adicionais obtidas antes da internação tenham sido levadas em conta na tomada de decisões que neste estudo pareciam inadequadas tendo em conta apenas a base de dados hospitalar. De fato, assumimos que a falta de contagem de plaquetas deveria ser um dado incluído como conhecido apenas pelos médicos, principalmente para pacientes cirúrgicos cujos exames são realizados fora do hospital antes do procedimento. No entanto, não assumimos como classificação incorreta o risco de sangramento, embora faltasse a contagem de plaquetas ou dos valores da RNI, considerando tanto a revisão de prontuários quanto as entrevistas. Além disso, solicitar exames de coagulação rotineiramente se um paciente apresenta histórico de sangramento negativo ainda é questionável e não é consenso entre os médicos.<sup>(34,35)</sup>

Em resumo, após a implementação do protocolo, os resultados mostraram que a adequação geral da prescrição de tromboprofilaxia foi levemente melhorada,

apesar dos esforços. Embora o estudo tenha sido realizado em uma única instituição, pode fornecer melhores evidências que caracterizam uma série de estratégias para a implementação do protocolo em instituições privadas em países de renda média com um corpo clínico "aberto", pois há poucos estudos que investigam essas intervenções simples e pragmáticas. As lições aprendidas e os dados obtidos apoiarão outras iniciativas institucionais, como o engajamento de equipes multidisciplinares e a elaboração de um plano para adotar uma ferramenta eletrônicas de suporte à decisão clínica em esforços futuros para melhorar a profilaxia de TEV.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Sabrina Zimmer, Fabiane Rocca, Lolita Rushel, Deoclecio Martini e Paulo Martins, a equipe de Tecnologia da Informação, todo o apoio ao desenvolvimento deste projeto; a Carisi Polankzyk os conselhos sobre a execução; a Anna Costa por fornecer informações sobre iniciativas de marketing; a Maria Cláudia Schardosim a análise inicial de dados na primeira fase; a Luciano Hammes por idealizar a plataforma IPROTOCOLOS; e a Claudia Buchweitz por sua crítica inestimável.

## REFERÊNCIAS

- Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-015-1311-6>. PMID:26780736.
- Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med*. 2010;38(4, Suppl.):S495-501. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2009.12.017>. PMID:20331949.
- NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism: reducing the risk for patients in hospital [Internet]. London: NICE; 2010 [cited 2017 Nov 13]. Available from: <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG92>
- Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM - por Unidade da Federação - Brasil [Internet]. Brasília: DATASUS; 2017 [cited 2017 Nov 13]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthotm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
- Kahn SR, Morrison DR, Cohen JM, Emed J, Tagalakis V, Roussin A, et al. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized medical and surgical patients at risk for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7(7):CD008201. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008201.pub2>. PMID:23861035.
- Maynard G. Preventing hospital-associated venous thromboembolism: a guide for effective quality improvement [Internet]. 2nd ed. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2015. (AHRQ Publication; 16-0001-EF) [cited 2015 Nov 29]. Available from: <http://www.ahrq.gov/professionals/quality-patient-safety/patient-safety-resources/resources/vtguide/index.html>
- Kahn SR, Morrison DR, Diendéré G, Piché A, Filion KB, Kil-Drori AJ, et al. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized patients at risk for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:CD008201. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008201.pub3>. PMID:29687454.
- Streiff MB, Carolan HT, Hobson DB, Kraus PS, Holzmueller CG, Demski R, et al. Lessons from the Johns Hopkins Multi-Disciplinary Venous Thromboembolism (VTE) Prevention Collaborative. *BMJ*. 2012;344(6):e3935-3935. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e3935>. PMID:22718994.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371(9610):387-94. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60202-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60202-0). PMID:18242412.
- Fuzinato F, Waldemar FS, Wajner A, Elias CAA, Fernandez JF, Hopf JLS, et al. A clinical decision support system for venous thromboembolism prophylaxis at a general hospital in a middle-income country. *J Bras Pneumol*. 2013;39(2):138-46. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000200004>. PMID:23670498.
- Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients. *Chest*. 2012;141(2, Suppl.):e227S-77S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2297>. PMID:22315263.
- Kaplan HC, Brady PW, Dritz MC, Hooper DK, Linam WM, Froehle CM, et al. The influence of context on quality improvement success in health care: a systematic review of the literature. *Milbank Q*. 2010;88(4):500-59. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-0009.2010.00611.x>. PMID:21166868.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, Cook DJ, Balekian AA, Klein RC, Le H, Schulman S, Murad MH. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(4):e195S-226S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2296>.
- Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2450-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x>. PMID:20738765.
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):7S-47S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.1412S3>.
- Maynard G. Preventing hospital: associated venous thromboembolism: a guide for effective quality improvement [Internet]. 2nd ed. Rockville: AHRQ; 2016 [cited 2017 Oct 14]. Available from: <https://www.ahrq.gov/sites/default/files/publications/files/vtguide.pdf>
- Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 [Internet]. Diário Oficial da União; Brasília; 13 jul.

- 2012 [cited 2017 Nov 10]. Available from: [http://www.conselho.saude.gov.br/web\\_comissoes/comep/index.html](http://www.conselho.saude.gov.br/web_comissoes/comep/index.html)
18. WMA: World Medical Association. WMA declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects [Internet]. France: World Medical Association; 2017 [cited 2017 Aug 1]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
  19. Maynard GA, Morris TA, Jenkins IH, Stone S, Lee J, Renvall M, et al. Optimizing prevention of hospital-acquired venous thromboembolism (VTE): prospective validation of a VTE risk assessment model. *J Hosp Med.* 2010;5(1):10-8. PMID:19753640.
  20. Sedgwick P. Before and after study designs. *BMJ.* 2014;349(2):g5074. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g5074>. PMID:25106742.
  21. Bâ SA, Badiane SB, Diop SN, Diouf FS, Fall D, Ka MM, et al. A cross-sectional evaluation of venous thromboembolism risk and use of venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients in Senegal. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(10):493. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2011.05.007>. PMID:22044701.
  22. Singh K, Wright A. Clinical decision support. In: Fennell JT, Dixon BE, editors. *Clin inform study guide*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 111-33. [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-22753-5\\_6](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-22753-5_6)
  23. Mokhtari M, Attarian H, Norouzi M, Koucheh M, Kashani BS, Sirati F, et al. Venous thromboembolism risk assessment, prophylaxis practices and interventions for its improvement (AVAIL-ME Extension Project, Iran). *Thromb Res.* 2014;133(4):567-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2014.01.006>. PMID:24507872.
  24. Sauer BC, Brookhart MA, Roy J, VanderWeele T. A review of covariate selection for non-experimental comparative effectiveness research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(11):1139-45. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.3506>. PMID:24006330.
  25. Fuzinato F, Wajner A, Waldemar FS, Hopf JLS, Schuh JF, Barreto SSM. Venous thromboembolism prophylaxis in a general hospital. *J Bras Pneumol.* 2011;37(2):160-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000200005>. PMID:21537651.
  26. Deheinzeln D, Braga AL, Martins LC, Martins MA, Hernandez A, Yoshida WB, et al. Incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of a multicentric, observational and cross-sectional study in Brazil. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1266-70. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01981.x>. PMID:16706970.
  27. Vazquez F, Watman R, Tabares A, Gumpel C, Baldessari E, Vilaseca AB, et al. Risk of venous thromboembolic disease and adequacy of prophylaxis in hospitalized patients in Argentina: a multicentric cross-sectional study. *Thromb J.* 2014;12(1):15. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-9560-12-15>. PMID:25024645.
  28. Bergmann J-F, Lloret-Linares C, Rami A, Cohen AT, Garay RP, Kakkarak AK, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): results obtained in France. *Presse Med.* 1983;2011(40):e528-37.
  29. Janus E, Bassi A, Jackson D, Nandurkar H, Yates M. Thromboprophylaxis use in medical and surgical inpatients and the impact of an electronic risk assessment tool as part of a multi-factorial intervention. A report on behalf of the eVis study investigators. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;32(3):279-87. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-011-0602-9>. PMID:21643821.
  30. Mitchell JD, Collen JF, Petteys S, Holley AB. A simple reminder system improves venous thromboembolism prophylaxis rates and reduces thrombotic events for hospitalized patients<sup>1</sup>. *J Thromb Haemost.* 2012;10(2):236-43. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04599.x>. PMID:22188121.
  31. Piazza G, Rosenbaum EJ, Pendergast W, Jacobson JO, Pendleton RC, McLaren GD, et al. Physician alerts to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation.* 2009;119(16):2196-201. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.841197>. PMID:19364975.
  32. Maynard G, Jenkins IH, Merli GJ. Venous thromboembolism prevention guidelines for medical inpatients: mind the (implementation) gap. *J Hosp Med.* 2013;8(10):582-8. <http://dx.doi.org/10.1002/jhm.2071>. PMID:23983041.
  33. Brown C, Lilford R. Evaluating service delivery interventions to enhance patient safety. *BMJ.* 2008;337(1):a2764. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a2764>. PMID:19091764.
  34. Haas T, Fries D, Tanaka KA, Asmis L, Curry NS, Schöchl H. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *Br J Anaesth.* 2015;114(2):217-24. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeu303>. PMID:25204698.
  35. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. *Br J Haematol.* 2008;140(5):496-504. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06968.x>. PMID:18275427.



# Complicações precoces em broncoscopia flexível em um hospital universitário

Marcia Jacomelli<sup>1</sup>, Stephania Silva Margotto<sup>1</sup>, Sergio Eduardo Demarzo<sup>1</sup>, Paulo Rogério Scordamaglio<sup>1</sup>, Paulo Francisco Guerreiro Cardoso<sup>1</sup>, Addy Lidvina Mejia Palomino<sup>1</sup>, Viviane Rossi Figueiredo<sup>1</sup>

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

Recebido: 16 maio 2018.  
Aprovado: 29 maio 2019.

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

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar as complicações relacionadas à broncoscopia flexível (BF) e a seus procedimentos de coleta em diferentes doenças pulmonares e de vias aéreas em pacientes ambulatoriais e internados em um hospital universitário. **Métodos:** Foram analisadas retrospectivamente complicações precoces que ocorreram durante e após BF (em até 2 h) registrados no banco de dados do Serviço de Endoscopia Respiratória de um complexo hospitalar localizado na cidade de São Paulo (SP) entre janeiro de 2012 e dezembro de 2013. **Resultados:** Foram analisadas 3.473 BF. Complicações ocorreram em 185 procedimentos (5,3%): sangramento moderado a acentuado, em 2,2%; pneumotórax, em 0,7%; broncoespasmo grave, em 0,8%; complicações gerais (hipoxemia, agitação psicomotora, arritmias, vômitos e hipotensão), em 1,6%; e parada cardiorrespiratória, em 0,03%. Não houve óbitos relacionados aos procedimentos. Especificamente, nos 1.728 pacientes submetidos a biópsias, escovado brônquico e punção aspirativa por agulha fina, houve sangramentos em 75 (4,3%). Entre os 1.191 pacientes que realizaram biópsia transbrônquica, pneumotórax (com necessidade de drenagem torácica) ocorreu em 24 (2,0%). **Conclusões:** Neste grupo de pacientes, a BF se mostrou um método seguro com baixo índice de complicações. A formação adequada e continuada dos médicos especialistas e da equipe de enfermagem, bem como a elaboração de protocolos de atendimento padronizados, são importantes nesse sentido.

**Descritores:** Broncoscopia/efeitos adversos; Biópsia/efeitos adversos; Pneumotórax.

## INTRODUÇÃO

A broncoscopia flexível (BF) é um procedimento minimamente invasivo, amplamente utilizado desde sua introdução na década de 1960, para a visualização direta da árvore traqueobrônquica a fim de diagnosticar e tratar doenças de vias aéreas e dos pulmões. Não obstante o fato de serem baixas, as taxas de complicações existem e variam entre 0,8% e 6,8% em diferentes estudos, ratificando a segurança do método quando adotamos medidas preventivas, como preparo adequado do paciente, avaliação de risco-benefício e utilização de protocolos padronizados durante o procedimento.<sup>(1-3)</sup>

As complicações em geral podem ser decorrentes das medicações utilizadas na sedação e na anestesia tópica.<sup>(4)</sup> Outras complicações podem ser decorrentes da introdução do aparelho na via aérea, dos procedimentos de coleta, como lavado broncoalveolar (LBA), biópsia endobrônquica (BEB), biópsia transbrônquica (BTB) e escovado brônquico (EB), e até mesmo das condições clínicas do paciente.<sup>(1,5)</sup> A maioria das complicações ocorre durante o exame ou nas primeiras horas após seu término, e somente a minoria dos pacientes necessita de internação hospitalar.<sup>(4,6-8)</sup> Efeitos adversos graves com necessidade de interrupção do exame, como pneumotórax hipertensivo, falência cardíaca/respiratória e óbito, são raros e geralmente relacionados à gravidade de doenças

cardíacas ou respiratórias de base e também a casos de obstrução acentuada de vias aéreas centrais.<sup>(2,7,9)</sup> O presente estudo visou analisar a frequência das complicações precoces relacionadas à BF em diferentes patologias torácicas em hospital universitário.

## MÉTODOS

Foram analisadas, retrospectivamente, as complicações precoces que ocorreram durante e após a realização de BF (em até 2 h), registradas no banco de dados do Serviço de Endoscopia Respiratória do Complexo Hospitalar Instituto do Coração/Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, localizado na cidade de São Paulo (SP), entre janeiro de 2012 e dezembro de 2013. A presente pesquisa foi autorizada pelo comitê de ética da instituição (CAPPesq Protocolo SDC 4358/16/024).

Os procedimentos foram realizados com os pacientes monitorizados continuamente (monitor cardíaco, monitor de pressão arterial não invasivo e oximetria) e com suplementação de oxigênio por cateter nasal. A sedação endovenosa foi realizada preferencialmente com midazolam e fentanil, com ou sem associação de propofol, sendo os pacientes mantidos com sedação leve ou moderada dependendo do caso.

## Endereço para correspondência:

Márcia Jacomelli. Instituto do Coração, Setor de Endoscopia Respiratória, Rua Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44, 7º andar, Cerqueira Cesar, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel. 55 11 2661-5612. E-mail: jacomelli.marcia@yahoo.com.br  
Apoio financeiro: Nenhum.



Foram avaliados a idade e o sexo dos pacientes, a procedência dos mesmos (internados ou externos à instituição), as indicações dos exames, os métodos de coleta por BF e suas potenciais complicações.

As complicações foram divididas em complicações gerais dos procedimentos e aquelas relacionadas aos métodos de coleta, como BEB, biópsia de laringe, BTB, EB e punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Como complicações gerais dos procedimentos, consideramos a presença de hipoxemia persistente ( $SpO_2 < 90\%$  durante todo o procedimento, de difícil controle, mesmo com medidas como elevação da mandíbula e aumento da  $FiO_2$  e que se estendeu após o término do procedimento), agitação psicomotora, arritmias, vômitos, broncoespasmo e falência cardiorrespiratória. Como complicações específicas relacionadas aos procedimentos de coleta, consideramos sangramento (em relação a todos os procedimentos de coleta) e pneumotórax (apenas nos pacientes submetidos à BTB). Os sangramentos foram considerados de moderados a intensos quando era necessário interromper o exame ou quando eram adotadas medidas hemostáticas como impactação do broncoscópico no segmento brônquico sangrante, utilização de soro fisiológico 0,9% gelado, utilização de solução de adrenalina (1:20.000), mudança de decúbito do paciente colocando-o sobre o lado biopsiado, introdução de cateter balonado (bloqueador brônquico) ou, ainda, necessidade de intubação seletiva para isolamento do pulmão sangrante. O diagnóstico de pneumotórax era realizado pela associação dos sintomas clínicos (dor torácica ventilatório-dependente e dispneia, com ou sem queda de  $SpO_2$ ) com a presença de pneumotórax em radiografia de tórax.

Todos os pacientes foram orientados previamente sobre o procedimento e seus riscos e mantidos em observação até a alta pela equipe médica e paramédica em até 2 h após o exame.

### Análise estatística

O programa IBM SPSS Statistics, versão 19.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA) foi usado para todas as análises estatísticas. A análise descritiva compreendeu o cálculo das frequências das variáveis estudadas. A variável contínua idade foi descrita como média e desvio-padrão. Foi utilizado teste t de Student para a análise dos dados paramétricos (idade) e o coeficiente de correlação de Pearson para a correlação de dados não paramétricos. Foi adotado um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Foram analisados 3.473 procedimentos de BF, incluindo pacientes ambulatoriais, de enfermaria, de UTI, de pronto-socorro e de centro cirúrgico realizadas em nosso complexo hospitalar. Não foram incluídos na análise os procedimentos de ultrassonografia endobrônquica, laringoscopias simples ou broncoscopias terapêuticas com equipamentos rígidos.

A média de idade dos pacientes foi de  $52,58 \pm 17,33$  anos, predominando o sexo masculino (59,2%). Nesse grupo de pacientes, 2.061 (59,3%) eram ambulatoriais, 935 (27,0%) eram pacientes internados em enfermarias do hospital, e 477 (13,7%) eram pacientes internados em UTIs ou em unidades de emergência (prontos-socorros; Tabela 1).

As indicações de BF nesse grupo de pacientes foram suspeita de infecção (34,8%), suspeita de neoplasia (16,2%), controle/vigilância de transplante de pulmão (8,9%), estadiamento de neoplasia de esôfago (7,6%), investigação/manejo de hemoptise (5,4%), investigação de doenças intersticiais (4,6%), pós-operatório de cirurgia torácica (1,6%) e outras (20,9%, Tabela 1).

Foram realizados 3.701 procedimentos de coleta, dos quais LBA foi o mais frequente, seguido de BTB e EB. Outros procedimentos, como EB, PAAF e biópsias de laringe, foram realizados em 132 pacientes (3,6%). Esses resultados estão apresentados na Tabela 2.

Das 3.473 broncoscopias realizadas, foram observadas complicações em 185 pacientes (5,3%), ocorridas durante ou em até 2 h após o término do procedimento. Do total de complicações, a maioria ocorreu em pacientes submetidos a procedimentos de coleta, em especial a biópsias, somando 99 pacientes (53,5%).

Complicações gerais (hipoxemia, agitação psicomotora, arritmias e vômitos) ocorreram em 56 casos (1,6%). Broncoespasmo com necessidade de interrupção do exame ocorreu em 29 (0,8%) dos casos. Parada cardiorrespiratória ocorreu em 1 paciente (0,03%). Não houve óbitos nesse grupo de pacientes. Do total de BF realizadas, sangramento e pneumotórax ocorreram em 2,2% e 0,7%, respectivamente. Porém, se considerarmos as 1.728 BF realizadas para procedimentos de coleta (BEB, BTB, EB e PAAF), houve sangramento de moderado a intenso em 75 pacientes (4,3%) e pneumotórax em 24 pacientes (2,0%) submetidos à BTB ( $n = 1.191$ ). Houve necessidade de drenagem torácica em todos os casos. Todas as complicações estão descritas na Tabela 2.

As complicações foram mais frequentes em pacientes com idade acima de 50 anos (6,1% vs. 3,9%;  $p = 0,002$ ). Em relação à indicação de BF, complicações ocorreram mais frequentemente na investigação de doença intersticial, suspeita de neoplasias, suspeita de infecção broncopulmonar, no pós-operatório de cirurgia torácica, na investigação de hemoptise, em pacientes transplantados de pulmão e no estadiamento de neoplasia esofágica. Em outros tipos de indicações, como auxílio à intubação ou extubação por via aérea difícil, pacientes em processo de decanulação, vítimas de queimaduras, aspiração de corpo estranho e avaliação de quadros de malácia, fistulas ou estenoses de vias aéreas, complicações ocorreram em 2,8% dos casos (Tabela 1).

Não houve diferenças significativas na frequência de complicações entre pacientes ambulatoriais e pacientes internados (incluindo enfermarias, UTIs e unidades de emergência; Tabela 1).

**Tabela 1.** Características dos pacientes (N = 3.473) e indicações do exame em relação a complicações.<sup>a</sup>

Características	Complicações		p
	Não (n = 3.288)	Sim (n = 185)	
Idade, anos	52,36 ± 17,83	56,45 ± 15,75	0,002
Sexo			
Masculino (n = 2.056)	1.965 (95,6)	91 (4,4)	0,004
Feminino (n = 1.417)	1.323 (93,4)	94 (6,6)	
Origem			
Ambulatório (n = 2.061)	1.939 (94,1)	122 (5,9)	NS
Internação em enfermaria (n = 935)	882 (94,3)	53 (5,7)	
UTI e pronto-socorro (n = 477)	467 (98,0)	10 (2,0)	
Indicação do exame			
Interstício (n = 159)	142 (89,3)	17 (10,7)	NS
Neoplasia (n = 564)	508 (90,1)	56 (9,9)	
Infecção (n = 1.207)	1.127 (93,4)	80 (6,7)	
Pós-operatório de cirurgia torácica (n = 57)	55 (96,5)	2 (3,5)	
Hemoptise (n = 187)	183 (97,9)	4 (2,1)	
Transplante pulmonar (n = 308)	303 (98,4)	5 (1,6)	
Estadiamento neoplasia esofágica (n = 264)	263 (99,6)	1 (0,4)	
Outras (n = 727) <sup>b</sup>	707 (97,2)	20 (2,8)	

NS: não significativo. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%) ou média ± dp. <sup>b</sup>Auxílio na intubação/extubação, avaliação de via aérea (fistulas, malácia, estenose), atelectasia, decanulação, queimados e remoção de corpo estranho.

**Tabela 2.** Descrição dos procedimentos diagnósticos realizados e complicações.

	Tipos	n (%)
Procedimentos diagnósticos (n = 3.701)	Lavado broncoalveolar	1973 (53,3)
	Biópsia transbrônquica	1191 (32,2)
	Biópsia endobrônquica	405 (10,9)
	Escovado brônquico	37 (1,0)
	Punção aspirativa por agulha fina	62 (1,7)
	Biópsia de laringe	33 (0,9)
Complicações (n = 185)	Sangramento <sup>a</sup>	75 (4,3)
	Pneumotórax <sup>b</sup>	24 (2,0)
	Broncoespasmo <sup>c</sup>	29 (0,8)
	Outros <sup>d</sup>	57 (1,63)

<sup>a</sup>Referente a todas as biópsias realizadas (n = 1.728). <sup>b</sup>Referente às biópsias transbrônquicas (n = 1.191).

<sup>c</sup>Referente ao total de broncoscopias (N = 3.473). <sup>d</sup>Hipoxemia, arritmias, tosse, agitação e necessidade de intubação orotraqueal ou parada cardiorrespiratória.

## DISCUSSÃO

A BF é um procedimento minimamente invasivo e utilizado em diversas doenças torácicas.<sup>(5,10,11)</sup> Dados de literatura mundial revelam uma taxa de complicação geral variável, sendo mais elevada quando são realizadas biópsias.<sup>(5,12,13)</sup> Pelo que sabemos, este é o primeiro estudo brasileiro a relatar a taxa global de complicações (5,3%) de BF em um grande número de pacientes; essa taxa está dentro da faixa esperada de acordo com a literatura mundial.<sup>(5,12,13)</sup> A importância em conhecer e relatar tais fenômenos vem de encontro às necessidades constantes de melhorias nas questões de segurança do paciente, no que diz respeito à redução ou prevenção de riscos, especialmente quando se trata de uma instituição de ensino como a nossa. Além disso, o conhecimento do risco inerente ao procedimento é importante na elaboração de termos de consentimento aplicados ao paciente, onde se explica ao mesmo e a

seus familiares, de forma transparente, qual o índice esperado de complicações.

No presente estudo as complicações mais frequentes foram sangramento e pneumotórax. Outras complicações, como broncoespasmo, hipoxemia, hipotensão, arritmias e parada cardiorrespiratória, ocorreram em um menor número de casos, sendo relacionadas a comorbidades respiratórias e cardiovasculares prévias dos pacientes, à passagem do aparelho na via aérea e também aos medicamentos utilizados na sedação e anestesia.

Não observamos diferenças significativas nas taxas de complicações de acordo com a origem dos pacientes, tampouco com a doença respiratória de base. No entanto, não utilizamos escalas de gravidade ou escores preditores de complicações por se tratar de um estudo retrospectivo e observacional; tampouco analisamos outras comorbidades. Apesar disso, observamos que pacientes com doenças intersticiais, neoplasias e

infecções respiratórias tiveram um maior número de complicações. Com base nesses achados e analisando o perfil dos nossos pacientes, consideramos necessidade de internação para os seguintes pacientes: hipoxêmicos de base ou aqueles com risco de hipoxemia ou de outros tipos de descompensação durante ou após o exame, como em portadores de DPOC, asmáticos graves e cardiopatas. A principal finalidade desse tipo de abordagem é a de avaliar clinicamente o paciente antes do procedimento e minimizar o índice de cancelamentos dos exames.

A razão da baixa taxa de complicações em nosso estudo deve-se ao fato de que, na nossa Instituição, o procedimento é normatizado seguindo padrões internacionais. Além disso, os exames são realizados por profissionais habilitados, devidamente treinados e com experiência técnica, não somente na realização do exame, mas também no diagnóstico e manejo das complicações, sendo indispensável a presença de supervisão quando há um médico em treinamento.<sup>(3)</sup> O treinamento médico deve ir além do procedimento de BF e deve incluir as fases pré- e pós-exame.

Na fase pré-exame, o preparo adequado do paciente é uma etapa fundamental na detecção e prevenção de diferentes intercorrências.<sup>(3)</sup> Deve-se realizar uma anamnese específica, objetivando a detecção de contraindicações clínicas para a realização de BF como, por exemplo, parâmetros que indiquem a presença de algum grau de insuficiência respiratória (hipoxemia, taquipneia ou hipercapnia), presença de broncoespasmo no momento do procedimento, arritmias cardíacas descompensadas de qualquer natureza e instabilidade hemodinâmica ou infarto do miocárdio recente (menos de seis semanas).<sup>(4,5,10,11,14,15)</sup> Todos esses parâmetros devem ser considerados dentro do contexto clínico e de indicação do procedimento, pesando seus riscos e benefícios.

Pacientes graves que são submetidos à BF diagnóstica devem ser avaliados em um contexto diferente, que inclui ventilação assistida por equipamentos específicos, equipe multiprofissional e monitorização completa, minimizando os riscos e facilitando a identificação precoce de complicações, permitindo um manejo rápido. Para pacientes portadores de DPOC ou asma que estejam em vigência de broncoespasmo, medidas de controle da pneumopatia de base são pertinentes antes da realização do exame.<sup>(4,15)</sup> Para indivíduos com elevado risco de desenvolver broncoespasmo durante ou logo após o exame, pode-se utilizar um  $\beta_2$ -agonista e corticoide endovenoso antes do procedimento. Se for necessária a coleta de LBA, deve-se utilizar soro fisiológico 0,9% aquecido a 37°C com o propósito de reduzir a indução do broncoespasmo.<sup>(16)</sup>

Para a prevenção de aspiração de conteúdo gástrico, é recomendado em nossa instituição jejum de 8 h para alimentos sólidos e semissólidos, de 4 h para leite materno e de 2 h para líquidos claros e coados. No entanto, para pacientes intubados em ventilação mecânica com sonda nasoesférica, o tempo de jejum poderá ser reconsiderado de acordo com a urgência

para a realização do exame, devendo cada caso ser discutido individualmente. Nessas situações, sugere-se um melhor controle da insuflação do balonete da cânula de intubação, suspensão da dieta antes do exame e manutenção da sonda nasoesférica aberta para drenagem.<sup>(4,15,17)</sup> Em nosso estudo não tivemos nenhum caso de broncoaspiração durante ou após o procedimento.

Ainda na fase pré-exame, é indispensável o questionamento sobre alergias medicamentosas, intercorrências em cirurgias ou procedimentos prévios e presença de doenças cardiovasculares, doenças endócrinas e comorbidades respiratórias, assim como medicações e doses utilizadas.<sup>(1,12,15)</sup>

Quando houver necessidade de realização de biópsias, EB ou PAAF, é necessária avaliação da coagulação (distúrbios de coagulação ou uso de medicações anticoagulantes). A realização de biópsia durante a BF é considerada um procedimento de risco para sangramento, sendo necessária uma análise cuidadosa das informações da coagulação. A história clínica é importante para identificar sinais de sangramento em atividade. Além disso, pacientes em uso de antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes devem ter suas medicações suspensas de acordo com o tempo preconizado para cada droga, devendo ajustar esse tempo caso o paciente tenha insuficiência hepática ou renal. Em relação à abordagem da coagulação, consideramos como limite seguro para a realização de biópsias o número de plaquetas  $> 50.000/\text{mm}^3$  e o limite de tempo de protrombina/taxa normatizada internacional  $< 1,5$ . Uma taxa de plaquetas  $< 20.000/\text{mm}^3$  representa uma contraindicação para a realização de BF, mesmo sem biópsia.<sup>(4)</sup> Nesses casos, recomenda-se a reposição de plaquetas antes do exame.<sup>(4,9,14,18-21)</sup> Outros dados laboratoriais, como dosagem de ureia e creatinina, devem ser avaliados antes da realização de biópsias.

Em nosso estudo, todos os pacientes receberam oxigênio suplementar, 1-5 L/min, de acordo com a necessidade, durante e após o exame. Os pacientes em UTI que estavam previamente intubados tiveram uma correção temporária da  $\text{FiO}_2$  para 100% durante a realização do procedimento, além de ajustes em outros parâmetros ventilatórios conforme a necessidade.<sup>(4,15)</sup> Desse modo, a frequência de queda de saturação registrada em nosso estudo foi baixa.

A escolha de medicações utilizadas para sedação durante a BF e a dose das mesmas deve ser avaliada de acordo com cada paciente. Em nosso estudo utilizamos midazolam, citrato de fentanila e, ocasionalmente, propofol para a sedação dos pacientes.<sup>(4)</sup> O treinamento adequado da equipe médica que realiza a sedação é importante para a dosagem e manejo de complicações que eventualmente possam ocorrer.

Para a utilização de sedação, o Conselho Federal de Medicina brasileiro, em sua resolução 2.174/2017, preconiza a presença de um segundo médico na sala de exame que seja responsável por administrar a

sedação. Para pacientes com risco de descompensação cardiovascular ou respiratória, o exame poderá ser realizado com intubação traqueal e, se necessário, em UTI.

De igual importância é o conhecimento de antídotos da sedação com benzodiazepínicos e opioides, denominados flumazenil e naloxone, respectivamente. Essas drogas têm potencial efeito adverso, e sua utilização deverá se restringir a situações específicas e realmente necessárias, evitando assim complicações como convulsão ou agitação psicomotora e desconforto respiratório.<sup>(12)</sup> Além disso, quadros de dor podem ocorrer após a utilização de naloxone, especialmente em pacientes oncológicos que estão em tratamento com opioides.

Em relação ao uso de lidocaína tópica para o controle da tosse durante o exame, lembramos que a dose máxima utilizada não deve ultrapassar 7-9 mg/kg, considerada a somatória de todas as doses das diferentes apresentações (gel, 2%; spray, 10%; e líquida, 2%).<sup>(5,12,15)</sup> Deve-se ter cuidado maior em pacientes idosos, pacientes com insuficiência cardíaca, candidíase, infecções ou inflamação de mucosa em vias aéreas superiores ou inferiores, que podem ter absorção maior de lidocaína e consequentemente desenvolver toxicidade. As principais complicações do uso de lidocaína em doses excessivas são náuseas, vômitos, gosto metálico na boca, confusão mental, arritmias cardíacas ou até mesmo convulsões.

Para os procedimentos de biópsias, algumas medidas são importantes para facilitar o manejo de possível sangramento e minimizar o risco de pneumotórax. Sabemos que a quantificação dos sangramentos em BF é difícil, sendo os relatos muito subjetivos. Medidas hemostáticas, como impactação do broncoscópio no brônquio sangrante, utilização de soro fisiológico 0,9% gelado, utilização de solução de adrenalina (dilução 1:20.000), mudança de decúbito (colocar o paciente sobre o lado sangrante) ou colocação de cateteres balonados (em sangramentos mais volumosos ou de difícil controle com as medidas anteriores), são fundamentais e de possível execução.<sup>(4)</sup> Em nosso estudo as quatro primeiras intervenções foram adotadas nos exames de BF diagnóstica. Entendemos a necessidade futura de quantificar melhor os sangramentos em BF, correlacionando-os com medidas broncoscópicas adotadas para seu manejo e com piora clínica pós-exame.

A fluoroscopia pode ser utilizada, sempre que possível, para guiar a biópsia de nódulos ou infiltrados pulmonares, aumentando a segurança em pacientes com enfisema pulmonar e elevado risco de pneumotórax,<sup>(4)</sup> mas não há dados consistentes em relação a outros grupos de pacientes. Em nossa instituição não temos disponibilidade de fluoroscopia para todas as BF realizadas; assim, não analisamos o uso desse método

para guiar a coleta broncoscópica. Apesar disso, as taxas de pneumotórax encontradas nesse grupo de pacientes (2%) estão de acordo com o descrito na literatura (entre 1% e 6%).<sup>(1,3,22,23)</sup>

O treinamento continuado e adequado do broncoscopista é fundamental em todos esses aspectos, não somente no conhecimento teórico, mas também na habilidade prática do manuseio das diferentes técnicas de coleta de materiais e no manejo de possíveis complicações.<sup>(1,12,13,15,24)</sup> A capacitação da equipe não médica e paramédica é fundamental para o bom andamento de todo o processo. Também é importante a disponibilização de material específico e adequado, incluindo equipamento de reanimação, e espaço físico adequado.

Finalmente, em relação aos cuidados após o exame, destacamos a necessidade de repouso na sala de recuperação, sob monitorização, até o retorno completo do nível de consciência.<sup>(24)</sup> No momento da alta, o paciente e seu acompanhante devem ser orientados sobre os cuidados referentes a quedas e acidentes pós-sedação, febre após o procedimento, sangramento e sintomas sugestivos de pneumotórax.<sup>(4)</sup> Especialmente em relação a esses dois últimos, enfatizamos que sangramentos em pequena quantidade podem persistir por 2-3 dias após o exame, sendo o repouso importante. Em caso de persistência do sangramento, o paciente deverá retornar ao hospital para uma melhor avaliação. É importante ressaltar que quadros de pneumotórax podem passar despercebidos após o exame no momento da alta hospitalar. O paciente deverá ser orientado para estar atento ao aparecimento de dor torácica ou dispneia, devendo retornar ao hospital para avaliação médica e possível realização de radiografia de tórax, caso necessário.

Exames radiológicos deverão ser solicitados somente nos casos com sintomas clínicos e suspeitos de pneumotórax.<sup>(4,6-8,10)</sup> Apesar da literatura,<sup>(1)</sup> que relata uma minoria de casos com necessidade de intervenção, em nosso serviço houve a necessidade de colocação de dreno em quase todos os casos de pneumotórax.

O conhecimento dos índices de complicações de um serviço médico é fundamental na elaboração de melhores práticas de atendimento que priorizem a segurança do paciente e a eficiência do serviço de saúde. Nosso estudo mostrou baixos índices de complicações precoces relacionados à BF, porém existem limitações referentes a sua característica retrospectiva, com a utilização de registros de bancos de dados, relatórios escritos dos procedimentos e anotações em livros específicos de complicações do serviço. Esses fatores são sujeitos a falhas de registro e análise, podendo subestimar as reais taxas de complicações. Estudos prospectivos são necessários nesse sentido.





## REFERÊNCIAS

1. Pue CA, Pacht ER. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest*. 1995;107(2):430-432. <https://doi.org/10.1378/chest.107.2.430>
2. Jin F, Mu D, Chu D, Fu E, Xie Y, Liu T. Severe complications

- of bronchoscopy. *Respiration*. 2008;76(4):429-433. <https://doi.org/10.1159/000151656>
3. Facciolongo N, Patelli M, Gasparini S, Lazzari Agli L, Salio M, Simonassi C, et al. Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study of 20,986 bronchoscopies. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2009;71(1):8-14. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2009.370>
  4. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalidet S, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax*. 2013;68 Suppl 1:i1-i44. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203618>
  5. Geraci G, Pisello F, Sciumè C, Li Volsi F, Romeo M, Modica G. Complication of flexible fiberoptic bronchoscopy. Literature review [Article in Italian]. *Ann Ital Chir*. 2007;78(3):183-192.
  6. Frazier WD, Pope TL Jr, Findley LJ. Pneumothorax following transbronchial biopsy. Low diagnostic yield with routine chest roentgenograms. *Chest*. 1990;97(3):539-540. <https://doi.org/10.1378/chest.97.3.539>
  7. Tukey MH, Wiener RS. Population-based estimates of transbronchial lung biopsy utilization and complications. *Respir Med*. 2012;106(11):1559-1565. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.08.008>
  8. Hernández Blasco L, Sánchez Hernández IM, Villena Garrido V, de Miguel Poch E, Nuñez Delgado M, Alfaro Abreu J. Safety of the transbronchial biopsy in outpatients. *Chest*. 1991;99(3):562-565. <https://doi.org/10.1378/chest.99.3.562>
  9. Carr IM, Koegelenberg CF, von Grooten-Bidlingmaier F, Mowlana A, Silos K, Haverman T, et al. Blood loss during flexible bronchoscopy: a prospective observational study. *Respiration*. 2012;84(4):312-318. <https://doi.org/10.1159/000339507>
  10. Alzeer AH, Al-Otaif HA, Al-Hajjaj MS. Yield and complications of flexible fiberoptic bronchoscopy in a teaching hospital. *Saudi Med J*. 2008;29(1):55-59.
  11. Joos L, Patuto N, Chhaged PN, Tamm M. Diagnostic yield of flexible bronchoscopy in current clinical practice. *Swiss Med Wkly*. 2006;136(9-10):155-159.
  12. Kaparianos A, Argyropoulou E, Sampsonas F, Zania A, Efreimidis G, Tsiamita M, et al. Indications, results and complications of flexible fiberoptic bronchoscopy: a 5-year experience in a referral population in Greece. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008;12(6):355-363.
  13. Ibrahim AS, Allangawi MH, Sattar HA, Mobyed HS, Almohammed AA. Indications, diagnostic yields and complications of transbronchial biopsy over 5 years in the State of Qatar. *Saudi Med J*. 2005;26(4):641-645.
  14. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012;120(15):2954-2962. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-415943>
  15. de Blic J, Marchac V, Scheinmann P. Complications of flexible bronchoscopy in children: prospective study of 1,328 procedures. *Eur Respir J*. 2002;20(5):1271-1276. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.02072001>
  16. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group. *Eur Respir J*. 1989;2(6):561-585.
  17. Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration. *Anesthesiology*. 2017;126(3):376-393. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001452>
  18. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(4):259-268. <https://doi.org/10.2165/11318170-000000000-00000>
  19. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld K, Wiene W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103(6):1116-1127. <https://doi.org/10.1160/TH09-11-0758>
  20. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation*. 2011;123(13):1436-1450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004424>
  21. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJ. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest*. 2006;129(3):734-737. <https://doi.org/10.1378/chest.129.3.734>
  22. Colt HG, Matsuo T. Hospital charges attributable to bronchoscopy-related complications in outpatients. *Respiration*. 2001;68(1):67-72. <https://doi.org/10.1159/000050465>
  23. Milman N, Faurouchou P, Munch EP, Grode G. Transbronchial lung biopsy through the fibre optic bronchoscope. Results and complications in 452 examinations. *Respir Med*. 1994;88(10):749-753. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(05\)80197-0](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(05)80197-0)
  24. Alamoudi OS, Attar SM, Ghabrah TM, Kassimi MA. Bronchoscopy, indications, safety and complications. *Saudi Med J*. 2000;21(11):1043-1047.



# Diferentes modelos para avaliar a relação custo-efetividade de inibidores de tirosina quinase do EGFR no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células metastático no contexto do Sistema Único de Saúde

Pedro Aguiar Jr<sup>1</sup> , Felipe Roitberg<sup>2</sup> , Gilberto Lopes Jr<sup>3</sup> ,  
Auro del Giglio<sup>4</sup> 

1. Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP) Brasil.
2. Instituto do Câncer de São Paulo Octavio Frias de Oliveira, São Paulo (SP) Brasil.
3. Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami, Miami, FL, USA.
4. Centro de Estudos e Pesquisa de Hematologia e Oncologia, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP) Brasil.

**Recebido:** 6 setembro 2017.

**Aprovado:** 6 novembro 2019.

Trabalho realizado no Centro de Estudos e Pesquisa de Hematologia e Oncologia, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** O câncer de pulmão é um importante problema de saúde pela sua alta incidência e mortalidade. O tratamento da doença metastática melhorou após o conhecimento de vias moleculares tumorais. Contudo, a terapia-alvo está indisponível para muitos pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). Nosso objetivo foi avaliar a relação custo-efetividade de erlotinibe, gefitinibe e afatinibe vs. quimioterapia no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células no contexto do SUS. **Métodos:** Foram desenvolvidos modelos analíticos distintos baseados em dados da literatura. Os desfechos foram apresentados em *quality-adjusted life years* (QALY, anos de vida ajustados pela qualidade) e *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER, relação custo-efetividade incremental). Todos os custos relacionados ao tratamento e terapias de suporte foram incluídos nos modelos. **Resultados:** No primeiro modelo, dados de estudos retrospectivos apontaram 2,01 anos de vida salvos e uma média de ganho de QALY de 1,169. O ICER variou entre R\$ 48.451,29 (gefitinibe) e R\$ 85.559,22 (erlotinibe). No segundo modelo, dados de uma meta-análise evidenciaram -0,01 ano de vida salvos e uma média de ganho de QALY de 0,178. O ICER foi de R\$ 27.028,30 (gefitinibe) a R\$ 75.203,26 (erlotinibe). **Conclusões:** Não existe um modelo analítico ideal para o SUS. Contudo, diferentes cenários disponíveis na literatura mostram que a terapia-alvo com o uso dessas drogas é custo-efetiva. A adoção de descontos nos preços dos medicamentos melhorará a relação custo-efetividade do tratamento.

**Descritores:** Política pública; Terapia de alvo molecular; Farmacoeconomia; Brasil.

## INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a neoplasia mais comum em todo o mundo, com mais de 1,8 milhão de novos casos diagnosticados em 2012.<sup>(1)</sup> No Brasil, apesar de os dados serem potencialmente subestimados, foram estimados 28.220 novos casos e mais de 22.000 óbitos em decorrência do câncer de pulmão para o ano de 2017.<sup>(2)</sup>

A maioria dos casos de câncer de pulmão (70%) é detectada já em fase avançada, quando o prognóstico é reservado e a sobrevida em 5 anos é próxima de 4%.<sup>(3)</sup> O tratamento padrão da doença avançada na maior parte dos serviços do Sistema Único de Saúde (SUS) ainda é a quimioterapia baseada em platina, que não supera 12 meses na mediana de sobrevida global.<sup>(4,5)</sup>

No início do século XXI, o conhecimento de vias moleculares levou ao desenvolvimento de terapias específicas e uma melhora nos desfechos. O EGFR é o mais estudado no câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC). O EGFR é um receptor transmembrana que conduz sinais para a proliferação celular, angiogênese e

imortalidade celular.<sup>(6)</sup> O tratamento com *tyrosine kinase inhibitors* (TKIs, inibidores de tirosina quinase) dirigidos à via do EGFR levou a uma taxa de resposta tumoral superior a 50% e a um aumento de quase 100% na mediana de sobrevida livre de progressão.<sup>(7-9)</sup>

Apesar dos benefícios significativos, a terapia-alvo (EGFR-TKIs) ainda não está amplamente disponível no SUS devido a seu custo elevado quando comparada à quimioterapia. Atualmente, o SUS reembolsa R\$ 1.100,00 a cada mês de tratamento de câncer de pulmão metastático, enquanto o custo médio mensal das terapias EGFR-TKIs de primeira e segunda gerações varia entre R\$ 2.700,00 e R\$ 5.600,00. O gestor de cada serviço do SUS é responsável por identificar soluções para incorporar a terapia-alvo. As principais opções são transmitir para o orçamento do serviço a diferença no custo do tratamento em comparação ao valor reembolsado pelo SUS ou negociar um valor compatível com o reembolso do SUS junto aos fabricantes.

Tendo em vista todos esses dados, nossa hipótese foi de que a terapia-alvo molecular pode ser custo-efetiva

### Endereço para correspondência:

Pedro Aguiar Jr. Américas Centro de Oncologia Integrado, Rua Martiniano de Carvalho, 741, CEP 01321-001, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 3016-1000. E-mail: pnajpg@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

para o tratamento do CPNPC no Brasil. Além disso, estratégias que levem a uma redução no custo desses medicamentos podem favorecer ainda mais a relação custo-efetividade comparada à da quimioterapia e facilitar a disponibilização desse tratamento para os pacientes do SUS.

Dados de estudos clínicos randomizados são diferentes do atual contexto do SUS.<sup>(7-9)</sup> A primeira diferença em relação à prática atual do SUS é que, naqueles estudos, todos os pacientes foram testados para a presença da mutação do gene *EGFR* e somente pacientes portadores da mutação foram incluídos.<sup>(7,8)</sup> Além disso, todos os estudos apresentaram um índice elevado (ao redor de 70%) de cruzamento entre os braços; ou seja, a maioria dos pacientes recebeu a terapia-alvo molecular de primeira ou de segunda linha e, por isso, não se observou ganho na sobrevida global.<sup>(7-9)</sup> Para permitir uma visão complementar à dos estudos clínicos randomizados,<sup>(7-9)</sup> desenvolvemos modelos distintos baseados em dados de literatura que se aproximem da atual realidade brasileira.

O objetivo primário do presente estudo foi calcular a *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER, relação custo-efetividade incremental) da terapia-alvo (EGFR-TKIs) vs. quimioterapia em diferentes modelos para melhor compreender a relação custo-efetividade dos EGFR-TKIs para o tratamento do CPNPC avançado. Os objetivos secundários foram identificar quais as variáveis que mais influenciam a relação custo-efetividade da terapia-alvo e identificar qual o modelo que mais se assemelha ao ideal para o contexto atual do SUS.

## MÉTODOS

Os autores desenvolveram dois modelos de decisão analítica. Cada modelo considerou uma estratégia diferente baseada em distintos dados da literatura. Em todos os modelos foram realizadas análises determinísticas de sensibilidade para confirmar a robustez dos achados.

O estudo considerou a realidade atual do SUS. Foram considerados os custos do teste da mutação do *EGFR* (sequenciamento Sanger do DNA), aquisição de drogas para o tratamento de primeira linha e posteriores, monitoramento, tratamento de eventos adversos e terapias de suporte.

### Estrutura dos modelos

Em todos os modelos, os pacientes foram classificados em três estados de saúde mutuamente exclusivos: sobrevida livre de progressão, sobrevida após progressão e morte.

O primeiro modelo considerou dois estudos retrospectivos distintos, ambos realizados com populações orientais.<sup>(10,11)</sup> Em um estudo,<sup>(10)</sup> pacientes com mutação do gene *EGFR* foram tratados com EGFR-TKIs de primeira linha, enquanto o outro estudo não realizou o teste de mutação para *EGFR*, tratando todos os pacientes com quimioterapia convencional.<sup>(11)</sup> Nesse modelo foram comparadas duas estratégias:

testar a mutação do gene *EGFR* em todos os pacientes e tratar pacientes portadores de mutações do gene com EGFR-TKIs de primeira linha e quimioterapia no tratamento de segunda linha; e não realizar o teste e tratar todos os pacientes com quimioterapia em todas as linhas de tratamento.

O segundo modelo considerou os dados de uma meta-análise individual que incluiu os principais estudos clínicos randomizados que compararam quimioterapia vs. EGFR-TKIs no tratamento de primeira linha.<sup>(12)</sup> Contudo, a maioria dos pacientes (74%) que foram randomizados para quimioterapia recebeu EGFR-TKIs no tratamento de segunda linha. Assim, nesse modelo, foram comparadas duas estratégias: testar a mutação do gene *EGFR* e tratar pacientes portadores de mutações desse gene com EGFR-TKIs de primeira linha e quimioterapia de segunda linha; e testar a mutação do gene *EGFR* e tratar pacientes portadores de mutações desse gene com quimioterapia de primeira linha e EGFR-TKIs de segunda linha. Os dois modelos estão sumarizados na Figura 1.

### Efetividade clínica e qualidade de vida

Os dados de efetividade foram obtidos por meio das áreas sob as curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global reportadas em cada estudo utilizado nos diferentes modelos.<sup>(10-12)</sup> O seguimento mínimo adotado foi de 5 anos.

Os dados de efetividade do afatinibe foram estimados com base nos resultados de um estudo que comparou afatinibe e gefitinibe demonstrando eficácia semelhante entre ambos com um pequeno benefício em termos de sobrevida livre de progressão para o afatinibe.<sup>(13)</sup>

O *quality-adjusted life years* (QALY, anos de vida ajustados pela qualidade) para cada estado de saúde foi calculado por meio dos valores de utilidade publicados em literatura ajustados pelos eventos adversos de cada tratamento.<sup>(14,15)</sup>

### Custos

Os custos de erlotinibe, gefitinibe e afatinibe foram extraídos do preço máximo de venda ao governo, disponível no portal eletrônico da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.<sup>(16)</sup>

O custo da quimioterapia, independentemente do agente utilizado e da linha de tratamento considerada, foi fixado ao valor remunerado pelo SUS para o tratamento do CPNPC avançado (R\$ 1.100,00 ao mês). A duração de cada tratamento medicamentoso oncológico foi atrelada à sobrevida livre de progressão no tratamento de primeira linha e à sobrevida após progressão no tratamento de segunda linha.

Foram considerados os custos do teste da mutação do *EGFR* (sequenciamento Sanger) para todos os pacientes (considerando que para cada teste positivo, três testes negativos também serão pagos). Os custos do tratamento de eventos adversos e terapias de suporte foram calculados a partir de valores disponíveis na literatura específica para o Brasil.<sup>(17,18)</sup>

### Análises determinísticas de sensibilidade

Os autores realizaram *deterministic sensitivity analyses* (DSA, análises determinísticas de sensibilidade) univariadas em todos os modelos. Foram considerados os IC95% ou variações plausíveis (quando o IC95% não estava disponível). A Tabela 1 sumariza as variáveis consideradas nas DSA.

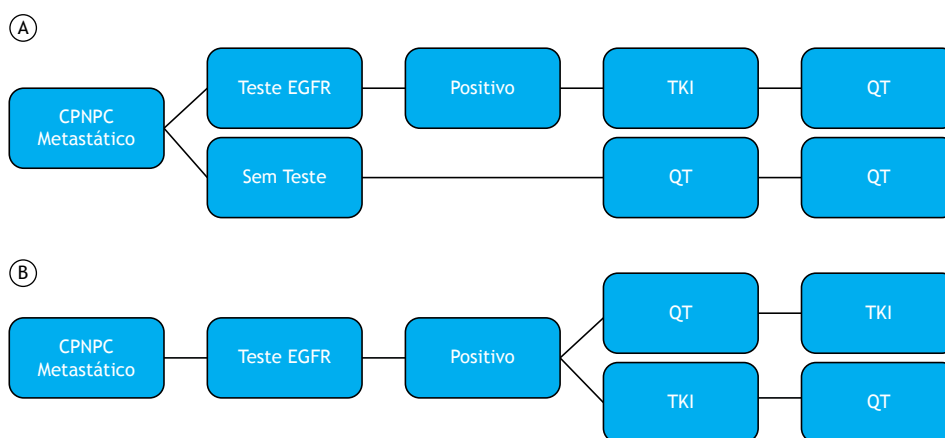
## RESULTADOS

### Modelo de estudos retrospectivos

A estratégia de teste de mutação do gene *EGFR* e a terapia-alvo dirigida para os pacientes portadores de mutações no gene promoveu um ganho de 2,01

anos de vida comparada à estratégia de não realizar o teste e tratar todos os pacientes com quimioterapia.

No caso base, o erlotinibe promoveu um aumento de 1,169 QALY a uma média de custo incremental por paciente de R\$ 100.000,67, o que resultou em um ICER de R\$ 85.559,22 e um custo incremental por ano de vida salvo de R\$ 49.730,96. O gefitinibe promoveu um ganho de 1,173 QALY a um custo incremental por paciente de R\$ 56.839,28, resultando em um ICER de R\$ 48.451,29 e um custo incremental por ano de vida salvo de R\$ 28.266,53. O afatinibe promoveu um aumento de 1,165 QALY e aumentou o custo por paciente em R\$ 58.756,87. O ICER foi de R\$ 50.444,25, e o custo incremental por ano de vida salvo foi de R\$



**Figura 1.** Modelos de decisão analítica. Em A, modelo de estudos retrospectivos. Em B, modelo da meta-análise. CPNPC: câncer de pulmão não pequenas células; TKI: *tyrosine kinase inhibitor* (inibidor de tirosina quinase); e QT: quimioterapia.

**Tabela 1.** Parâmetros da análise determinística de sensibilidade.

Parâmetro	Valor considerado	Mínimo	Máximo
<b>Geral</b>			
Desconto no custo de TKI	10%	NA	NA
	20%	NA	NA
Gefitinibe a custo fixo	R\$ 1.000	NA	NA
<b>Custos</b>			
Erlotinibe	R\$ 5.581,55	NA	NA
Gefitinibe	R\$ 2.701,94	NA	NA
Afatinibe	R\$ 2.824,43	NA	NA
Monitoramento (por ciclo)	R\$ 448,72	R\$ 358,98	R\$ 538,46
Terapia de Suporte (por mês)	R\$ 1.034,31	R\$ 827,45	R\$ 1.241,17
<b>Desfechos</b>			
Utilidade SLP TKI	0,6393	0,6193	0,6593
Utilidade SLP QT	0,6107	0,5907	0,6307
Utilidade pós-progressão	0,4734	0,4334	0,5134
<b>Sobrevida</b>			
IC da SLPm TKI (retrospectivo)	12,1 meses	10,2 meses	13,5 meses
IC da SGM TKI (retrospectivo)	30,9 meses	28,2 meses	35,7 meses
IC da SLPm QT (retrospectivo)	3,1 meses	2,8 meses	3,9 meses
IC da SGM QT (retrospectivo)	11,9 meses	10,2 meses	13,6 meses
HR da SLP (meta-análise)	0,37	0,32	0,42
HR da SG (meta-análise)	1,01	0,88	1,17

TKI: *tyrosine kinase inhibitor* (inibidor de tirosina quinase); NA: não avaliado; SLP: sobrevida livre de progressão; QT: quimioterapia; IC: intervalo de confiança; SLPm: mediana da sobrevida livre de progressão; SGM: mediana da sobrevida global; HR: *hazard ratio*; e SG: sobrevida global.



29.220,16. A Figura 2 apresenta o resultado da DSA no modelo de estudos retrospectivos.

**Modelo da meta-análise**

No modelo da meta-análise, a sobrevida global foi praticamente a mesma para as duas estratégias. O braço que recebeu EGFR-TKIs no tratamento de primeira linha teve -0,01 ano de vida salvo comparado ao braço que recebeu quimioterapia no tratamento de primeira linha.

O erlotinibe promoveu um aumento de 0,193 QALY a um custo incremental médio por paciente de R\$ 14.517,13, o que resultou em um ICER de R\$ 75.203,26. O gefitinibe promoveu um ganho de 0,175 QALY a um custo incremental médio por paciente de R\$ 4.741,93, resultando em um ICER de R\$ 27.028,30. O afatinibe promoveu um aumento de 0,167 QALY e aumentou o custo médio por paciente em R\$ 5.239,37. O ICER foi de R\$ 31.352,97. A Figura 3 apresenta o resultado da DSA no modelo da meta-análise.

**DSA**

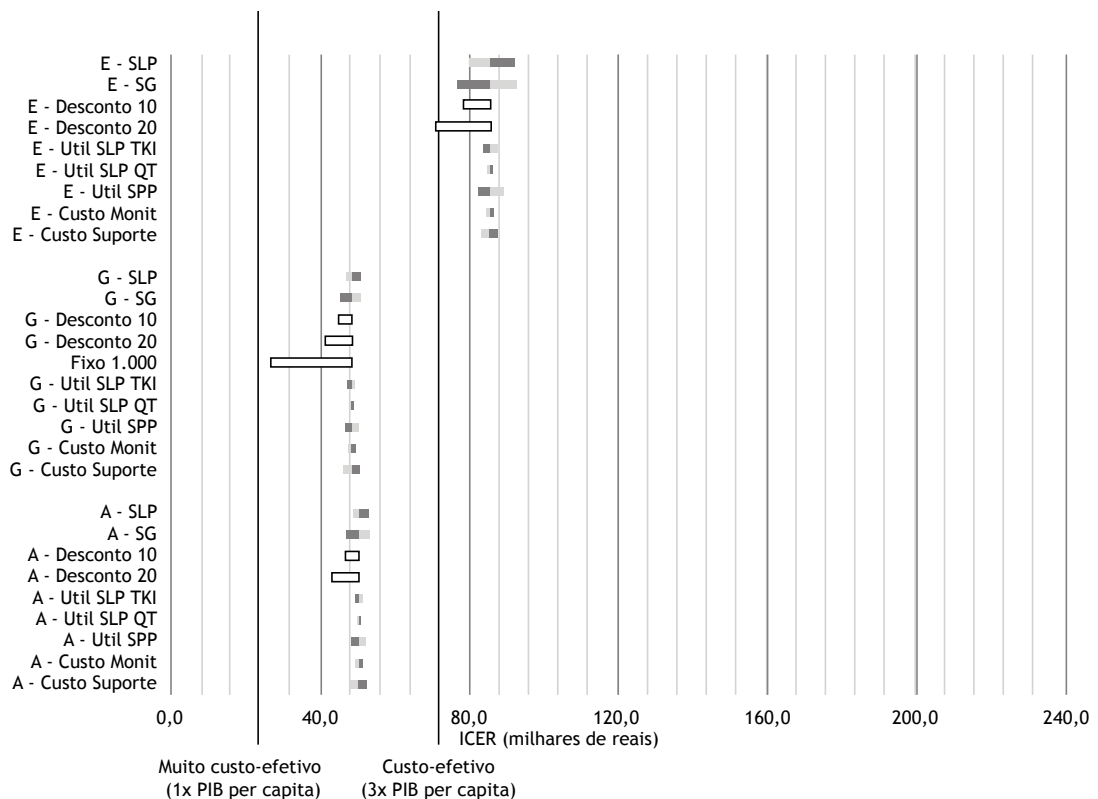
O IC95% da sobrevida global foi a variável de maior influência sobre QALY (variando de 0,009 em seu limite inferior a 1,396 em seu limite superior). A variável que mais influenciou os custos foi o IC95% da sobrevida livre de progressão (aumentando o custo incremental

em até 50% em seu limite superior e reduzindo o custo incremental em até 30% em seu limite inferior).

A aplicação de descontos para a aquisição da droga-alvo ou a fixação do custo de EGFR-TKIs em um valor mensal de R\$ 1.000,00 resultou em uma importante melhora na relação custo-efetividade do tratamento.

**DISCUSSÃO**

O custo do tratamento do câncer é uma preocupação crescente em todo o mundo.<sup>(19)</sup> Nesse sentido, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica publicou recentemente um quadro para avaliar o valor dos tratamentos do câncer considerando eficácia, eventos adversos e custos.<sup>(20)</sup> Embora iniciativas como essa sejam importantes e práticas, modelos de custo-efetividade clássicos continuam a ser indispensáveis para estimar as implicações econômicas de tratamentos contra o câncer em nível nacional. Contudo, para que sejam considerados antes da tomada de decisões em políticas de saúde, algumas regras metodológicas importantes devem ser seguidas pelos estudos de custo-efetividade. A mais importante é a identificação, avaliação e transparente descrição de todos os custos e benefícios relevantes a ser consideradas no estudo.<sup>(21)</sup> Além disso, é importante definir o contexto clínico que foi considerado no estudo de custo-efetividade para se obter os custos e benefícios dos tratamentos e avaliar



**Figura 2.** Diagrama de tornado para inibidores de tirosina quinase vs. quimioterapia (estudos retrospectivos). E: erlotinibe; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; Util: utilidade; TKI: *tyrosine kinase inhibitor* (inibidor de tirosina quinase); QT: quimioterapia; SPP: sobrevida pós-progressão; Monit: monitoramento; G: gefitinibe; A: afatinibe; ICER: *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER, relação custo-efetividade incremental); e PIB: produto interno bruto.

se esse contexto é compatível com a realidade do local onde o estudo será implementado.<sup>(21)</sup>

Os movimentos do mercado, regulamentos governamentais e a legislação tributária influenciam os custos das drogas. As diferenças entre os sistemas mundiais de cuidados de saúde dificultam a tradução dos resultados de um estudo econômico para um contexto diferente do qual foi desenvolvido. Portanto, as avaliações farmacoeconômicas são relativamente específicas do sistema de saúde em que são realizadas.<sup>(21)</sup>

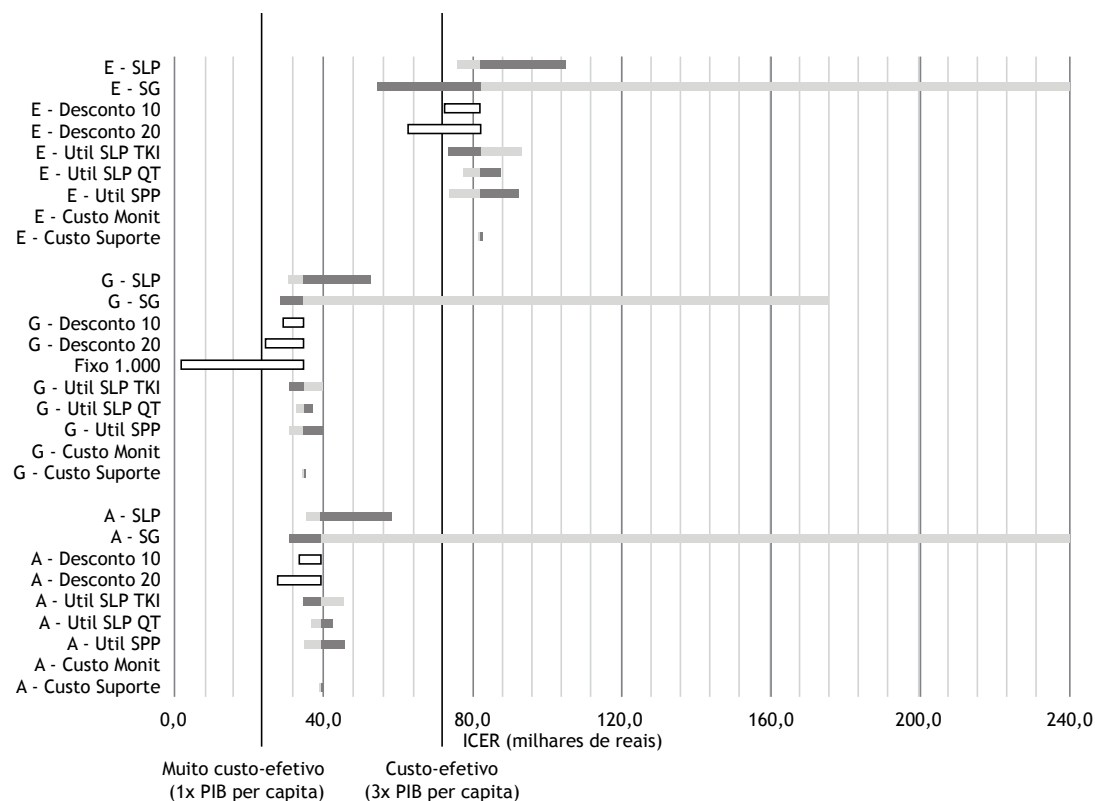
Nesse sentido, a principal limitação do presente estudo foi a literatura utilizada em cada modelo desenvolvido. O ideal seria realizar um estudo prospectivo randomizado com a população brasileira comparando o uso de EGFR-TKIs para pacientes portadores de mutação no gene *EGFR* vs. quimioterapia para pacientes que não realizassem o teste molecular. Contudo, um estudo com esse desenho não seria autorizado por um comitê de ética em pesquisa, dado que os benefícios da terapia-alvo molecular já estão estabelecidos na literatura.

Em nosso estudo, cada modelo desenvolvido apresenta pontos fortes e fracos. No modelo de estudos retrospectivos, os pontos fortes são os valores de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão compatíveis com a literatura e o desenho que mais se assemelha ao ideal para o contexto do SUS. Entretanto, esse modelo é oriundo de dois

estudos retrospectivos que incluíram duas populações completamente distintas. Dados brasileiros, ainda que retrospectivos, poderiam favorecer uma análise com menos limitações. Em relação ao teste da mutação *EGFR*, consideramos os custos do teste por meio do método Sanger, que apresenta um custo inferior ao *Next-Gen Sequencing*, que é o modelo preferencial na atualidade. Além disso, sabemos da dificuldade de se disponibilizar o teste em todos os serviços do SUS em todo o país. A centralização dos serviços para a realização do teste molecular pode diminuir o custo e aumentar a confiabilidade do resultado, enquanto uma capacitação regionalizada permite uma maior agilidade na obtenção do resultado do teste, porém, a um custo superior e com o desafio para sua implementação em diversos locais.

No modelo da meta-análise, os pontos fortes foram os dados robustos obtidos a partir de múltiplos estudos clínicos randomizados que mostram valores de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão compatíveis com os da literatura. Todavia, esse modelo não se assemelha ao contexto do SUS, uma vez que todos os pacientes foram testados para a mutação do gene *EGFR* e cerca de 70% dos pacientes receberam EGFR-TKIs após a falha da quimioterapia.

Apontadas as limitações de cada modelo, os autores acreditam que a junção de todos os achados apresenta um panorama próximo ao ideal para o contexto do SUS.



**Figura 3.** Diagrama de tornado para inibidores de tirosina quinase vs. quimioterapia (meta-análise). E: erlotinibe; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; Util: utilidade; TKI: *tyrosine kinase inhibitor* (inibidor de tirosina quinase); QT: quimioterapia; SPP: sobrevida pós-progressão; Monit: monitoramento; G: gefitinibe; A: afatinibe; ICER: *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER, relação custo-efetividade incremental); e PIB: produto interno bruto.

Outros estudos brasileiros já avaliaram a relação custo-efetividade do uso de EGFR-TKIs para o tratamento do CPNPC avançado. O primeiro deles, desenvolvido pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, discutiu a falta de benefício em termos de sobrevida global e apontou limitações na realização e custeio do teste molecular.<sup>(22)</sup> Contudo, tal análise apresenta limitações metodológicas severas. Consideraram-se somente dados de estudos clínicos randomizados, o que não representa a realidade atual do SUS já que os tumores dos pacientes não são testados rotineiramente e não existe a possibilidade de se receber EGFR-TKIs após a falha da quimioterapia no SUS.

O estudo de Piha et al.<sup>(18)</sup> também considerou os dados disponíveis de estudos clínicos randomizados para a avaliação da eficácia, mas os custos foram obtidos por meio da consulta à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, fazendo com que os custos da quimioterapia baseada em platina fossem superiores aos custos do gefitinibe. Assim, o gefitinibe superou a quimioterapia já que apresentava maior eficácia com um custo inferior. Contudo, a remuneração dos serviços de saúde não é feita pelo custo do tratamento no SUS, como nas redes de saúde privadas, mas é fixada em um valor mensal de R\$ 1.100,00, valor esse utilizado em nosso estudo como o custo da quimioterapia. O custo exato das drogas não é conhecido porque cada hospital realiza negociações próprias com os fabricantes de medicamentos de modo que o custo do tratamento fique dentro do valor remunerado pelo SUS.

Posteriormente, Geib<sup>(17)</sup> realizou outro estudo de custo-efetividade do gefitinibe que comparou a não realização do teste e o tratamento com quimioterapia para todos os pacientes vs. o tratamento com gefitinibe para os pacientes portadores de mutação do gene *EGFR*. Apesar do desenho ideal para o contexto do SUS, o autor extraiu a eficácia da quimioterapia a partir de dados retrospectivos do próprio serviço, enquanto os dados de eficácia do gefitinibe foram extraídos de estudos clínicos randomizados.<sup>(17)</sup> Além de comparar duas populações completamente distintas, sabe-se que a sobrevida em estudos retrospectivos é muitas vezes superestimada quando comparada a em estudos prospectivos randomizados. Como consequência, não houve um benefício clínico significativo, e o gefitinibe não foi considerado custo-efetivo.

Por fim, consideramos que não existe um modelo ideal para responder a pergunta em questão no SUS, mas, avaliando-se os diferentes cenários, podemos concluir que os EGFR-TKIs são custo-efetivos (64% de probabilidade de serem custo-efetivos considerando-se um investimento incremental por paciente de até três vezes o PIB per capita do Brasil). A aplicação de descontos ou a fixação de um valor abaixo da remuneração atual do SUS pode aumentar a probabilidade de custo-efetividade para até 100%. Uma vez incorporados na prática clínica, outra necessidade é o teste molecular para a indicação do tratamento, e essa demanda reforça a importância de investimentos nos serviços de anatomia patológica do SUS.

## REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [cited 2017 Jan 8]. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil; 2015. Available from: <http://inca.gov.br>
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
4. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, von Pawel J, Cormier Y, Gatzemeier U, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):122-130. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.1.122>
5. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16(7):2459-2465. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.7.2459>
6. DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology). 10th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer Health; 2014. 2280 p.
7. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-246. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X)
8. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3327-3334. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806>
9. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-957. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>
10. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, Dahlberg SE, Jackman DM, Jänne PA, et al. Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol*. 2016;11(4):556-565. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.12.103>
11. Ozkaya S, Findik S, Dirican A, Atici AG. Long-term survival rates of patients with stage IIIB and IV non-small cell lung cancer treated with cisplatin plus vinorelbine or gemcitabine. *Exp Ther Med*. 2012;4(6):1035-1038. <https://doi.org/10.3892/etm.2012.714>
12. Lee CK, Davies L, Wu YL, Mitsudomi T, Inoue A, Rosell R, et al. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(6):10.1093/jnci/djw279. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw279>
13. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):577-589. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30033-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30033-X)
14. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:84. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-84>
15. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;62(3):374-380. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.03.019>
16. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2017 [cited 2017 Jan 8]. Listas de preços de medicamentos. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
17. Geib G. Avaliação da custo-efetividade do tratamento do

- adenocarcinoma de pulmão avançado direcionado pela avaliação molecular do EGFR [dissertation]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012.
18. Piha T, Marques M, Paladini L, Teich V. Cost-effectiveness analysis of gefitinib versus chemotherapy protocols in the first line treatment of non small-cell EGFR positive lung cancer [Article in Portuguese]. *J Bras Econ Saude*. 2011;3(3):269-277.
  19. Saltz LB. Perspectives on Cost and Value in Cancer Care. *JAMA Oncol*. 2016;2(1):19-21. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4191>
  20. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Tyne C, Blayney DW, Blum D, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2563-2577. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6706>
  21. Earle CC, Coyle D, Evans WK. Cost-effectiveness analysis in oncology. *Ann Oncol*. 1998;9(5):475-482. <https://doi.org/10.1023/A:1008292128615>
  22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília: Ministério da Saúde; [updated 2013 Nov; cited 2017 Jan 8]. Gefitinibe para câncer de pulmão de células não pequenas em primeira linha. [Adobe Acrobat document, 41p.]. Available from: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Gefitinibe-final.pdf>



# Versão Brasileira do teste da Função Física em Unidades de Terapia Intensiva e do *De Morton Mobility Index*: tradução e adaptação transcultural e propriedades clinimétricas

Vinicius Zacarias Maldaner da Silva<sup>1,2</sup>, Amanda Sanches Lima<sup>1</sup>, Hilana Nadiele<sup>1</sup>, Ruy Pires-Neto<sup>3</sup>, Linda Denehy<sup>4</sup>, Selina M. Parry<sup>4</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Escola Superior de Ciências da Saúde, Brasília (DF) Brasil.
2. Instituto Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília (DF) Brasil.
3. Departamento de Fisioterapia, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
4. Department of Physiotherapy, School of Health Sciences, The University of Melbourne, Melbourne (Vic) Austrália.

Recebido: 21 dezembro 2018.

Aprovado: 12 julho 2019.

Trabalho realizado no Instituto Hospital de Base do Distrito Federal e Escola Superior de Ciências da Saúde, Brasília (DF) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi traduzir e adaptar culturalmente o PFIT-s e o DEMMI ao português brasileiro. **Métodos:** Este estudo consistiu na tradução, síntese e retrotradução da versão original do PFIT-s e DOMMI, incluindo a revisão pelo Grupo de Tradução e o pré-teste da versão traduzida, avaliada pelo comitê especializado. A versão brasileira do DEMMI e do PFIT-s foi aplicada em 60 pacientes cooperativos com pelo menos 48 horas de ventilação mecânica na alta da UTI. A confiabilidade interavaliador das duas escalas foi testada usando um coeficiente de correlação intraclasse (CCI). **Resultados:** Os autores originais de ambas as escalas aprovaram a versão transcultural validada. A tradução e a retrotradução obtiveram consenso; e nenhum item foi alterado. As duas escalas apresentaram uma boa confiabilidade interavaliador (CCI>0,80) e consistência interna ( $\alpha > 0,80$ ). **Conclusão:** As versões adaptadas para o português brasileiro do PFIT-s e do DEMMI mostraram-se fácil de compreender e aplicar clinicamente no ambiente da UTI.

**Descritores:** Fisioterapia; Questionários; Tradução; Unidade de terapia intensiva.

## INTRODUÇÃO

O prejuízo na função física e na fraqueza muscular são evidentes no ambiente da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e continuam a persistir muito após a alta hospitalar, impactando nas atividades de vida diária e participação em funções sociais e de trabalho.<sup>(1,2)</sup>

A avaliação da função física é fundamental para entender a trajetória de recuperação e a eficácia do tratamento em resposta a intervenções, tais como a reabilitação.<sup>(3)</sup> Nos últimos anos, uma série de ferramentas de avaliação foram desenvolvidas especificamente para o ambiente de UTI ou adaptadas de outras populações de pacientes (como geriátricos, neurológicos) para auxiliar na avaliação do funcionamento físico em pacientes com doenças graves.<sup>(4)</sup> Ao selecionar a medida mais adequada para avaliar a eficácia e a mudança ao longo do tempo, profissionais de saúde e pesquisadores precisam considerar se as propriedades clinimétricas da medida em questão foram estabelecidas.<sup>(5)</sup>

Entre essas medidas, os profissionais de saúde podem utilizar a do teste da Função Física na UTI (PFIT-s por *Physical Function in Intensive Care Test-scored*) e o *De Morton Mobility Index* (DEMMI). O PFIT-s é a medida de resultado de uma bateria de exames que envolve quatro componentes: o nível de assistência da posição sentada para em pé, cadência da marcha no lugar, flexor de ombro e força extensora do joelho (com base na escala de classificação de Oxford).<sup>(6)</sup> O PFIT-s é uma

ferramenta de medição robusta com confiabilidade, validade e capacidade de resposta demonstradas e uma diferença mínima importante de mais de 1,5 ponto de 10 estabelecidos utilizando a escala de intervalo.<sup>(4,6,7)</sup> A escala DEMMI é uma medida unidimensional de mobilidade que foi originalmente desenvolvida para a população geriátrica,<sup>(8,9)</sup> e recentemente foi utilizada dentro do ambiente de UTI em um estudo que demonstrou excelente confiabilidade e baixos efeitos teto/piso durante e após a alta da UTI.<sup>(10)</sup>

A maioria das ferramentas de avaliação utilizadas pelos profissionais de saúde para examinar os resultados da capacidade funcional na UTI (incluindo PFIT-s e DEMMI) foram originalmente desenvolvidas em inglês. Para serem utilizadas no Brasil, devem ser traduzidas, adaptadas culturalmente e ter suas propriedades de medidas testadas no ambiente local. Além disso, esse procedimento facilita a comparação dos resultados da mesma medida de efeito em diferentes países e culturas.<sup>(11)</sup> Algumas ferramentas, como a Escala de Estado Funcional para UTI (FSS\_ICU), a Escala de Mobilidade da UTI (IMS) e a Escala Perme de Mobilidade da Unidade de Terapia Intensiva já foram traduzidas para o português brasileiro.<sup>(12,13)</sup> Até o momento, nem o PFIT-s nem o DEMMI foram devidamente traduzidos e validados para uso no Brasil, levando em conta as diferenças linguísticas e culturais. Assim, os objetivos deste estudo foram: 1) traduzir e adaptar culturalmente a escala DEMMI

## Endereço para correspondência:

Vinicius Zacarias Maldaner da Silva. Instituto Hospital de Base do Distrito Federal, SQSW 105, Bloco F, Ap. 413, CEP 70670-426, Brasília, DF, Brasil.  
Tel.: +55 61 33151297. E-mail: viniciusmaldaner@gmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.

e o PFIT-s para o português brasileiro; 2) avaliar as propriedades clinimétricas (ou seja, validade de conteúdo, confiabilidade, efeitos teto/piso) do DEMMI e PFIT-s no Brasil. O *Strengthening of the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)<sup>(14)</sup> e as diretrizes do *Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments* (COSMIN), que avaliam as propriedades de medição dos instrumentos, foram seguidas orientações<sup>(15,16)</sup> na condução e divulgação deste estudo.

## MÉTODOS

Foi obtida autorização de uma das autoras da versão original para este processo, a professora Linda Denehy, da Universidade de Melbourne, Melbourne, Austrália. Este estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética da Fundação de Ensino e Pesquisa para as Ciências da Saúde (FEPECS- Brasília-Brasil), com o processo nº 1.338.188.

### Tradução e adaptação cultural

A tradução e adaptação transcultural foram conduzidas de acordo com as diretrizes propostas por Beaton et al.<sup>(11)</sup> que incluíram as seguintes etapas: tradução, síntese da tradução, retrotradução por um comitê especializado e pré-teste da versão pré-final. Este comitê de especialistas incluiu: um autor da ferramenta original, três fisioterapeutas com mais de 3 anos de experiência especificamente na UTI e quatro tradutores credenciados português-ingles.

O questionário e as instruções foram traduzidos para o português por dois tradutores bilíngues (português e inglês), cuja língua nativa era o português brasileiro. O Tradutor 1 tinha experiência em saúde ocupacional e conhecimento dos conceitos do instrumento, enquanto o Tradutor 2 não tinha experiência em saúde e não estava familiarizado com as ferramentas de avaliação. Ambos os tradutores tinham credenciais de tradutor em português. Uma vez concluídas as versões traduzidas independentes (T1 e T2), as equipes se reuniram com o comitê especializado (que incluiu o projeto e os coordenadores de tradução) para comparar as versões e conciliar as diferenças, resultando em uma versão-piloto traduzida e comum (T12). Em seguida, a versão única foi retrotraduzida ao idioma original por dois outros tradutores independentes e bilíngues que são falantes nativos de inglês e fluentes em português brasileiro, que não tinham conhecimento do instrumento. Esta etapa resultou em duas retrotraduções.

Ao longo do processo, o comitê de especialistas avaliou todas as traduções e retrotraduções. Em vez de focar nos índices de concordância, o Conselho de Tradução tentou fazer o melhor uso da experiência linguística de seus membros. O passo seguinte consistiu na retrotradução T12, que foi realizada por dois tradutores independentes, fluentes em ambas as línguas. As versões retrotraduzidas (B1 e B2) também foram comparadas e conciliadas em uma versão retrotraduzida comum (B12). A B12 foi submetida à avaliação de um dos autores das escalas. Após esse processo, a comissão especializada produziu uma versão pré-final da escala DEMMI e PFIT-s para uso no Brasil. A formação profissional dos participantes é descrita na Tabela 1.

O pré-teste foi realizado para verificar se esta versão era equivalente à escala original e se o grupo-alvo iria compreendê-la corretamente. O objetivo desta fase foi identificar problemas interpretativos em relação às equivalências operacionais, conceituais, semânticas e idiomáticas dos itens, com o objetivo de aprimorar o instrumento, bem como rever e modificar questões problemáticas.

Para o pré-teste, foram selecionados e convidados por e-mail uma amostra de trinta (30) fisioterapeutas (FTs) de hospitais públicos e privados do Brasil. Os critérios de seleção para os fisioterapeutas foram: graduação em fisioterapia e pelo menos um ano de experiência clínica na unidade de terapia intensiva.

Os FTs foram convidados a realizar a leitura da escala, explicar completamente suas respostas e relatar quaisquer problemas. Nenhum dos FTs relatou dificuldade em entender ou interpretar as perguntas.

### Aplicação das escalas traduzidas em um cenário brasileiro

#### Desenho e configuração de estudo

Estudo prospectivo de centro único realizado no Hospital de Base do Distrito Federal dentro das UTIs cirúrgicas e de trauma. Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito.

#### Participantes

Os participantes foram incluídos segundo os critérios seguintes: 1) adultos > 18 anos de idade; 2) mecanicamente ventilado > 48 horas; 3) capazes de movimentar-se pelo menos 10 metros independentemente, antes de sua internação na UTI (com ou sem dispositivo de auxílio); e 4) previsão de permanência na UTI > quatro dias.

**Tabela 1.** Características do Comitê de Especialistas.

Profissional	Formação	Nível Acadêmico	Experiência Profissional
Tradutor 1	Profissional de Idiomas	Mestrado	11 anos
Tradutor 2	Fisioterapeuta	Doutorado	6 anos
Retrotradutor 1	Fisioterapeuta	Mestrado	15 anos
Retrotradutor 2	Profissional de Idiomas	Doutorado	21 anos
Coordenador do Projeto	Fisioterapeuta	Mestrado	15 anos
Coordenador de Tradução	Bacharel em Artes	Doutorado	24 anos

Além disso, devido à natureza voluntária (dependem do esforço do paciente) das medidas físicas, solicitou-se aos participantes a cooperação com as avaliações incluídas. A capacidade de compreender e seguir comandos foi determinada usando os critérios de compreensão de De Jonghe (*abra e feche os olhos; olhe para mim; abra a boca e ponha a língua para fora; acene com a cabeça; abaixe as sobrancelhas quando eu contar até cinco*).<sup>(17)</sup>

Solicitou-se aos participantes marcar pelo menos 3 de 5 em duas ocasiões consecutivas dentro de um período de seis horas.<sup>(17)</sup> Os participantes eram excluídos do estudo se tivessem comprometimento cognitivo antes da internação ou foram internados com uma nova condição neurológica, como acidente vascular cerebral ou lesão medular.

### Medidas de resultado

A versão final em português brasileiro (disponível no [Material Suplementar](#) online) foi testada por dois fisioterapeutas qualificados que haviam recebido um mínimo de 8 horas de treinamento de um fisioterapeuta sênior com 5 anos de experiência na UTI, e que tinham recebido formação específica no desempenho das duas ferramentas de avaliação. A sessão de treinamento incluiu: palestras didáticas e treinamento prático utilizando simulação de pacientes da UTI. Após esta sessão de treinamento, os assessores avaliaram pacientes de UTI elegíveis utilizando o PFIT-s e o DEMMI. Os assessores realizaram seus testes independentemente uns dos outros e estavam cegos para as pontuações obtidas por outro terapeuta. As duas escalas e os avaliadores e foram randomizados por blocos balanceados incompletos usando envelopes lacrados. Todas as avaliações foram feitas dentro de um período de 12 horas, o que possibilitou descansos adequados entre as avaliações para minimizar o cansaço do paciente.

### Descrição do teste da Função Física na UTI (PFIT-s) e do De Morton Mobility Index (DEMMI)

O PFIT-s foi desenvolvido para a UTI e examina quatro atividades: 1) nível de assistência da posição sentada para em pé; 2) cadência da marcha no lugar 3) flexor de ombro; e 4) força muscular extensora do joelho. A força foi avaliada de acordo com a Escala de Classificação de Oxford, que varia de 0 – nenhuma contração muscular visível ou palpável, até 5 – potência normal. Em indivíduos com força maior que a antigravidade (Oxford grau 3), a força foi avaliada isometricamente (em um ponto de alcance). Usamos a técnica isométrica porque é o método preferido para a avaliação de testes manuais de força muscular na UTI.<sup>(18)</sup> Tanto o intervalo quanto a pontuação ordenada estão disponíveis. A escala PFIT-s varia de 0 (incapaz de realizar atividades) a 10 (alto funcionamento físico).<sup>(6)</sup>

O DEMMI é composto por 15 itens. Onze itens são dicotômicos (marcados 0 ou 1) e quatro são marcados 0, 1 ou 2. São 15 atividades hierárquicas de mobilidade (três na cama, três na cadeira, quatro

envolvem equilíbrio estático, duas estão relacionadas a caminhadas e três envolvem equilíbrio dinâmico).<sup>(8)</sup> Os pacientes recebem pontuação de acordo a sua capacidade, como capazes/incapazes ou capazes/parciais/incapazes de executar as tarefas.<sup>(8)</sup> A pontuação total é convertida, por meio da análise de Rasch, em um intervalo de pontuação de 0 a 100, em que 0 representa baixa mobilidade e 100 indica altos níveis de mobilidade independente.<sup>(9)</sup>

As avaliações foram realizadas apenas no momento de alta da UTI. Foram registradas demografias de linha de base, incluindo idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), diagnóstico de internação, comorbidades, gravidade da doença (Avaliação aguda fisiológica e crônica de saúde (APACHE II) nas primeiras 24 horas de internação na UTI). Além disso, foram registradas a permanência na UTI e no hospital, e duração da VM (em dias).

### Força muscular periférica

A extensão do joelho e a força da preensão palmar foram avaliadas usando um dinamômetro digital, *Manual Muscle Testing* (Microfet<sup>®</sup>, Hoogan Scientific, UTAH, EUA). Foram feitas avaliações de força muscular periférica com os pacientes sentados. Três ensaios foram realizados para ambos os membros de acordo com os protocolos publicados, e o maior valor dos três ensaios dos membros foi utilizado como pontuação.<sup>(19,20)</sup> Os valores de força muscular periférica foram representados por unidades de kg, cujos valores mais elevados indicam maior força muscular.

### Escala de Estado Funcional para Unidade de Terapia Intensiva (FSS- UTI)

A FSS-UTI é uma medida de resultado que avalia a função física, especialmente projetada para pacientes na UTI e envolve cinco tarefas funcionais (rolamento, transferência de posição supina para sentada, transferência de posição sentada para em pé, sentar-se na beira da cama e caminhar). Cada tarefa é avaliada utilizando uma escala ordinal de 8 pontos que varia de 0 (incapaz de executar nada) a 7 (independência completa). A pontuação total da FSS-ICU é a pontuação somada dos cinco itens que variam de 0 a 35. As pontuações mais altas indicam melhor estado funcional. Essa escala já havia sido traduzida e adaptada culturalmente para o português brasileiro.<sup>(12)</sup>

### Análise estatística

O tamanho da amostra foi de 60 pacientes. O tamanho amostral de  $\geq 50$  participantes são recomendados para estudos que avaliam as propriedades clinimétricas de medições para aumentar a generalização dos resultados achados.<sup>(21)</sup> Um teste de uma amostra de Kolmogorov-Smirnov foi usado para testar a normalidade dos dados. Os dados paramétricos são apresentados como médias e desvio-padrão, e os dados não paramétricos são apresentados como faixa mediana e interquartil. Foi calculado o coeficiente de correlação intraclasses (CCI) utilizando o método de acordo absoluto para avaliar a confiabilidade entre os dois avaliadores (confiabilidade interavaliador).

Um CCI maior que 0,75 é considerado para indicar confiabilidade boa para excelente.<sup>(22)</sup> Os dados medidos por um avaliador por meio de dois ensaios para ambas as escalas (DEMMI e PFIT-s) foram utilizados para avaliar a confiabilidade intra-avaliador, e os dados medidos por dois avaliadores que mediram o mesmo grupo de sujeitos foram utilizados para avaliar a confiabilidade interavaliador.

A validade simultânea da construção foi avaliada utilizando os coeficientes de correlação de Spearman entre o DEMMI e a escala PFIT-s e outras variáveis. Para avaliar a validade convergente, foi calculada uma correlação entre DEMMI e PFIT-s com a força de preensão palmar, a força de extensão do joelho e o escore FSS-ICU. Para avaliar a validade divergente, foram calculadas correlações com índice de massa corporal (IMC) e APACHE II.

A proporção de pacientes com pontuação mínima (piso) e máxima (teto) foi calculada na alta da UTI para determinar a presença de um efeito de piso ou teto neste momento. Os efeitos do piso ou do teto são considerados presentes se mais de 15% dos entrevistados atingirem a pontuação mais baixa ou mais alta possível, respectivamente.<sup>(23)</sup>

## RESULTADOS

Sessenta pacientes foram inscritos neste estudo. A Tabela 2 apresenta as características demográficas desses pacientes.

Na análise da equivalência conceitual, o DEMMI e o PFIT-s foram compreendidos pelos profissionais responsáveis pela tradução e retrotradução, e os instrumentos foram considerados adequados para a tradução para o português brasileiro. Durante a reunião de consenso da versão de tradução das duas escalas, quatro divergências foram observadas e resolvidas. As soluções propostas estão descritas na Tabela 3.

Na retrotradução, houve algumas diferenças identificadas quando comparada com a versão original. No PFIT-s, o termo *cadência* no original foi traduzido como *ritmo*. No DEMMI, a expressão *de posição sentada para em pé sem usar os braços* foi retrotraduzida como *sentado para em pé sem braços*. Na etapa de pré-teste, os fisioterapeutas não relataram incertezas ou problemas com interpretação que pudessem afetar seu desempenho; portanto, não foram feitos ajustes adicionais na versão em português brasileiro. O [Material Suplementar](#) mostra a versão eletrônica final do DEMMI e do PFIT-s Brasil.

A Tabela 4 apresenta o acordo interavaliador e a confiabilidade para o DEMMI e o PFIT-s para cada domínio das duas escalas. Houve um bom acordo interavaliador e confiabilidade para todos os itens do DEMMI e PFIT-s.

Houve critério de validade moderada a ampla entre o DEMMI e o PFIT-s e os dois resultados funcionais (Tabela 5). O DEMMI e o PFIT-s tiveram correlações insignificantes com índice de massa corporal e APACHE II.

**Tabela 2.** Características de base dos pacientes inscritos neste estudo.

Características do paciente	
Idade, anos	42 ± 17
Gênero, masculino, n (%)	24 (60%)
APACHE II média ± DP	19 ± 4
Categoria de internação, n (%)	
• Cirúrgica	17 (43%)
• Trauma	23 (54%)
Pontuação ICF	2 [1-4]
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), mediana [IQR]	25 [23-32]
Diagnóstico ICU-AW, n (%)	24 (60%)
Tempo desperto, dias	5 [4-9]
Duração da VM, dias	7 [4-11]
TUTI, dias	10 [5-16]
Tempo no Hospital, dias	15 [7-16]
PFIT-s na alta da UTI (faixa 0-10) média ± DP	6,55 ± 2,06
DEMMI na alta da UTI (faixa 0-10) média ± DP	42,6 ± 23,80
FSS - UTI na alta da UTI (0-35) média ± DP	26 ± 6
Força de extensão do joelho, kg média ± DP	18 ± 6

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; IMC: Índice de Massa Muscular; DEMMI: *De Morton Mobility Index*; ICF: Índice de Comorbidade Funcional; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; ICU-AW: fraqueza adquirida na UTI (do inglês, *intensive care unit acquired weakness*); kg: quilogramas; TUTI: tempo de estadia na UTI; VM: ventilação mecânica; n: número; PFIT-s: *Physical function in ICU test scored*. Os valores foram expressos como n (%), média ± desvio-padrão (DP) ou mediana [faixa interquartil](IQR)].



**Tabela 3.** Divergências observadas pelo comitê especializado das versões de tradução (T1 e T2) e propostas de soluções (T12) do *De Morton Mobility Index* (DEMMI) e *Physical Function in Intensive Care Unit test scored* (PFIT-s) – Versão Brasileira.

Item modificado	T1 e T2	T12 – Soluções propostas
Assistência (PFIT)	T1 - Assistência T2 - Auxílio	Assistência
Posição sentada a em pé (PFIT e DEMMI)	Sentar e levantar Sentado para em pé	Sentar e levantar
Caminha 4 passos para trás	T1- Caminhar 4 passos para trás T2- Andar 4 passos para trás	Andar 4 passos para trás
Rolar para o lado	T1- Rolar para os lados T2 Virar-se para o lado	Rolar para os lados

T1: Tradutor 1; T2: Tradutor 2; T12: tradução baseada em consenso; DEMMI: *De Morton Mobility Index*; PFIT-s: *Physical function in ICU test scored*.

**Tabela 4.** Concordância e consistência interna de *Physical Function in ICU test-scored* (PFIT-s) e *De Morton Mobility Index* (DEMMI).

Instrumento	Assessor 1 Mediana [min -máx]	Assessor 2 Mediana [min -máx]	Reprodutibilidade CCI (IC 95%)
<b>PFIT-s</b>			
Assistência de posição sentada a em pé	2 [0-3]	2 [0-3]	0,87 (0,81-0,92)
Caminhada no lugar	2 [0-3]	2 [0-3]	0,81 (0,79-0,84)
Força Flexora de Ombro	2 [1-3]	2 [1-3]	0,96 (0,94-1,00)
Força Extensora de Joelho	2 [0-3]	2 [0-3]	0,97 (0,95-1,00)
Total PFIT-s	6 [0-12]	6 [0-12]	0,91 (0,87-0,93)
<b>DEMMI</b>			
Atividades na cama	3 [0-4]	3[0-4]	0,90 (0,87-0,93)
Cadeira	2 [0-4]	2 [0-4]	0,92 (0,89-0,95)
Equilíbrio Estático	2 [0-4]	2 [0-4]	0,95 (0,93-0,98)
Caminhada	2 [0-4]	2 [0-4]	0,95 (0,93-0,98)
Equilíbrio Dinâmico	1 [0-3]	1 [0-3]	0,91 (0,87 -0,94)
Pontuação Total	31 [0-100]	33 [0-100]	0,90 (0,87-0,94)

CCI: Correlação de coeficiente intraclasse; PFIT-s: *Physical Function in intensive care unit test-scored*; DEMMI: *De Mornton Mobility Index*.

**Tabela 5.** Relação Transversal de *De Morton Mobility Index* (DEMMI) e *Physical Function in Intensive Care Unit test scored* (PFIT-s) – Versão brasileira com medidas de resultado e características de linha de base.

	Pontuação DEMMI	Pontuação PFIT-s
<b>Validade convergente</b>		
Força de extensão do joelho	0,79 (<0,05)	0,83 (<0,05)
FSS-UTI	0,91 (<0,05)	0,93 (< 0,05)
<b>Validade Divergente</b>		
IMC	-0,09 (p > 0,05)	-0,13 (p > 0,05)
APACHE II	-0,21 9 (p > 0,05)	-0,17 (p > 0,05)

IMC: índice de massa corporal; APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*.

Houve efeitos mínimos de piso e teto para o PFIT-s (1% e 3%, respectivamente) e DEMMI (3% e 6%, respectivamente) avaliados na alta da UTI.

## DISCUSSÃO

Este estudo descreveu a tradução e adaptação cultural em português do Brasil do DEMMI e PFIT-s para pacientes com doenças graves. O processo de adaptação intercultural é uma abordagem que pode ser aplicada a muitos instrumentos desenvolvidos em

outros ambientes culturais e linguísticos. Para o Brasil, pode ajudar a preencher a lacuna de dados sobre a avaliação funcional de pacientes com doenças graves.

Uma razão importante para adaptar uma ferramenta de avaliação existente é que esta adaptação apresenta um resultado mais eficiente do que desenvolver uma nova ferramenta. Há um trabalho substancial envolvido no desenvolvimento e validação de uma medida ou questionário de resultado.<sup>(24)</sup> Como esse processo não é simples e envolve custos, é necessário considerar se

o instrumento é relevante para a pesquisa e a prática clínica, e se suas características são adequadas para o propósito, população e contexto em que pretende ser utilizado.<sup>(25)</sup>

O ambiente da UTI é um cenário desafiador para a realização de pesquisas, devido à heterogeneidade dos pacientes e à gravidade das doenças. Para melhorar a capacidade de comparar achados entre estudos de pesquisa, há agora um grande número de pesquisas publicadas que validam resultados e, de fato, existem muitos trabalhos empenhados em encontrar um conjunto básico padronizado de medidas de resultado.<sup>(5)</sup> A validação cultural, como neste estudo, é um aspecto importante desse conjunto de trabalhos.

As propriedades clinométricas para o DEMMI e o PFIT-s são semelhantes às encontradas em estudos anteriores. Sommers et al.<sup>(10)</sup> encontraram confiabilidade de 0,93, e efeitos baixos do teto e piso na alta da UTI (2,6%), o que foi muito semelhante aos nossos resultados. Parry et al.<sup>(4)</sup> encontraram forte correlação entre o PFIT-s e força muscular, mas efeitos de teto elevados, semelhantes aos nossos achados (10,3% versus 3%, respectivamente). Essas diferenças poderiam ser explicadas por se tratar de diferentes populações de UTI (a amostra de nosso estudo inclui pacientes cirúrgicos e de trauma) e mais jovens do que no estudo de Parry et al. Novos estudos para investigar se diferentes populações influenciariam nos resultados funcionais devem ser desenvolvidos para melhor compreensão.

O PFIT-s é recomendado para avaliação dos pacientes com doenças graves,<sup>(6,10)</sup> embora o DEMMI tenha recebido relativamente pouca atenção dentro da UTI.<sup>(26)</sup> Sommers et al.<sup>(10)</sup> demonstraram que o DEMMI é válido e confiável para pacientes gravemente doentes. A confiabilidade interavaliador (CCI) foi excelente para o DEMMI ( $\geq 0,90$ ) para as Traduzidos Holandeses e Alemã, o que confirma nossos resultados de confiabilidade do DEMMI para o Brasil.<sup>(27,28)</sup> Denehy et al.<sup>(6)</sup> demonstraram que o PFIT-s é seguro, válido, com capacidade de

resposta à mudança e de prever os principais resultados, sendo recomendada sua adoção para testar a função física na UTI. Além disso, Skinner et al.<sup>(29)</sup> relataram anteriormente a confiabilidade do PFIT-s para de indivíduos com doenças críticas, confirmando nossas descobertas de que o PFIT-s tem uma excelente reprodutibilidade (ICC > 0,90).

Estudos recentes têm usado o PFIT-s como um resultado funcional chave que examina a reabilitação precoce dentro da UTI. Parry et al.<sup>(30)</sup> demonstraram que o ciclo de estimulação elétrica funcional em pacientes gravemente doentes pode melhorar a função física avaliada pelo PFIT-s. Nordon-Craft et al.<sup>(7)</sup> demonstraram que o PFIT-s é viável e seguro para avaliar a função física em pacientes de UTI que estão alertas e capazes de seguir comandos. Mais recentemente, foi recomendado como uma das quatro principais ferramentas de medição do funcionamento físico para avaliação do funcionamento físico dentro da UTI.<sup>(3,31)</sup> O DEMMI ainda requer maior uso e avaliação no ambiente da UTI. Portanto, a adaptação transcultural dessas escalas ajudará os fisioterapeutas brasileiros a obter avaliações de funções físicas válidas e confiáveis com essa população.

É importante ressaltar que este estudo foi realizado em um único centro. No entanto, os achados desta amostra são consistentes com os obtidos em pesquisas publicadas anteriormente na Austrália, EUA e Holanda,<sup>(6,10)</sup> dando suporte aos resultados obtidos neste estudo.

A versão adaptada do DEMMI e do PFIT-s para o português brasileiro mostrou-se válida e fácil de entender, e capaz de ser implementada, de modo viável, no ambiente clínico da UTI. Espera-se que, ao fornecer uma ferramenta de avaliação consistente e confiável, esta pesquisa contribua para a melhoria da avaliação funcional de indivíduos com doença crítica tanto na pesquisa quanto na prática clínica no Brasil.

## REFERÊNCIAS

- Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*. 2014;371(3):287-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1406274>. PMID:25014703.
- Parry SM, Puthuchery ZA. The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment. *Extrem Physiol Med*. 2015;4(1):16. <http://dx.doi.org/10.1186/s13728-015-0036-7>. PMID:26457181.
- Parry SM, Nydahl P, Needham DM. Implementing early physical rehabilitation and mobilisation in the ICU: institutional, clinician, and patient considerations. *Intensive Care Med*. 2017 PMID:28842731.
- Parry SM, Denehy L, Beach LJ, Berney S, Williamson HC, Granger CL. Functional outcomes in ICU: what should we be using? An observational study. *Crit Care*. 2015;19(1):127. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0829-5>. PMID:25888469.
- Parry SM, Granger CL, Berney S, Jones J, Beach L, El-Ansary D, et al. Assessment of impairment and activity limitations in the critically ill: a systematic review of measurement instruments and their clinimetric properties. *Intensive Care Med*. 2015;41(5):744-62. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3672-x>. PMID:25652888.
- Denehy L, de Morton NA, Skinner EH, Edbrooke L, Haines K, Warrillow S, et al. A physical function test for use in the intensive care unit: validity, responsiveness, and predictive utility of the physical function ICU test (scored). *Phys Ther*. 2013;93(12):1636-45. <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20120310>. PMID:23886842.
- Nordon-Craft A, Schenkman M, Edbrooke L, Malone DJ, Moss M, Denehy L. The physical function intensive care test: implementation in survivors of critical illness. *Phys Ther*. 2014;94(10):1499-507. <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20130451>. PMID:24810863.
- de Morton NA, Davidson M, Keating JL. Validity, responsiveness and the minimal clinically important difference for the de Morton Mobility Index (DEMMI) in an older acute medical population. *BMC Geriatr*. 2010;10(1):72. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2318-10-72>. PMID:20920285.
- Morton NA, Davidson M, Keating JL. The de Morton Mobility Index (DEMMI): an essential health index for an ageing world. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):63. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-6-63>. PMID:18713451.
- Sommers J, Vredevelde T, Lindeboom R, Nolle F, Engelbert RH, Van der Schaaf M. de Morton mobility index is feasible, reliable, and valid

- in patients with critical illness. *Phys Ther.* 2016;96(10):1658-66. <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20150339>. PMID:27081202.
11. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine.* 2000;25(24):3186-91. <http://dx.doi.org/10.1097/00007632-200012150-00014>. PMID:11124735.
  12. Silva V, Araujo JAN, Cipriano G Jr, Pinedo M, Needham DM, Zanni JM, et al. Brazilian version of the Functional Status Score for the ICU: translation and cross-cultural adaptation. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(1):34-8. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20170006>. PMID:28444070.
  13. Kawaguchi YM, Nawa RK, Figueiredo TB, Martins L, Pires-Neto RC. Perme intensive care unit mobility score and ICU mobility scale: translation into portuguese and cross-cultural adaptation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2016;42(6):429-34. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562015000000301>. PMID:28117473.
  14. 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. *Int J Surg.* 2014;12(12):1500-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.014>. PMID:25046751.
  15. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford P, Knol DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international delphi study. *Qual Life Res.* 2010;19(4):539-49. <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-010-9606-8>. PMID:20169472.
  16. Mokkink L, Terwee C, Knol D, Stratford P, Alonso J, Patrick D, et al. The COSMIN checklist for evaluating the methodological quality of studies on measurement properties: a clarification of its content. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10(22):22. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-10-22>. PMID:20298572.
  17. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA.* 2002;288(22):2859-67. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.22.2859>. PMID:12472328.
  18. Parry SM, Berney S, Granger CL, Dunlop DL, Murphy L, El-Ansary D, et al. A new two-tier strength assessment approach to the diagnosis of weakness in intensive care: an observational study. *Crit Care.* 2015;19(1):52. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0780-5>. PMID:25882719.
  19. Bohannon RW. Reference values for extremity muscle strength obtained by hand-held dynamometry from adults aged 20 to 79 years. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997;78(1):26-32. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993\(97\)90005-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993(97)90005-8). PMID:9014953.
  20. Baldwin CE, Paratz JD, Bersten AD. Muscle strength assessment in critically ill patients with handheld dynamometry: an investigation of reliability, minimal detectable change, and time to peak force generation. *J Crit Care.* 2013;28(1):77-86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.03.001>. PMID:22520490.
  21. Terwee CB, Mokkink LB, Van Poppel MN, Chinapaw MJ, Van Mechelen W, Vet HC. Qualitative attributes and measurement properties of physical activity questionnaires: a checklist. *Sports Med.* 2010;40(7):525-37. <http://dx.doi.org/10.2165/11531370-000000000-00000>. PMID:20545379.
  22. Sarwal A, Parry SM, Berry MJ, Hsu FC, Lewis MT, Justus NW, et al. Interobserver reliability of quantitative muscle sonographic analysis in the critically ill population. *J Ultrasound Med.* 2015;34(7):1191-200. <http://dx.doi.org/10.7863/ultra.34.7.1191>. PMID:26112621.
  23. Terwee CB, Bot SD, Boer MR, Van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol.* 2007;60(1):34-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.03.012>. PMID:17161752.
  24. Costa FA, Duggan C, Bates I. A systematic approach to cross-cultural adaptation of survey tools. *Pharm Pract.* 2007;5(3):115-24. <http://dx.doi.org/10.4321/S1886-36552007000300004>. PMID:25214927.
  25. Epstein J, Santo RM, Guillemin F. A review of guidelines for cross-cultural adaptation of questionnaires could not bring out a consensus. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(4):435-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.11.021>. PMID:25698408.
  26. Parry SM, Huang M, Needham DM. Evaluating physical functioning in critical care: considerations for clinical practice and research. *Crit Care.* 2017;21(1):249. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1827-6>. PMID:28978333.
  27. Jans MP, Slootweg VC, Boot CR, de Morton NA, van der Sluis G, van Meeteren NL. Reproducibility and validity of the Dutch translation of the de Morton Mobility Index (DEMMI) used by physiotherapists in older patients with knee or hip osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(11):1892-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2011.05.011>. PMID:22032224.
  28. Braun T, Schulz RJ, Reinke J, van Meeteren NL, de Morton NA, Davidson M, et al. Reliability and validity of the German translation of the de Morton Mobility Index (DEMMI) performed by physiotherapists in patients admitted to a sub-acute inpatient geriatric rehabilitation hospital. *BMC Geriatr.* 2015;15(1):58. <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-015-0035-y>. PMID:25935559.
  29. Skinner EH, Berney S, Warrillow S, Denehy L. Development of a physical function outcome measure (PFIT) and a pilot exercise training protocol for use in intensive care. *Crit Care Resusc.* 2009;11(2):110-5. PMID:19485874.
  30. Parry SM, Berney S, Warrillow S, El-Ansary D, Bryant AL, Hart N, et al. Functional electrical stimulation with cycling in the critically ill: a pilot case-matched control study. *Crit Care.* 2014;29(4):695.e1-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.03.017>.
  31. Selina Mary Parry P, Huang M, Needham DM. Evaluating physical functioning in critical care: considerations for clinical practice and research. *Crit Care.* 2017;21:249. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1827-6>.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

Material suplementar acompanha este artigo.

Teste de Função Física em Unidades de Terapia Intensiva (PFIT-s): PFIT-s Brasil.

Este material está disponível como parte do artigo online de [http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe\\_anexo.asp?id=82](http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=82)



# Papel do binômio anorexia e perda de peso em pacientes com câncer de pulmão em estágio IV

Juliana Pereira Franceschini<sup>1</sup>, Sergio Jamnik<sup>1</sup>, Ilka Lopes Santoro<sup>1</sup>

1. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

**Recebido:** 18 dezembro 2019.

**Aprovado:** 15 março 2020.

Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a prevalência de anorexia e perda de peso ao diagnóstico (pré-tratamento), os fatores associados à perda de peso pré-tratamento e o papel prognóstico da anorexia e da perda de peso na sobrevida global de pacientes com câncer de pulmão em estágio IV. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo observacional. Os pacientes foram estratificados, dependendo da presença/ausência de anorexia e da presença/ausência de perda de peso pré-tratamento, o que gerou uma medida composta de anorexia e perda de peso de quatro níveis, que foi a variável independente. **Resultados:** Entre os 552 pacientes incluídos no estudo, as prevalências de anorexia e de perda de peso pré-tratamento foram de 39,1% e 70,1%, respectivamente. Após ajustar para idade, sexo masculino e índice de Karnofsky, a presença de anorexia e o tamanho do tumor foram significativamente associados à perda de peso pré-tratamento. Na análise multivariada de Cox, após ajustar para a idade, as variáveis sexo masculino, presença concomitante de anorexia e perda de peso e índice de Karnofsky reduzido foram preditores independentes de pior probabilidade de sobrevida. **Conclusões:** O presente estudo demonstrou que a presença de anorexia e de perda de peso pré-tratamento são problemas relevantes no seguimento de pacientes com câncer de pulmão avançado (estádio IV). Intervenções específicas são de crucial importância no plano de assistência individualizada, mesmo dentro da proposta de cuidados paliativos.

**Descritores:** Neoplasias pulmonares; Anorexia; Perda de peso; Sobrevida.

## INTRODUÇÃO

A anorexia, definida como perda do apetite, é um sintoma frequente em pacientes com câncer de pulmão, principalmente em cenários de doença avançada. Esse sintoma está presente em 30%-40% dos pacientes em decorrência dos efeitos adversos do tratamento ou das comorbidades relacionadas à evolução da doença, levando à redução da ingesta alimentar e/ou da absorção de nutrientes e, conseqüentemente, à piora da qualidade de vida e ao aumento da morbidade e mortalidade.<sup>(1-3)</sup>

A perda de peso não intencional pré-tratamento pode ser consequência da anorexia<sup>(4-7)</sup> e também está associada à piora da capacidade funcional e da tolerância ao tratamento.<sup>(8-10)</sup> Estudos prévios reportaram que 60% dos pacientes com câncer de pulmão avançado podem apresentar esse sinal<sup>(11)</sup> e são mais propensos a fadiga, dor e pior qualidade de vida global.<sup>(12,13)</sup>

A associação entre anorexia e perda de peso pode estar presente em mais de dois terços dos pacientes com câncer de pulmão avançado. Esse binômio tem sido associado à diminuição da eficácia das modalidades de tratamento, principalmente da quimioterapia, e ao aumento dos efeitos colaterais desses tratamentos, entre eles, a fadiga.<sup>(14)</sup>

Apesar do número crescente de estudos demonstrando os impactos da anorexia e/ou da perda de peso na qualidade de vida e sobrevida de pacientes com câncer de pulmão, esse binômio é subdiagnosticado e subtratado na prática

clínica devido à escassez de protocolos de diagnóstico e tratamento efetivo.<sup>(6,15)</sup> Além disso, os fatores preditivos para perda de peso não intencional no período que antecede o diagnóstico do câncer de pulmão são pouco descritos na literatura, bem como a importância do binômio anorexia e perda de peso no prognóstico do câncer de pulmão em nosso meio. Assim, os objetivos do presente estudo foram determinar a prevalência de anorexia e perda de peso pré-tratamento, estimar os fatores associados à perda de peso não intencional pré-tratamento e estabelecer o papel prognóstico do binômio anorexia e perda de peso pré-tratamento na sobrevida global de pacientes com câncer de pulmão em estágio IV.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo e observacional envolvendo pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão em estágio IV, ainhado em um banco de dados estruturado de pacientes com câncer de pulmão que faz parte do registro eletrônico de um ambulatório de referência terciária na cidade de São Paulo (SP). O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição, e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido no momento da sua entrada no registro hospitalar.

A data de início de inclusão dos pacientes no estudo foi 2 de janeiro de 2000, e a data final foi 1 de outubro

### Endereço para correspondência:

Ilka Lopes Santoro. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, Rua Botucatu, 740, CEP 04023-062, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel./Fax: 55 11 97143-4396. E-mail: ilkasantoro@gmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.

de 2017. Para fins de análise dos dados, os pacientes foram acompanhados até 30 de dezembro de 2017. Os critérios de inclusão compreenderam pacientes com câncer de pulmão em estágio IV no momento do diagnóstico com comprovação histológica e/ou citológica e avaliação clínica completa.

No momento do diagnóstico, foram coletados dados demográficos e variáveis relacionadas ao paciente, como idade, sexo, desempenho funcional — medido pelo índice de Karnofsky — tabagismo (nunca fumante vs. fumante atual ou ex-fumante), peso (medido em kg), peso habitual e presença de anorexia. Foram registradas variáveis relacionadas ao tumor, como tipo histológico (adenocarcinoma, carcinoma escamoso, carcinoma de células pequenas e outros) e presença de metástases, com base na 7ª edição do estadiamento tumor-nódulo-metástase para câncer de pulmão, categorizadas como M1A (metástase intratorácica) ou M1B (metástase extratorácica).

O instrumento utilizado para avaliar anorexia e perda de peso era composto pelas seguintes questões: "Você está comendo mal por causa da diminuição do apetite?"; "Qual é o seu peso habitual?"; "Você perdeu peso recentemente sem tentar emagrecer?"; e, se sim, "Quanto peso você perdeu?"

Anorexia foi definida como perda de apetite ou estado de ingestão calórica reduzido, enquanto perda de peso pré-tratamento foi considerada como perda involuntária de peso superior a 2,4 kg<sup>(11)</sup> e estimada pela fórmula "peso habitual menos peso ao diagnóstico".

Os pacientes foram estratificados por uma medida dependente da presença de anorexia (sim/não) e de perda de peso pré-tratamento (sim/não) em concomitância. A estratificação resultou em uma variável composta, com quatro níveis, ou seja, "sem anorexia e sem perda de peso" (grupo de referência), "sem anorexia e com perda de peso", "com anorexia e sem perda de peso" e "com anorexia e com perda de peso".

O tempo de sobrevida foi definido como o tempo entre a data do diagnóstico histológico e a data do último evento. O último evento foi definido como mortalidade por todas as causas (data da morte) ou foi considerado censurado caso o paciente estivesse vivo ao final do estudo (30 de dezembro de 2017) ou na data do último contato, por perda de seguimento.

Foi realizado o cálculo *post hoc* para avaliar o poder do estudo, por meio de *one-way* ANOVA, através do programa G\*Power, versão 3.1 (Universidade Heinrich Heine, Düsseldorf, Alemanha). Considerando os quatro grupos do binômio anorexia e perda de peso como variável independente, o tamanho do efeito de 0,29 e um erro alfa de 5% foi obtido um poder de 99% (com variação estimada de 7,043 e erro de variância de 84,098) na identificação da diferença de sobrevida entre os grupos para a amostra de 552 pacientes.

As variáveis categóricas foram expressas em números absolutos e relativos, avaliados pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher. Os dados

contínuos foram expressos como média (desvio-padrão) ou mediana (intervalo interquartil) e foram analisados por *one-way* ANOVA ou teste de Kruskal-Wallis e teste de Jonckheere-Terpstra (para análises de tendências). As análises univariada e multivariada foram realizadas, usando regressão logística, para explorar as associações da perda de peso pré-tratamento com as seguintes variáveis (contínuas, dicotômicas e categóricas): idade, sexo masculino (referência, sexo feminino), fumante atual ou ex-fumante (referência, nunca fumante), índice de Karnofsky como variável contínua, tamanho de tumor (em cm) como variável contínua, presença de anorexia (referência, sem anorexia), estágio M1B (referência, estágio M1A) e tipo histológico (referência, outros) como variáveis dependentes, assim como a presença de perda de peso não intencional pré-tratamento (sim/não) foram examinadas por meio de regressão logística. As análises univariada e multivariada dos fatores de risco independentes para a sobrevida foram avaliadas pelo método de regressão proporcional de Cox (*stepwise*). O modelo final foi derivado das variáveis com  $p < 0,10$  na análise univariada ou de relevância

**Tabela 1.** Características dos pacientes com câncer de pulmão em estágio IV (N = 552).<sup>a</sup>

Características	Resultados
Idade, anos	65 [56-71,5]
Índice de Karnofsky	80 [70-90]
Tamanho do tumor, cm	5 [3,5-7,0]
Anorexia	216 (39,1)
Perda de peso pré-tratamento, kg	6,7 [0,0-13,1]
Sexo	
Masculino	324 (58,7)
Feminino	228 (41,3)
História tabágica	
Nunca fumante	115 (20,8)
Fumante atual	116 (21,0)
Ex-fumante	321 (58,2)
Tipo histológico	
Adenocarcinoma	277 (50,2)
Escamoso	168 (30,4)
Pequenas células	44 (8,0)
Outros	63 (11,4)
Estádio metastático	
M1A	263 (47,6)
Pulmões	143 (25,9)
Pleura	118 (21,4)
Pericárdio	2 (0,4)
M1B	289 (52,4)
Adrenal	50 (9,1)
Cérebro	80 (14,5)
Fígado	53 (9,6)
Ossos	89 (16,1)
Outros	17 (3,5)
Mortalidade	304 (55,1)
Sobrevida global, meses	6,8 [2,8-13,1]

M1A: metástases intratorácicas; e M1B: metástases extratorácicas. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%) ou mediana [intervalo interquartil].

clínica para a análise de sobrevida (idade). A análise das curvas de sobrevida foi realizada pelo modelo de Kaplan-Meier, e a comparação entre as curvas foi realizada por meio do teste de *log-rank*. A análise estatística foi realizada com o programa IBM SPSS Statistics, versão 19.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Para todos os testes estatísticos foi considerado o nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

A prevalência de anorexia e de perda de peso não intencional pré-tratamento nos 552 pacientes com câncer de pulmão em estágio IV foi de 39,1% e 70,1%, respectivamente. A mediana de perda de peso pré-tratamento foi de 6,7 kg (0,0-13,1). Embora tenha sido observada uma associação entre anorexia e perda de peso pré-tratamento, o coeficiente de correlação pode ser considerado fraco (0.305%). Na

Tabela 1 foram descritas também as demais variáveis relacionadas ao paciente e ao tumor.

As variáveis relacionadas ao paciente, ao tumor e à sobrevida global foram comparadas entre os quatro grupos e estão detalhadas na Tabela 2. É importante ressaltar que a proporção de pacientes com carcinoma escamoso foi mais expressiva nos grupos com presença de perda de peso pré-tratamento. Além disso, a sobrevida mostrou-se reduzida nos pacientes com a presença do binômio anorexia e perda de peso pré-tratamento.

A análise de regressão logística para os fatores associados à perda de peso pré-tratamento é apresentada na Tabela 3. Na análise univariada, idade, sexo masculino, índice de Karnofsky, tamanho do tumor, anorexia e tipo histológico foram preditores significantes de perda de peso pré-tratamento. Após ajustar para idade, sexo masculino, índice de Karnofsky e tipo histológico, a presença de anorexia e o tamanho

**Tabela 2.** Características dos pacientes com câncer de pulmão em estágio IV de acordo com a associação entre anorexia e perda de peso pré-tratamento (N = 552).

Características	Grupos				p
	AN – PP – n = 138 (25%)	AN – PP + n = 198 (36%)	AN + PP – n = 27 (5%)	AN + PP + n = 189 (34%)	
Idade, anos	62 [51-72]	65 [58-72]	65 [60-70]	64 [55-72]	ns*
Índice de Karnofsky	80 [70-90]	80 [70-90]	70 [70-90]	70 [60-80]	< 0,001 <sup>15</sup>
Tamanho do tumor, cm	4,5 [2,9-6,4]	5,2 [4,1-7,0]	4,0 [3,0-8,2]	4,2 [3,0-7,0]	ns <sup>†</sup>
Sexo					
Masculino	73 (53)	118 (60)	14 (52)	119 (63)	ns <sup>‡</sup>
Feminino	65 (47)	80 (40)	13 (48)	70 (37)	
História tabágica					
Nunca fumante	30 (22)	38 (19)	7 (26)	40 (21)	ns <sup>‡</sup>
Fumante atual	24 (21)	47 (41)	8 (30)	37 (20)	
Ex-fumante	84 (57)	113 (40)	12 (44)	112 (59)	
Tipo histológico					
Adenocarcinoma	79 (57)	91 (46)	7 (26)	65 (34)	0,044 <sup>‡</sup>
Escamoso	26 (19)	70 (35)	17 (56)	92 (49)	
Pequenas células	18 (13)	13 (7)	2 (7)	11 (6)	
Outros	15 (11)	24 (12)	3 (11)	21 (11)	
Estádio metastático					
M1A					ns <sup>‡</sup>
Pulmões	40 (62)	45 (52)	8 (62)	50 (51)	
Pleura	25 (38)	42 (48)	5 (38)	46 (47)	
Pericárdio	-	-	-	2 (2)	
M1B					ns <sup>‡</sup>
Adrenal	9 (12)	17 (15)	5 (36)	19 (21)	
Cérebro	26 (36)	33 (30)	-	21 (23)	
Fígado	12 (16)	21 (19)	3 (21)	17 (19)	
Ossos	19 (26)	35 (32)	6 (43)	29 (32)	
Outros	7 (10)	5 (4)	-	5 (5)	
Mortalidade	80 (58)	96 (48)	13 (48)	115 (61)	ns <sup>‡</sup>
Sobrevida global, meses	14,4 [12,4-16,4]	9,4 [7,1-11,7]	12,4 [5,5-19,4]	7,6 [5,9-9,2]	< 0,001 <sup>15</sup>

AN – : sem anorexia; PP – sem perda de peso; PP + com perda de peso; AN + : com anorexia; ns: não significativo; M1A: metástases intratorácicas; e M1B: metástases extratorácicas. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%) ou mediana [intervalo interquartil]. <sup>\*</sup>ANOVA univariada. <sup>†</sup>Teste de Kruskal-Wallis. <sup>‡</sup>Teste do qui-quadrado. <sup>§</sup>Teste Jonckheere-Terpstra.

do tumor foram significativamente associados à perda de peso pré-tratamento.

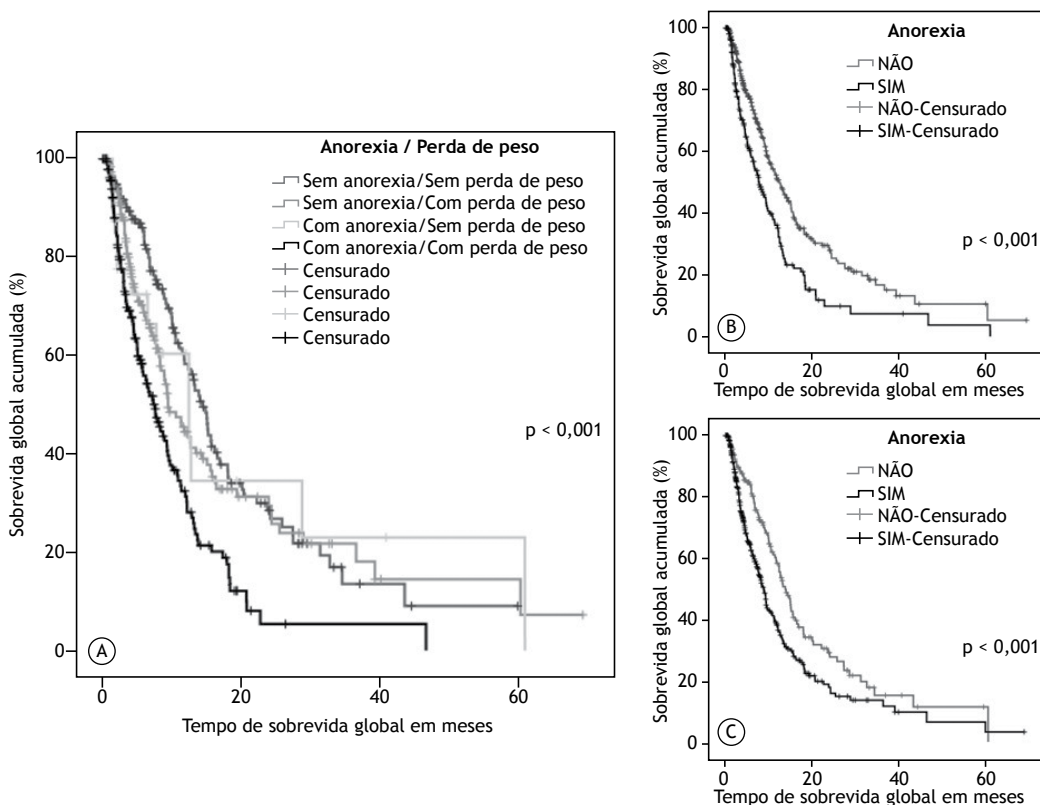
A Figura 1 mostra as curvas de sobrevida pela disposição gráfica de Kaplan-Meier, em função da variável composta pelo binômio anorexia e perda de peso pré-tratamento (A), presença ou ausência de anorexia (B) e presença ou ausência de perda de peso pré-tratamento (C).

Na análise univariada de sobrevida, sexo masculino ( $p = 0,034$ ), índice de Karnofsky ( $p < 0,001$ ) e presença concomitante de anorexia e de perda de peso ( $p < 0,001$ ) foram preditores significativos de sobrevida. Na análise multivariada, após ajuste para a idade, o sexo masculino, a presença concomitante de anorexia e de perda de peso pré-tratamento e índice de Karnofsky reduzido foram preditores independentes de pior sobrevida (Tabela 4).

**Tabela 3.** Análise de regressão logística não ajustada e ajustada dos fatores associados à perda de peso pré-tratamento em pacientes com câncer de pulmão em estágio IV.\*

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	OR não ajustada	p	OR ajustada	p
Idade, anos	1,02	0,046	1,02	0,357
Sexo masculino	1,42	0,063	0,95	0,873
Fumante atual ou ex-fumante	1,15	0,548	-	-
Índice de Karnofsky	0,97	< 0,001	0,98	0,167
Tamanho do tumor, cm	1,12	0,077	1,14	0,049
Anorexia	4,88	< 0,001	6,09	0,001
M1B	0,91	0,980	-	-
Tipo histológico		< 0,001		
Outros	Ref.		Ref.	
Adenocarcinoma	0,78	0,414	0,51	0,285
Escamoso	1,64	0,147	0,63	0,494
Pequenas células	0,48	0,075	0,36	0,222

Ref.: variável de referência; e M1B: metástases extratorácicas. \* $-2 \log \textit{likelihood}$  197.380; porcentagem de acerto do modelo = 71,2%.



**Figura 1.** Sobrevida global em pacientes com câncer de pulmão em estágio IV de acordo com grupos com anorexia e perda de peso em concomitância (em A), presença ou ausência de anorexia pré-tratamento (em B) e presença ou ausência de perda de peso pré-tratamento (em C).

**Tabela 4.** Análise de Cox não ajustada e ajustada para a mortalidade global em pacientes com câncer de pulmão em estágio IV.\*

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	HR não ajustado	p	HR ajustado	p
Idade, anos	1,00	0,990	0,99	0,288
Sexo masculino	1,28	0,034	1,31	0,021
Índice de Karnofsky	0,97	< 0,001	0,97	< 0,001
Tamanho do tumor, cm	0,99	0,743	-	-
Anorexia/perda de peso		< 0,001		
AN- PP-	Ref.		Ref.	
AN- PP+	1,22	0,185	1,11	0,510
AN+ PP-	1,09	0,767	1,12	0,700
AN+ PP+	2,08	< 0,001	1,90	< 0,001
M1B	1,09	0,460	-	-
Tipo histológico		0,380		
Outros	Ref.		-	-
Adenocarcinoma	0,20	0,250	-	-
Escamoso	0,00	0,980	-	-
Pequenas células	1,18	0,905	-	-

HR: *hazard ratio*; AN-: sem anorexia; PP-: sem perda de peso; PP+: com perda de peso; AN+: com anorexia; Ref.: variável de referência; e M1B: metástases extratorácicas. \* $-2 \log \text{likelihood}$  3148.004.

## DISCUSSÃO

O presente estudo investigou a prevalência de anorexia e perda de peso pré-tratamento e seu impacto no prognóstico de pacientes com câncer de pulmão avançado. Como resultados importantes, o estudo mostrou que tanto a anorexia quanto a perda de peso no momento do diagnóstico apresentaram alta prevalência entre pacientes com câncer de pulmão em estágio IV. A presença de anorexia e o tamanho do tumor foram considerados fatores associados à perda de peso pré-tratamento, enquanto ser do sexo masculino, apresentar anorexia e perda de peso em concomitância e apresentar índice de Karnofsky reduzido foram preditores independentes de risco de morte. Além disso, a presença de anorexia e/ou perda de peso pré-tratamento estavam fortemente associadas à pior sobrevida.

Em nosso estudo, a prevalência de anorexia no momento do diagnóstico foi de aproximadamente 40%. Outros estudos confirmaram que a anorexia é um sintoma corriqueiro no cenário da doença avançada e é frequentemente associada à perda de peso.<sup>(5,16)</sup> Contudo, é importante ressaltar que, em nosso estudo, a perda de peso pré-tratamento foi praticamente duas vezes mais frequente que a presença de anorexia.

Duas causas distintas contribuem para explicar a diminuição do apetite e a perda de peso em pacientes com câncer de pulmão avançado. Primeiro, o sofrimento ao receber o diagnóstico de câncer de pulmão, especialmente em um cenário metastático, pode resultar em redução do desejo de se alimentar. Segundo, a resposta inflamatória causada pelo tumor pode levar a alterações na função hipotalâmica, com impacto no apetite.<sup>(17-19)</sup> Embora a correlação entre anorexia e perda de peso, em nosso estudo, tenha sido fraca, a anorexia associada ao

tamanho do tumor desempenhou um papel importante na intensidade da perda de peso pré-tratamento.

Apesar da presença de anorexia e/ou de perda de peso em pacientes com câncer de pulmão avançado não ser um achado novo,<sup>(12,20-22)</sup> demonstramos que o binômio, ou seja, a concomitância dos eventos, foi um importante preditor de menor sobrevida. Outros estudos assinalaram que a presença desses sintomas pode implicar em complicações, incluindo redução da tolerância à quimioterapia e diminuição da mobilidade e da funcionalidade, levando a piora da qualidade de vida e consequente redução da sobrevida.<sup>(23,24)</sup> Assim, provavelmente a chave para o cuidado holístico, nesse contexto, deva incluir o adequado manejo dessa condição clínica.

É interessante destacar que o tamanho do tumor não influenciou a mortalidade desses pacientes; de tal modo, podemos especular que a morte pode advir não apenas como consequência do tamanho da lesão, mas principalmente pelas inter-relações com as estruturas vitais adjacentes ao tumor primário, bem como pela invasão tumoral à distância.<sup>(25)</sup>

Algumas limitações do nosso estudo precisam ser consideradas, entre elas, a natureza retrospectiva e observacional da análise; portanto, alguns dados para complementar ou explicar os resultados não estavam disponíveis, como a mensuração de marcadores inflamatórios, imunológicos ou metabólicos e da massa muscular. Reconhece-se que o peso não diferencia entre massa gorda e magra, o que pode ter ocultado pacientes com obesidade sarcopênica.<sup>(2,10,12,13)</sup> Por fim, reconhecemos que o peso habitual coletado foi autorrelatado, o que pode implicar em um viés de memória.

Em conclusão, o presente estudo demonstrou que a anorexia e a perda de peso pré-tratamento são



problemas relevantes no seguimento de pacientes com câncer de pulmão avançado (estádio IV) e essa associação esteve relacionada à maior mortalidade.

Intervenções específicas são de crucial importância no plano de assistência individualizada, mesmo dentro da proposta de cuidados paliativos.

## REFERÊNCIAS

- Kimura M, Naito T, Kenmotsu H, Taira T, Wakuda K, Oyakawa T, et al. Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer*. 2015;23(6):1699-1708. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2534-3>
- Aapro M, Arends J, Bozzetti F, Fearon K, Grunberg SM, Herrstedt J, et al. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1492-1499. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl085>
- Dans M, Smith T, Back A, Baker JN, Bauman JR, Beck AC, et al. NCCN Guidelines Insights: Palliative Care, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(8):989-997. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0132>
- Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, Lorusso V, Saracino V, Barone C, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMIO study. *Oncotarget*. 2017;8(45):79884-79896. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20168>
- Zhu R, Liu Z, Jiao R, Zhang C, Yu Q, Han S, et al. Updates on the pathogenesis of advanced lung cancer-induced cachexia. *Thorax*. 2019;10(1):8-16. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12910>
- Morel H, Raynard B, d'Arlhac M, Hauss PA, Lecuyer E, Oliviero G, et al. Prediagnosis weight loss, a stronger factor than BMI, to predict survival in patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;126:55-63. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.07.005>
- LeBlanc TW, Samsa GP, Wolf SP, Locke SC, Cella DF, Abernethy AP. Validation and real-world assessment of the Functional Assessment of Anorexia-Cachexia Therapy (FAACT) scale in patients with advanced non-small cell lung cancer and the cancer anorexia-cachexia syndrome (CACS). *Support Care Cancer*. 2015;23(8):2341-2347. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2606-z>
- Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2015 Mar 1;33(7):814]. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):90-99. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.1894>
- Mohan A, Singh P, Kumar S, Mohan C, Pathak AK, Pandey RM, et al. Effect of change in symptoms, respiratory status, nutritional profile and quality of life on response to treatment for advanced non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008;9(4):557-562. [https://doi.org/10.1378/chest.132.4\\_MeetingAbstracts.589](https://doi.org/10.1378/chest.132.4_MeetingAbstracts.589)
- Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez E, Guevara P, Núñez-Valencia C, Oñate-Ocaña LF, et al. Association of nutrition parameters including bioelectrical impedance and systemic inflammatory response with quality of life and prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective study. *Nutr Cancer*. 2012;64(4):526-534. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.668744>
- Wong CJ. Involuntary weight loss. *Med Clin North Am*. 2014;98(3):625-643. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.01.012>
- Bye A, Sjoblom B, Wentzel-Larsen T, Gronberg BH, Baracos VE, Hjermsstad MJ, et al. Muscle mass and association to quality of life in non-small cell lung cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(5):759-767. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12206>
- Scott HR, McMillan DC, Brown DJ, Forrest LM, McArdle CS, Milroy R. A prospective study of the impact of weight loss and the systemic inflammatory response on quality of life in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003;40(3):295-299. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(03\)00077-1](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(03)00077-1)
- O'Donoghue N, Shrotriya S, Aktas A, Hüllihen B, Ayvas S, Estfan B, et al. Clinical significance of weight changes at diagnosis in solid tumours. *Support Care Cancer*. 2019;27(7):2725-2733. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4551-0>
- LeBlanc TW, Nipp RD, Rushing CN, Samsa GP, Locke SC, Kamal AH, et al. Correlation between the international consensus definition of the Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome (CACS) and patient-centered outcomes in advanced non-small cell lung cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2015;49(4):680-689. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.09.008>
- Patel JD, Pereira JR, Chen J, Liu J, Guba SC, John WJ, et al. Relationship between efficacy outcomes and weight gain during treatment of advanced, non-squamous, non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1612-1619. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw211>
- Blauwhoff-Buskermolten S, Ruijgrok C, Ostelo RW, de Vet HCW, Verheul HMW, de van der Schueren MAE, et al. The assessment of anorexia in patients with cancer: cut-off values for the FAACT-A/CS and the VAS for appetite. *Support Care Cancer*. 2016;24(2):661-666. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2826-2>
- Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol*. 2003;4(11):686-694. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(03\)01247-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(03)01247-6)
- Argilés JM, Busquets S, Toledo M, López-Soriano FJ. The role of cytokines in cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009;3(4):263-268. <https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e3283311d09>
- Masel EK, Berghoff AS, Füreder LM, Heicappell P, Schlieter F, Widhalm G, et al. Decreased body mass index is associated with impaired survival in lung cancer patients with brain metastases: A retrospective analysis of 624 patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6):10.1111/ecc.12707. <https://doi.org/10.1111/ecc.12707>
- Watte G, Nunes CHA, Sidney-Filho LA, Zanon M, Altmayer SPL, Pacini GS, et al. Proportional weight loss in six months as a risk factor for mortality in stage IV non-small cell lung cancer. *J Bras Pneumol*. 2018;44(6):505-509. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562018000000023>
- Bowden JCS, Williams LJ, Simms A, Price A, Campbell S, Fallon MT, et al. Prediction of 90 Day and Overall Survival after Chemoradiotherapy for Lung Cancer: Role of Performance Status and Body Composition. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017;29(9):576-584.
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer*. 2004;12(4):246-252. <https://doi.org/10.1007/s00520-003-0568-z>
- Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HC, Voest EE, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34(1):94-104. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.10.015>
- Nichols L, Saunders R, Knollmann FD. Causes of death of patients with lung cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(12):1552-1557. <https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0521-OA>



# Efetividade de um protocolo de tratamento de erradicação em fases de *Pseudomonas aeruginosa* em crianças com fibrose cística no Brasil

Barbara Riquena<sup>1</sup> , Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho<sup>1,2</sup> ,  
Cleyde Myriam Aversa Nakaie<sup>1</sup> , Marina Buarque de Almeida<sup>1</sup> ,  
Joaquim Carlos Rodrigues<sup>1</sup> , Fabíola Villac Adde<sup>1</sup>

1. Unidade de Pneumologia, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Unidade de Pneumologia, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.

**Recebido:** 23 setembro 2018.

**Aprovado:** 21 junho 2019.

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

## RESUMO

**Objetivo:** Embora várias estratégias de erradicação de *Pseudomonas aeruginosa* tenham sido propostas para pacientes com fibrose cística (FC), apenas algumas usaram um tratamento em fases e incluíram crianças na primeira colonização por esse patógeno. O objetivo deste estudo foi descrever a eficácia de um protocolo de erradicação em três fases em crianças com FC a partir do primeiro isolamento de *P. aeruginosa* no Brasil. **Métodos:** Estudo retrospectivo de vida real que avaliou prontuários de pacientes pediátricos com FC submetidos ao protocolo de erradicação entre junho de 2004 e dezembro de 2012. O protocolo em três fases foi orientado pela cultura positiva para *P. aeruginosa* de secreções das vias aéreas, utilizando-se colistimetato inalatório e ciprofloxacina oral no tratamento. As taxas de sucesso após cada fase e a de sucesso acumulado foram avaliadas. **Resultados:** Durante o período do estudo, 47 episódios de colonização por *P. aeruginosa*, em 29 pacientes, foram elegíveis para erradicação. Todos os 29 pacientes foram submetidos à primeira fase do protocolo (mediana de idade de 2,7 anos, 17 pacientes (59%) do sexo masculino e 19 (65%) com pelo menos um alelo *F508del*), sendo que 12 e 6 pacientes foram submetidos a segunda e terceira fases, respectivamente. As taxas de sucesso de erradicação nas três fases de tratamento foram de 58,6% (IC95%: 40,7-74,5), 50,0% (IC95%: 25,4-74,6) e 66,7% (IC95%: 30,0-90,3), respectivamente. A taxa de sucesso acumulado foi de 93,1% (IC95%: 78,0-98,1). Apenas 2 pacientes apresentaram falha do tratamento de erradicação. **Conclusões:** O primeiro isolamento de *P. aeruginosa* ocorreu em crianças de baixa idade. O protocolo de erradicação em fases foi efetivo com alta taxa de sucesso.

**Descritores:** Fibrose cística/terapia; Fibrose cística/prevenção & controle; *Pseudomonas aeruginosa*; Resultado do tratamento.

## INTRODUÇÃO

A infecção pulmonar crônica por *Pseudomonas aeruginosa* está associada a alta morbidade e mortalidade em pacientes com fibrose cística (FC).<sup>(1)</sup> Esse patógeno é o mais prevalente e impactante na doença pulmonar da FC,<sup>(2)</sup> podendo ocorrer muito precocemente,<sup>(1,3-5)</sup> conferindo risco de morte 2,6 vezes maior em pacientes que adquirem *P. aeruginosa* nos primeiros 5 anos de vida.<sup>(6)</sup> Uma vez estabelecida a infecção crônica, erradicar a bactéria torna-se muito difícil; por isso, a intervenção precoce se faz mandatória.<sup>(1,7)</sup>

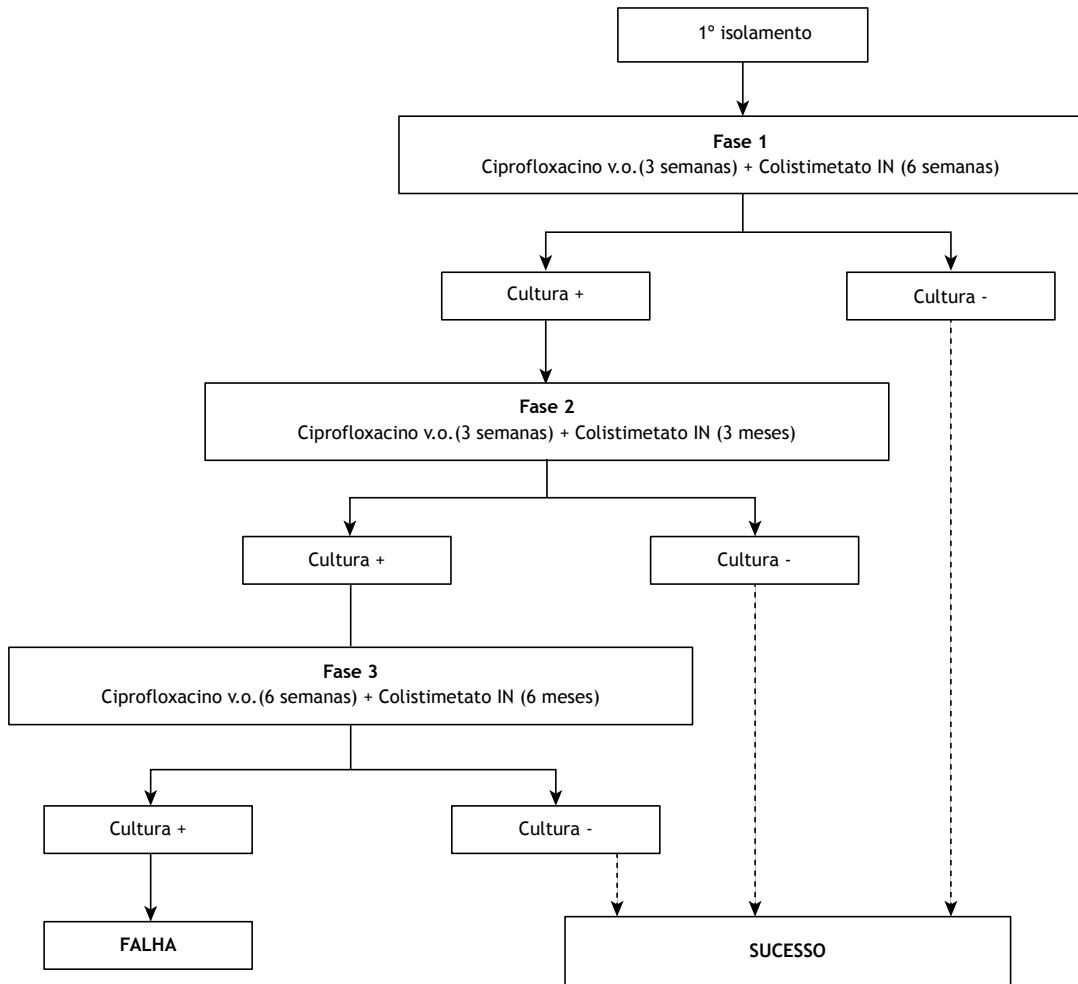
Diversas estratégias de erradicação de *P. aeruginosa* têm sido propostas nos últimos anos.<sup>(8)</sup> A maioria dos esquemas preconiza o uso de um antibiótico inalatório associado ou não a um antibiótico sistêmico, mas poucos são realizados em fases. Além disso, apesar do evidente benefício da intervenção precoce contra esse patógeno, são poucos os relatos de tratamento de erradicação realizado na primeira colonização por *P. aeruginosa* na

vida do paciente. A maioria dos estudos incluiu pacientes com FC que já tinham apresentado cultura de via aérea positiva para *P. aeruginosa* em algum momento da vida.<sup>(8)</sup> Ressalta-se que, até o momento, não existe uma padronização ou comprovação da superioridade de qualquer tratamento de erradicação.<sup>(7)</sup>

Em 2004, o centro de FC do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) adotou um esquema de erradicação de *P. aeruginosa* composto por três fases de tratamento, guiado pelo resultado das culturas de secreção de via aérea coletadas rotineiramente dos pacientes (Figura 1). Espera-se que a colonização inicial do trato respiratório por *P. aeruginosa* em pacientes com FC seja passível de erradicação mediante o uso de um tratamento sistematizado. O propósito do protocolo de tratamento em fases é aumentar a chance de erradicação frente a uma nova colonização por *P. aeruginosa*, mediante um tratamento mais prolongado quando o patógeno

## Endereço para correspondência:

Barbara Riquena. Unidade de Pneumologia, ICr-HC-FMUSP, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647, Cerqueira César, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel.: 55 11 2661-8500. E-mail: barbara.riquena@gmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.



**Figura 1.** Protocolo de erradicação de *Pseudomonas aeruginosa* em fases. Ciprofloxacino oral (25-50 mg/kg/dia até 1.500 mg/dia, 12/12 h). Colistimetato inalatório (1.000.000 UI, 12/12 h). Nos pacientes exacerbados com necessidade de hospitalização, iniciava-se o antibiótico sistêmico por via endovenosa (ceftazidima 150 mg/kg/dia até 9 g/dia, 8/8 h, associado a amicacina 20 mg/kg/dia, 24/24 h), sem mudança no esquema do antibiótico inalatório. IN: inalatório

persiste ou reaparece precocemente. Nosso objetivo foi descrever a efetividade do protocolo de erradicação utilizado em nosso serviço por 8,5 anos.

## MÉTODOS

### Delineamento do estudo

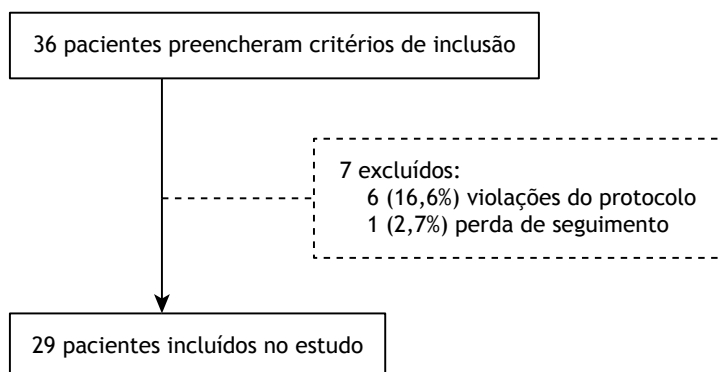
Trata-se de um estudo de vida real do tipo coorte retrospectiva, com eixo de análise prospectivo. Os dados foram coletados dos prontuários de pacientes pediátricos (menores de 18 anos) acompanhados no Ambulatório de FC do Instituto da Criança do HC-FMUSP entre junho de 2004 e dezembro de 2012. Foram incluídos os pacientes que realizaram um mínimo de quatro culturas de via aérea (esfregaço de orofaringe, escarro ou lavado broncoalveolar) em 12 meses, apresentaram *P. aeruginosa* pela primeira vez desde o nascimento e foram submetidos ao protocolo de erradicação em fases (Figura 2). O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP (Parecer no. 1175/24/2014).

### Protocolo de erradicação em fases

O protocolo de erradicação aqui avaliado está esquematizado na Figura 1. Os pacientes que apresentaram sua primeira colonização por *P. aeruginosa* eram elegíveis ao protocolo de erradicação. Após cada fase de erradicação, o paciente era orientado a realizar uma nova cultura de via aérea no intervalo de 1-2 semanas após o término do tratamento. Caso houvesse identificação de *P. aeruginosa*, o paciente era submetido à segunda fase de erradicação e, se a cultura fosse positiva para *P. aeruginosa*, seguia-se para a terceira fase. Terminada a última fase, os pacientes eram submetidos a uma nova cultura de via aérea, e, estando essa negativa para *P. aeruginosa*, considerava-se sucesso do tratamento; caso contrário, determinava-se a falha da erradicação.

### Variáveis e desfechos

A efetividade do protocolo foi avaliada através do resultado da primeira cultura pós-tratamento, sendo considerado sucesso ou falha da erradicação o resultado



**Figura 2.** Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo. Pa: *Pseudomonas aeruginosa*

negativo ou positivo na cultura para *P. aeruginosa*, respectivamente.

Os dados clínico-epidemiológicos foram avaliados e anotados em prontuários durante as consultas de rotina dos pacientes. O índice de massa corpórea foi calculado e convertido em escore Z através do programa WHO Anthro Survey Analyser (World Health Organization, Genebra, Suíça) para crianças até 5 anos de idade ou do programa WHO AnthroPlus para aqueles maiores de 5 anos.<sup>(9)</sup> O escore de Shwachman-Kulczycki,<sup>(10)</sup> que avalia a gravidade da doença através de uma pontuação em quatro categorias (atividade física, alterações da propedêutica pulmonar, estado nutricional e radiografia de tórax) foi realizado anualmente conforme o protocolo institucional.

### Análise estatística

A taxa de sucesso (cumulativa e por fase) foi calculada pelo número de culturas negativas dividido pelo número de pacientes que receberam a fase de tratamento. A análise descritiva dos dados foi realizada através da tabulação de medidas de tendência central, medidas de dispersão — intervalo interquartil (IIQ) e IC95% — e proporções.

## RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 29 pacientes, cujas características clínico-epidemiológicas estão descritas na Tabela 1. Destaca-se que na primeira colonização por *P. aeruginosa*, os pacientes eram pré-escolares e a maioria era do gênero masculino.

Durante o período de 8,5 anos de estudo, os 29 pacientes apresentaram 47 episódios de colonização por *P. aeruginosa* elegíveis à erradicação. A exacerbação da doença pulmonar na FC ocorreu em 13 desses episódios (27,7%), sendo necessária internação hospitalar e utilização de antibiótico endovenoso em apenas 5 casos.

De todos os isolamentos de *P. aeruginosa* elegíveis à erradicação, 87,2% eram de cepas não mucóides. Os pacientes realizaram uma média de  $7 \pm 2$  culturas de via aérea em 12 meses, sendo a maioria delas de orofaringe (75%). A mediana de tempo entre o

término da fase de erradicação e a primeira cultura subsequente foi de 16 dias (IIQ: 6-28 dias) após a fase 1, de 35 dias (IIQ: 14-43 dias) após a fase 2 e de 43 dias (IIQ: 31-63 dias) após a fase 3.

Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos à fase 1 do protocolo de erradicação. Desses, 17 apresentaram sucesso de tratamento já na fase 1, e 12 foram submetidos à fase 2 por permanecerem com cultura positiva para *P. aeruginosa*. Dos 12 pacientes que receberam a fase 2 de erradicação, 6 pacientes tiveram sucesso e 6 foram submetidos à fase 3 do protocolo. Dos 6 pacientes que receberam a fase 3, 4 obtiveram sucesso de tratamento e apenas 2 tiveram falha (Figura 3). A taxa de sucesso do protocolo de erradicação de *P. aeruginosa* após a fase 1 foi de 58,6% (IC95%: 40,7-74,5); após a fase 2 foi de 50% (IC95%: 25,4-74,6); e após a fase 3 foi de 66,7% (IC95%: 30,0-90,3). A taxa de sucesso acumulado do protocolo foi de 93,1% (IC95%: 78,0-98,1).

## DISCUSSÃO

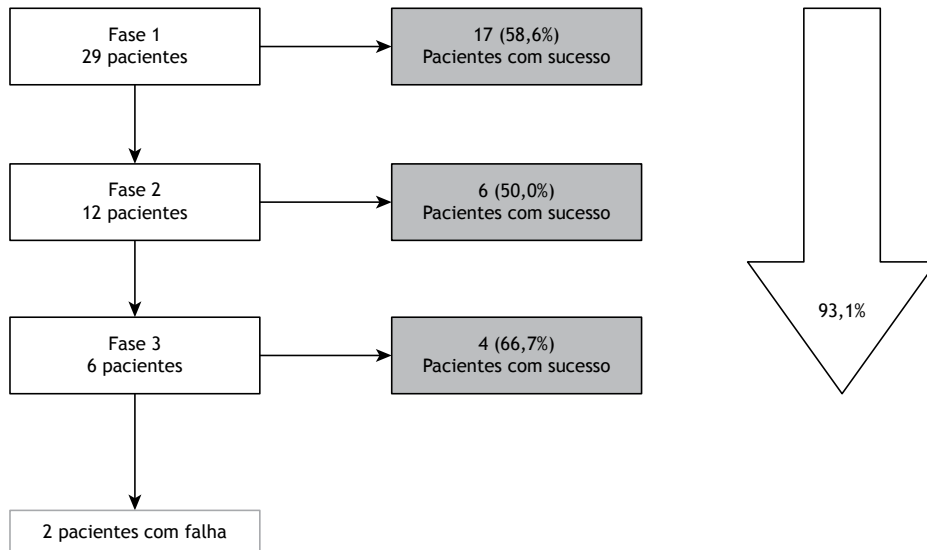
Pelo que sabemos, nosso estudo é o primeiro a avaliar um protocolo de erradicação de *P. aeruginosa* aplicado em crianças brasileiras com FC. O tratamento de erradicação adotado, realizado em três fases, foi efetivo em um cenário de vida real com alta taxa de sucesso (93%). Isso indica que o tratamento em fases é uma estratégia terapêutica que pode aumentar a taxa de sucesso da erradicação. Por outro lado, a taxa de sucesso após a primeira fase de tratamento se situou ao redor de 60%, abaixo do que tem sido observado mais recentemente na literatura,<sup>(4,5,11)</sup> sendo a explicação desse fato desconhecida.

O esquema de erradicação aqui estudado foi aplicado no primeiro isolamento de *P. aeruginosa* na vida do paciente em todos os casos, diferindo da maioria dos estudos publicados. Vários estudos permitiram que pacientes fossem incluídos mesmo já tendo apresentado *P. aeruginosa* previamente, sendo geralmente crianças mais velhas que as de nossa amostra.<sup>(1,3,6,7,10-12)</sup> Uma minoria de casos recebeu antibioticoterapia endovenosa devido à exacerbação no momento da erradicação. Acreditamos que isso não tenha causado

**Tabela 1.** Características clínico-laboratoriais dos pacientes no início de cada fase.<sup>a</sup>

Parâmetros	Fase 1 (n = 29)	Fase 2 (n = 12)	Fase 3 (n = 6)
Sexo feminino	12 (41,4)	8 (66,7)	4 (66,7)
Idade, anos	2,7 (0,9-5,3)	3,6 (1,9-5,8)	3,8 (2,6-4,5)
IMC, escore Z	-0,4 (-1,0 a -0,7)	-0,4 (-0,8 a -0,9)	-1,2 (-1,6 a -1,1)
Genótipo, %			
<i>F508del</i> heterozigoto	13 (44,8)	4 (33,3)	2 (33,3)
<i>F508del</i> homozigoto	6 (20,7)	4 (33,3)	1 (16,7)
Outras mutações	10 (34,5)	4 (33,3)	3 (50,0)
Escore Shwachman-Kulczycki	85,0 (85,0-90,0)	77,5 (72,5-90,0)	72,5 (60,0-82,5)
Exacerbação pulmonar da FC	9 (31,0)	4 (33,3)	1 (16,7)
Coinfecção			
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (27,6)	5 (41,7)	2 (33,3)
MRSA	1 (3,4)	1 (8,3)	0 (0,0)
Complexo <i>Burkholderia cepacia</i>	1 (3,4)	2 (16,7)	0 (0,0)
Estado pancreático			
Insuficiente	26 (86,2)	11 (91,7)	5 (83,3)
Medicações inalatórias em uso			
NaCl 3%	1 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dornase alfa	3 (10,3)	1 (8,3)	0 (0,0)
$\beta_2$ -agonista de curta duração	4 (13,8)	1 (8,3)	1 (16,7)

IMC: índice de massa corpórea; FC: fibrose cística; e MRSA: *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* resistente à metilina). <sup>a</sup>Valores expressos em n (%) ou mediana (intervalo interquartil).

**Figura 3.** Descrição da efetividade do protocolo de erradicação. Taxa de sucesso acumulado = 93,1% (IC95%: 78,0-98,1).

impacto na efetividade do protocolo uma vez que não há evidências na literatura de que o tratamento parenteral incremente o sucesso da erradicação de *P. aeruginosa*.<sup>(7)</sup> Os pacientes incluídos em nosso estudo eram jovens (mediana de idade de 2,7 anos) quando comparados aos de outras casuísticas, com médias de idade na erradicação ao redor de 5,5 anos<sup>(11)</sup> e de 9 anos.<sup>(4)</sup> Esse fato pode ter favorecido a alta taxa de sucesso encontrada, visto que uma população mais jovem apresenta doença estrutural nas vias aéreas de menor gravidade. Esse cenário mostra a necessidade da intervenção terapêutica precoce para maximizar a chance de sucesso.

Apesar de a erradicação de *P. aeruginosa* ser considerada uma terapia bem estabelecida na literatura, ainda não há evidências suficientes sobre qual a melhor estratégia a ser seguida.<sup>(13)</sup> Existem poucos estudos avaliando a efetividade da terapia de erradicação em fases. Um centro de FC na Dinamarca foi pioneiro em publicar os resultados da aplicação de um protocolo com três fases. Foi utilizado colistimetato nebulizado associado a ciprofloxacino oral, variando a dose e o tempo de tratamento entre as fases (período máximo de 3 meses), o que levou a uma taxa de sucesso de 78% e melhora da função pulmonar dos pacientes tratados.<sup>(6)</sup> Um estudo italiano<sup>(14)</sup> com 173 pacientes

avaliou o tratamento de erradicação em três fases utilizando colistimetato nebulizado e ciprofloxacino oral por 3 semanas na primeira fase. A dose do antibiótico inalatório era dobrada na segunda fase, e o tempo de uso era estendido de 3 semanas para 3 meses se a última fase fosse necessária. Tal estudo resultou em uma taxa de sucesso de 81%, com uma mediana de tempo para o reaparecimento da *P. aeruginosa* após a erradicação de 18 meses.<sup>(14)</sup> Recentemente, um centro de FC no Canadá publicou sua experiência com um tratamento de erradicação em fases.<sup>(4)</sup> O referido protocolo se baseava no resultado da cultura e na presença de sintomas, com até três fases de tobramicina nebulizada por 28 dias, associada ou não a um antibiótico intravenoso. O estudo mostrou uma taxa de sucesso acumulada de 88%.<sup>(4)</sup> Esses resultados, aliados aos nossos, mostram que a estratégia de erradicação em fases apresenta um alto índice de sucesso na erradicação de *P. aeruginosa*.

Usar colistimetato nebulizado associado a ciprofloxacino oral como terapia de erradicação de *P. aeruginosa* é uma prática consagrada,<sup>(10)</sup> mas protocolos mais recentes têm sinalizado o papel do antibiótico inalatório isoladamente na erradicação da *P. aeruginosa*, e observa-se uma tendência para encurtar o período dessa terapia.<sup>(7)</sup> Em 2011 nos EUA, foi publicado um grande estudo clínico randomizado em quatro diferentes braços,<sup>(11)</sup> envolvendo 304 pacientes com FC, com média de idade de 5,5 anos, e duração de 18 meses. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um com intervenção por terapia cíclica, a cada 3 meses, independentemente dos resultados das culturas de seguimento, e outro com terapia baseada em resultados de cultura. Os pacientes de ambos os grupos receberam terapia de erradicação com tobramicina nebulizada por 28 dias associada a ciprofloxacino oral ou placebo por 14 dias. Observaram-se benefícios semelhantes entre os grupos, com a mesma redução da taxa de exacerbação e de isolamento de *P. aeruginosa*. Os autores sugeriram ao final que a associação do antibiótico oral ao esquema terapêutico não trouxe benefícios aos pacientes e que a terapia deve ser guiada pela cultura.<sup>(11)</sup> Outro estudo<sup>(5)</sup> comparando o tratamento de erradicação com tobramicina nebulizada por 28 dias e por 56 dias mostrou que a proporção de pacientes sem *P. aeruginosa* no primeiro mês após a erradicação (93% e 92% nos grupos de tratamento por 28 dias e 56 dias, respectivamente), assim como a mediana de recorrência de *P. aeruginosa* após essas intervenções (6-9 meses e 9-12 meses, respectivamente) foi similar entre os grupos. O uso mais prolongado de tobramicina nebulizada não mostrou superioridade nesse grupo de pacientes.<sup>(5)</sup> Esses achados subsidiam a opção de encurtar o tempo de uso de antibiótico inalatório nas erradicações para 28 dias e sugerem que a associação com ciprofloxacino seja feita de forma individualizada; por exemplo, quando se detecta exacerbação pulmonar concomitante ao isolamento inicial da *P. aeruginosa*.

Com relação à escolha do antibiótico inalatório a ser usado na terapia de erradicação, há uma tendência de uso de colistimetato em países europeus<sup>(6,7,13,15)</sup> e

de tobramicina nos países da América do Norte.<sup>(4,5,11)</sup> Um centro de FC na Bélgica, em um estudo clínico randomizado, controlado e multicêntrico, com mais de 200 pacientes, comparou o uso de tobramicina nebulizada + ciprofloxacino oral vs. colistimetato nebulizado + ciprofloxacino oral durante 28 dias, evidenciando um índice de sucesso similar das duas estratégias (63% e 65%, respectivamente).<sup>(3)</sup> Outro estudo, que incluiu 105 pacientes com FC comparando o uso de tobramicina nebulizada por 28 dias vs. colistimetato nebulizado associado a ciprofloxacino oral por 3 meses, demonstrou equivalência na taxa de erradicação (80% e 90%, respectivamente).<sup>(1)</sup> As diretrizes brasileiras de FC preconizam o uso de tobramicina inalatória por 28 dias como tratamento de primeira escolha, sendo o uso de colistimetato inalatório associado a ciprofloxacino oral por 2-3 semanas apontados como tratamento alternativo.<sup>(16)</sup> Diante disso, entende-se que ambos os antibióticos nebulizados podem ser usados com boa efetividade na erradicação, sendo a escolha baseada na disponibilidade do medicamento e na tolerância do paciente à medicação.

Entre as limitações do nosso estudo, podemos citar o desenho retrospectivo baseado em revisão de prontuários, o que não nos permite avaliar dados de adesão e de uso correto do tratamento. Entretanto, no presente estudo, esses fatores provavelmente tiveram pouca influência uma vez que uma alta taxa de erradicação foi observada. Além disso, a função pulmonar não pôde ser acessada, o que seria de grande interesse, devido à baixa idade dos pacientes. Por outro lado, o estudo incluiu pacientes com a primeira colonização por *P. aeruginosa* identificada na vida, conferindo uma amostra mais homogênea e trazendo uma importante informação de vida real.

O critério de sucesso de erradicação adotado no presente estudo foi a negatificação da primeira cultura após o término do tratamento instituído. Sabe-se que a grande meta do tratamento de erradicação é conseguir uma resposta sustentada (ao menos por 6 meses sem isolamentos de *P. aeruginosa*), mas isso não foi avaliado em nosso estudo, o que pode ter superestimado a taxa de sucesso encontrada.

Em conclusão, o protocolo de erradicação de *P. aeruginosa* adotado em nosso centro de referência em FC, baseado em fases, foi efetivo nessa população de baixa idade e com sua primeira identificação de *P. aeruginosa*, com uma taxa de sucesso de 93%. Embora existam muitos estudos com protocolos com apenas uma fase de tratamento de erradicação, o presente estudo demonstrou, num cenário de vida real, que protocolos em fases podem ser necessários e apresentam resultados efetivos. Estudos com amostras maiores, de longo prazo, multicêntricos e com braços comparadores que avaliem a primeira colonização por *P. aeruginosa* na vida nessa população ainda são necessários tanto para determinar a melhor estratégia de erradicação quanto para indicar a melhor intervenção em casos de falha imediata da mesma.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. Claudio Leone a extrema contribuição na avaliação dos resultados do estudo, à Dra. Luísa Nunes o fornecimento dos dados de genética

dos pacientes e a todos os funcionários do serviço de arquivo médico do Instituto da Criança do HC-FMUSP, cuja ajuda foi essencial para que esse trabalho pudesse ser realizado.

## REFERÊNCIAS

1. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*. 2012;67(10):853-859. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200832>
2. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, et al. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA*. 2005;293(5):581-588. <https://doi.org/10.1001/jama.293.5.581>
3. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12(1):29-34. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.06.001>
4. Blanchard AC, Horton E, Stanojevic S, Taylor L, Waters V, Ratjen F. Effectiveness of a stepwise *Pseudomonas aeruginosa* eradication protocol in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16(3):395-400. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.01.007>
5. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010;65(4):286-291. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.121657>
6. Frederiksen B, Koch C, Høiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23(5):330-335. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199705\)23:5<330::AID-PPUL4>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199705)23:5<330::AID-PPUL4>3.0.CO;2-O)
7. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD004197. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004197.pub5>
8. Schelstraete P, Haerynck F, Van daele S, Deseyne S, De Baets F. Eradication therapy for *Pseudomonas aeruginosa* colonization episodes in cystic fibrosis patients not chronically colonized by *P. aeruginosa*. *J Cyst Fibros*. 2013;12(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.07.008>
9. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2019 May 6]. WHO Anthro Survey Analyser and other tools [about 2 screens]. Available from: <https://www.who.int/childgrowth/software/en/>
10. SHWACHMAN H, KULCZYCKI LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child*. 1958;96(1):6-15. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1958.02060060008002>
11. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(9):847-856. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.136>
12. Mayer-Hamblett N, Kloster M, Rosenfeld M, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Emerson J, et al. Impact of Sustained Eradication of New *Pseudomonas aeruginosa* Infection on Long-term Outcomes in Cystic Fibrosis. *Clin Infect Dis*. 2015;61(5):707-715. <https://doi.org/10.1093/cid/civ377>
13. Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. *Lancet*. 1985;1(8433):865. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92222-6)
14. Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Döring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 2005;26(3):458-461. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00009605>
15. Valerius NH, Koch C, Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet*. 1991;338(8769):725-726. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91446-2](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91446-2)
16. Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny EFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-245. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>



# Práticas de desmame da ventilação mecânica nas UTIs pediátricas e neonatais brasileiras: *Weaning Survey-Brazil*

Suzi Laine Longo dos Santos Bacci<sup>1</sup> , Cíntia Johnston<sup>2</sup> ,  
Wallisen Tadashi Hattori<sup>3</sup> , Janser Moura Pereira<sup>4</sup> ,  
Vívian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo<sup>1,5</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia (MG) Brasil.
2. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia (MG) Brasil.
4. Faculdade de Matemática, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia (MG) Brasil.
5. Faculdade de Educação Física e Fisioterapia, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia (MG) Brasil.

**Recebido:** 14 janeiro 2019.  
**Aprovado:** 14 maio 2019.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia (MG) Brasil, e com a assistência do Comitê de Pesquisa da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB/AMIBnet).

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever as práticas de desmame da ventilação mecânica (VM), quanto ao uso de protocolos, métodos e critérios, em UTIs pediátricas (UTIPs), neonatais (UTINs) e mistas — neonatais e pediátricas (UTINPs) — no Brasil. **Métodos:** Estudo transversal, tipo inquérito, realizado por meio do envio de questionário eletrônico a 298 UTINs, UTIPs e UTINPs de todo o país. **Resultados:** Foram avaliados 146 questionários respondidos (49,3% recebidos de UTINs, 35,6%, de UTIPs e 15,1%, de UTINPs). Das unidades pesquisadas, 57,5% aplicavam protocolos de desmame. Nas UTINs e UTINPs que utilizavam esses protocolos, o método de desmame da VM mais empregado (em 60,5% e 50,0%, respectivamente) foi a redução gradual padronizada do suporte ventilatório, enquanto o empregado na maioria (53,0%) das UTIPs foi o teste de respiração espontânea (TRE). Durante o TRE, o modo ventilatório predominante em todas as UTIs foi a ventilação com pressão de suporte ( $10,03 \pm 3,15$  cmH<sub>2</sub>O) com pressão expiratória final positiva. A duração média do TRE foi de  $35,76 \pm 29,03$  min nas UTINs, contra  $76,42 \pm 41,09$  min nas UTIPs. Os parâmetros do TRE, modos ventilatórios de desmame e tempo considerado para falha de extubação não se mostraram dependentes do perfil etário da população das UTIs. Os resultados da avaliação clínica e da gasometria arterial são frequentemente utilizados como critérios para avaliar a prontidão para extubação, independentemente da faixa etária atendida pela UTI. **Conclusões:** No Brasil, a prática clínica na condução do desmame da VM e extubação varia de acordo com a faixa etária atendida pela UTI. Protocolos de desmame e o TRE são utilizados principalmente nas UTIPs, enquanto a redução gradual do suporte ventilatório é mais utilizada nas UTINs e UTINPs.

**Descritores:** Desmame do respirador/métodos; Respiração artificial; Extubação/métodos; Unidades de terapia intensiva pediátrica/normas; Unidades de terapia intensiva neonatal/normas.

## INTRODUÇÃO

Determinar o momento ideal do desmame da ventilação mecânica (VM) e da extubação continua sendo um desafio nas UTIs.<sup>(1,2)</sup> Em pediatria e neonatologia, não há evidências fortes de nenhum método eficaz e padronizado para o desmame da VM; tampouco há testes ou critérios validados que sejam considerados meios confiáveis para determinar a prontidão do paciente para a extubação.<sup>(3-7)</sup>

Diversas estratégias e critérios para desmame e extubação foram descritos na literatura, incluindo avaliação de parâmetros ventilatórios, critérios clínicos/bioquímicos e índices preditivos de extubação que podem ser seguidos ou associados ao teste de respiração espontânea (TRE) ou redução gradual do suporte ventilatório.<sup>(3,4,6-9)</sup> É importante padronizar os critérios e métodos de avaliação dessas variáveis para identificar preditores precisos e reprodutíveis de desmame da VM e de extubação.<sup>(1,2)</sup> Poucos estudos avaliaram as práticas de desmame e extubação em UTIs pediátricas e neonatais (UTIPs e UTINs, respectivamente).<sup>(4,8-13)</sup>

Até onde sabemos, não há estudos abrangentes caracterizando as práticas clínicas de desmame e extubação em UTINs e UTIPs. Portanto, este inquérito tem como objetivo descrever as características relacionadas à aplicação de protocolos, métodos e critérios utilizados no processo de desmame da VM e extubação nessas UTIs no Brasil.

## MÉTODOS

### *Desenho e delineamento do estudo*

Trata-se de um estudo transversal, analítico, do tipo inquérito, denominado *Weaning Survey-Brazil*, envolvendo uma amostra nacional de 693 UTIs identificadas por meio do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde do Ministério da Saúde.<sup>(14)</sup> Desses 693 estabelecimentos, 337 são UTINs, 323, UTIPs e 33, UTIs mistas — neonatais e pediátricas (UTINPs).

Para a definição da nossa amostra, calculamos o número de UTIs<sup>(15)</sup> para que o inquérito representasse todo o

### Endereço para correspondência:

Suzi Laine Longo dos Santos Bacci. UTI Pediátrica, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Uberlândia, Avenida Pará, 1720, CEP 38405-320, Uberlândia, MG, Brasil.

Tel.: 55 34 3218-2552. E-mail: santosbacci@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.



Brasil. O cálculo do tamanho amostral considerou uma significância de  $\alpha = 0,05$  e um poder estatístico de  $1 - \beta = 0,95$ , com amostra mínima recomendada em cada estado/região de acordo com a amostra de UTIs registradas no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde, resultando em um tamanho amostral mínimo de 82 UTIs.

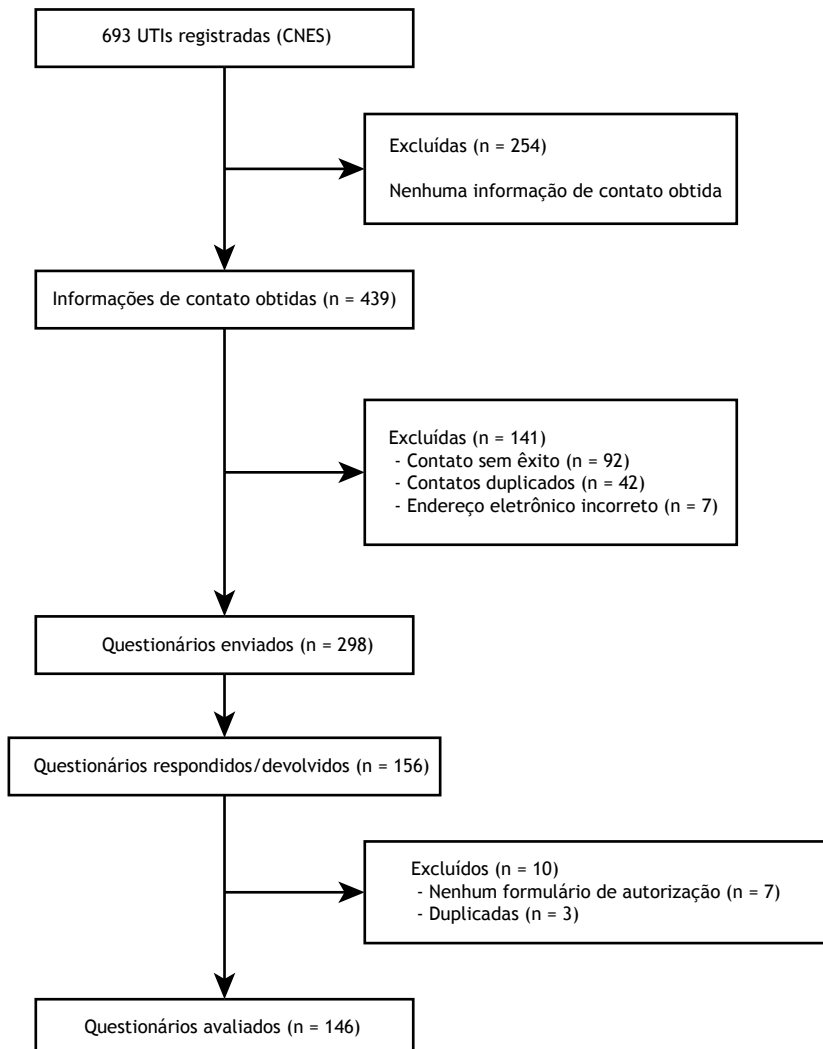
Obtivemos os endereços eletrônicos ou números de telefone para contato de profissionais de 298 UTIs por meio de consulta à lista de membros da Associação Brasileira de Medicina Intensiva e de ligações telefônicas para os hospitais cujas UTIs estavam registradas no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (Figura 1). Os profissionais de UTI contatados foram o coordenador ou o intensivista responsável por cada UTI (fisioterapeuta/fisioterapeuta respiratório, médico ou enfermeiro).

### Desenvolvimento do inquérito

O inquérito foi desenvolvido pelos pesquisadores principais, especialistas em terapia intensiva, e

baseou-se em uma revisão da literatura relevante e em outros inquéritos.<sup>(1,4,11,12)</sup> Foi realizado um estudo piloto com 10 profissionais representando cada tipo de UTI (UTINs, UTIPs e UTINPs) e de cada profissão para permitir a correção de possíveis fatores de confusão nos itens do questionário. Utilizando o *Google Forms*, uma ferramenta de pesquisa on-line, desenvolveu-se um questionário contendo 23 perguntas, divididas em 11 subescalas, com respostas obrigatórias.

Foram coletados dados sobre os processos de desmame da VM e de extubação nas faixas etárias neonatal e pediátrica. Os assuntos abordados foram aspectos da prática de UTI em relação à aplicação de protocolos de desmame; métodos e estratégias de desmame/extubação; aplicação do TRE; modos ventilatórios de desmame; critérios de prontidão para desmame/extubação; e os indicadores clínicos registrados. Também foram avaliados aspectos relacionados à falha de desmame/extubação em cada tipo de UTI (UTIN, UTIP e UTINP).



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção das UTIs. CNES: Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (do Ministério da Saúde).

O contato inicial com os possíveis entrevistados foi feito por meio de um e-mail personalizado com um link para o questionário eletrônico, bem como um convite para participar do inquérito, e o formulário de autorização foi enviado ao coordenador ou intensivista responsável por cada UTI (fisioterapeuta/fisioterapeuta respiratório, médico ou enfermeiro). Apenas um deles era o representante da UTI do hospital. Após o convite inicial, foram enviados lembretes e realizadas ligações telefônicas até que o tamanho mínimo da amostra fosse atingido para cada estado/região.

### Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (Parecer no. 1.301.015). A participação foi voluntária, e o inquérito incluiu as UTIs para as quais o formulário de autorização foi assinado e enviado pelo coordenador ou intensivista responsável.

### Análise estatística

As variáveis categóricas de respostas múltiplas foram comparadas por meio de testes do qui-quadrado.<sup>(16)</sup> As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade com o teste de Kolmogorov-Smirnov e comparadas por meio do teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste post hoc de Games-Howell. Os resultados foram expressos em forma de frequência absoluta e relativa ou em forma de mediana e intervalo interquartil (IIQ). As comparações múltiplas de proporções foram realizadas no programa R (R Development Core Team, 2017).<sup>(17)</sup> Para todas as análises, valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

## RESULTADOS

Dos 298 questionários enviados, 156 foram respondidos e devolvidos, correspondendo a uma taxa de resposta de 52,3%. No entanto, 10 questionários foram excluídos, por duplicidade (dois questionários recebidos da mesma UTI) ou porque o formulário de autorização não foi recebido (Figura 1). Portanto, a amostra final foi composta por 146 questionários: 72 (49,3%) recebidos de UTINs; 52 (35,6%), de UTIPs; e 22 (15,1%), de UTINPs. Nosso inquérito incluiu UTIs de todos os 26 estados e do Distrito Federal, em todas as regiões do país, sendo que as taxas de resposta variaram de 13,0% a 100,0% para cada estado e de 16,0% a 36,3% para cada região.

Dos 146 entrevistados, 84 (57,5%) relataram que protocolos de desmame eram empregados em suas UTIs. Entre essas 84 UTIs, o método de desmame da VM mais aplicado foi a redução gradual padronizada do suporte ventilatório, em 39 (46,4%), seguida pelo TRE, em 34 (40,5%). Entre as 61 UTIs (41,8%) para as quais não houve relato de uso de protocolos de desmame, a principal estratégia de desmame, em 33 (54,1%), foi a redução gradual do suporte ventilatório com base no julgamento clínico (Tabela 1).

Das 145 UTIs para as quais havia dados disponíveis sobre o uso do TRE, 60 (41,3%) relataram seu uso, embora informações sobre os modos ventilatórios utilizados durante o TRE e os valores médios de pressão aplicados estivessem disponíveis para apenas 54: *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas) de 5 cmH<sub>2</sub>O, em 7 (13,0%); *pressure-support ventilation* (PSV, ventilação com pressão de suporte) com mediana de 10,0 cmH<sub>2</sub>O (IIQ: 8,0-12,0 cmH<sub>2</sub>O) e *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva) com mediana de 5,0 cmH<sub>2</sub>O (5,0-5,5 cmH<sub>2</sub>O), em 43 (79,6%); e tubo T conectado a uma fonte de oxigênio com FIO<sub>2</sub> de 0,4, em 4 (7,4%). Em relação à mediana de duração do TRE, houve uma diferença significativa entre os três perfis de UTI ( $p = 0,004$ ), bem como diferenças significativas entre elas: 30,0 min (IIQ: 20,0-60,0 min) nas UTINs vs. 67,5 min (IIQ: 30,0-120,0 min) nas UTIPs ( $p = 0,001$ ); e 45,0 min (IIQ: 30,0-60,0 min) nas UTINPs ( $p > 0,050$  vs. as UTINs e UTIPs). No entanto, a mediana de duração do TRE não diferiu significativamente entre os três modos ventilatórios ( $p = 0,053$ ): 15,0 min (IIQ: 10,0-30,0 min) para CPAP vs. 60,0 min (IIQ: 30,0-120,0 min) para PSV+PEEP vs. 60,0 min (IIQ: 20,0-75,0 min) para o teste de tubo T. O tempo considerado para falha da extubação e outras variáveis coletadas são apresentados na Tabela 2. Os modos ventilatórios utilizados durante o desmame são apresentados na Figura 2. O modo ventilatório mais empregado durante o desmame de pacientes pediátricos da VM (nas UTIPs e UTINPs) foi a associação de *synchronized intermittent mandatory ventilation* (SIMV, ventilação mandatória intermitente sincronizada) e PSV, alterada para PSV isolada antes da extubação. Para os pacientes neonatais, não houve um modo predominante, nem nas UTINs, nem nas UTINPs.

Entre as UTINs, as principais causas de falha da extubação relatadas foram apneia, em 68,1%, desconforto respiratório, em 54,2% e piora clínica, hemodinâmica, infecciosa ou neurológica, em 34,7%. Entre as UTINPs, as principais causas de falha da extubação relatadas para os pacientes neonatais foram desconforto respiratório, em 59,1%, piora clínica, em 59,1% e apneia, em 50,0%. Entre as UTIPs, as principais causas de falha da extubação relatadas foram obstrução das vias aéreas superiores, em 59,6%, doença neurológica ou neuromuscular, em 51,9% e desconforto respiratório, em 44,2%. Entre os pacientes pediátricos admitidos nas UTINPs, a causa mais comum de falha da extubação foi o desconforto respiratório, em 59,1%, seguido por obstrução das vias aéreas superiores, em 45,5% e tempo prolongado de sedação, em 36,4%.

Os três tipos de UTI foram comparados quanto às estratégias empregadas no desmame protocolado e não protocolado da VM, bem como quanto aos modos ventilatórios utilizados para TRE e outras variáveis (Tabela 3). A proporção de UTIs que utilizavam protocolos de desmame foi comparável entre as UTINs e as UTINPs (52,8% e 57,1%, respectivamente),

**Tabela 1.** Práticas relacionadas ao desmame da ventilação mecânica e ao teste de respiração espontânea em UTIs neonatais e pediátricas brasileiras.

Práticas	n (%)
Uso de protocolo de desmame (N = 146)	
Sim	84 (57,5)
Não	61 (41,8)
Desconhecido	1 (0,7)
Protocolo de desmame empregado (n = 84) <sup>a</sup>	
Redução gradual padronizada do suporte ventilatório	39 (46,4)
TRE com ou sem interrupção diária da sondação	34 (40,5)
Outros	11 (13,1)
Estratégias de desmame não protocolado (n = 61) <sup>a</sup>	
Retirada gradual do suporte ventilatório com base no julgamento clínico	33 (54,1)
TRE após redução dos parâmetros	26 (42,6)
Outras	2 (3,3)
Modos ventilatórios durante o TRE (n = 54) <sup>a</sup>	
PSV+PEEP	43 (79,6)
CPAP	7 (13)
Tubo T	4 (7,4)
Parâmetros monitorados durante o TRE (n = 54) <sup>a</sup>	
Esforço respiratório	53 (98,1) <sup>b</sup>
SpO <sub>2</sub>	51 (94,4) <sup>b</sup>
Sinais vitais	47 (87) <sup>b</sup>
Nível de consciência	32 (59,3) <sup>b</sup>
Volume corrente	27 (50) <sup>b</sup>
Reflexo de tosse	19 (35,2) <sup>b</sup>
Relação PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	12 (22,2) <sup>b</sup>
Relação SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	7 (13) <sup>b</sup>
CO <sub>2</sub> exalado	6 (11,1) <sup>b</sup>

TRE: teste de respiração espontânea; PSV: *pressure-support ventilation* (ventilação com pressão de suporte); PEEP: *positive end-expiratory pressure* (pressão expiratória final positiva); e CPAP: *continuous positive airway pressure* (pressão positiva contínua nas vias aéreas). <sup>a</sup>O número de entrevistados diferiu do total. <sup>b</sup>O total pode ser superior a 100% porque os entrevistados podiam escolher mais de uma resposta.

enquanto foi maior (65,4%) entre as UTIPs. Em relação aos métodos de liberação da VM, 60,5% das UTINs e 50,0% das UTINPs relataram o uso de redução gradual padronizada do suporte ventilatório, enquanto o TRE foi o método mais utilizado na maioria (53,0%) das UTIPs e em 41,7% das UTINPs, contra 29,0% das UTINs. Entre as UTIs que não relataram o uso de protocolos de desmame, a redução gradual do suporte ventilatório com base no julgamento clínico foi empregada em 67,6% das UTINs e 77,8% das UTINPs, contra apenas 16,7% das UTIPs. A proporção de UTIs que utilizaram o TRE após a redução do suporte ventilatório foi maior (83,3%) entre as UTIPs (Tabela 3).

A Tabela 4 apresenta a comparação entre as UTIs com e sem desmame protocolado, quanto aos critérios de desmame e extubação, bem como quanto à falha da extubação e suas características. Foram identificadas algumas diferenças significativas.

## DISCUSSÃO

Até onde sabemos, o *Weaning Survey-Brazil* é o primeiro estudo a avaliar práticas de desmame da VM nas faixas etárias pediátrica e neonatal no Brasil. Constatamos que a prática clínica para desmame da

VM e extubação varia de acordo com a faixa etária atendida pela UTI.

Nossos resultados indicam que a maioria das UTIs participantes (57,5%) emprega protocolos de desmame e extubação e que esses protocolos são mais empregados nas UTIPs. No geral, o método mais comum de desmame da VM foi a redução gradual do suporte ventilatório, que foi empregada em 49,7% das UTIs pesquisadas, principalmente nas UTINs e UTINPs, embora a maioria das UTIPs empregasse o método do TRE.

Os protocolos são úteis para realizar o desmame seguro e eficiente da VM, reduzindo variações desnecessárias ou prejudiciais no processo.<sup>(18)</sup> No entanto, constatamos que os protocolos de desmame da VM empregados diferem de uma UTI para outra, demonstrando que não há protocolos padronizados nas áreas de pediatria e neonatologia. Embora esses protocolos devam ser utilizados como um complemento ao julgamento clínico,<sup>(18)</sup> a redução gradual do suporte ventilatório, com base no julgamento clínico, é a abordagem de desmame mais aplicada em pacientes neonatais e pediátricos, sendo a extubação realizada após parâmetros mínimos de ventilação terem sido alcançados ou o paciente ter sido submetido a um TRE

**Tabela 2.** Critérios para desmame da ventilação mecânica e extubação em UTIs neonatais e pediátricas brasileiras.

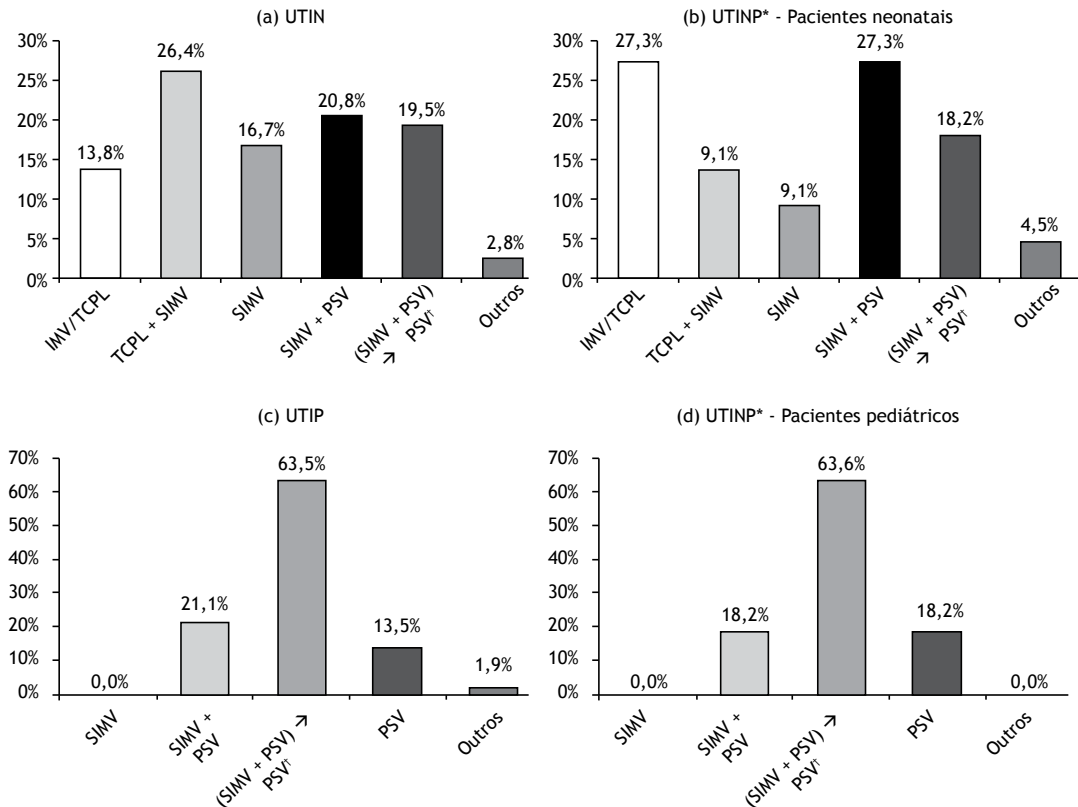
Critérios e outras variáveis	n (%)
Critérios de prontidão para desmame e extubação (N = 146)	
Critérios clínicos	11 (7,5)
Critérios clínicos e bioquímicos	101 (69,2)
Critérios clínicos, critérios bioquímicos e índices preditivos	33 (22,6)
Critérios clínicos e índices preditivos	1 (0,7)
Critérios bioquímicos (n = 134) <sup>a</sup>	
Gasometria arterial	129 (96,3) <sup>b</sup>
Outros	80 (59,7) <sup>b</sup>
Índices preditivos (n = 33) <sup>a</sup>	
IRRS	14 (42,4) <sup>b</sup>
Parâmetros de VM	11 (33,3) <sup>b</sup>
P <sub>lmáx</sub> e/ou P <sub>Emáx</sub>	6 (18,2) <sup>b</sup>
TRE	4 (12,1) <sup>b</sup>
Relação PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	4 (12,1) <sup>b</sup>
Outros	15 (45,4) <sup>b</sup>
Tempo considerado para falha da extubação (N = 146)	
24 h	39 (26,7)
48 h	68 (46,6)
72 h	14 (9,6)
Indefinido	25 (17,1)
Número de tentativas de extubação (N = 146)	
A maioria dos pacientes é extubada com sucesso na primeira tentativa	130 (89)
A maioria dos pacientes necessita de até 3 tentativas	13 (8,9)
A maioria dos pacientes necessita de mais de 3 tentativas	0 (0,0)
Não foi possível informar	3 (2,1)
Uso de protocolo de desmame após falha da extubação na primeira tentativa (N = 146)	
Não	94 (64,4)
Sim	41 (28,1)
Em alguns casos	11 (7,5)
Registro de indicadores clínicos (N = 146)	
Tempo de VM	139 (95,2) <sup>b</sup>
Causa da falha da extubação	88 (60,3) <sup>b</sup>
Tempo de desmame	40 (27,4) <sup>b</sup>

IRRS: índice de respiração rápida e superficial; VM: ventilação mecânica; e TRE: teste de respiração espontânea. <sup>a</sup>O número de entrevistados diferiu do total. <sup>b</sup>O total pode ser superior a 100% porque os entrevistados podiam escolher mais de uma resposta.

bem-sucedido.<sup>(3)</sup> Não há consenso sobre qual o melhor método de desmame da VM,<sup>(19)</sup> e é possível que nem todos os pacientes necessitem de desmame gradual.<sup>(3)</sup>

Dois estudos anteriores realizados em UTIPs na Europa mostraram que os protocolos de desmame estavam disponíveis em poucas (22%) das UTIPs<sup>(20)</sup> ou eram raramente utilizados, sendo empregados em apenas 9%.<sup>(10)</sup> Em relação aos métodos de desmame, esses mesmos estudos indicaram que os métodos de desmame adotados variavam de acordo com as preferências clínicas<sup>(10)</sup> e que o TRE era aplicado em 44%.<sup>(20)</sup> No entanto, uma coorte prospectiva<sup>(9)</sup> avaliando UTIPs nos Estados Unidos constatou que a maioria (62%) utiliza o TRE como método de desmame da VM, semelhante aos 83,3% encontrados no presente estudo. Contudo, a proporção de UTINs que utilizam protocolos de desmame variou entre inquéritos realizados em diferentes países,<sup>(11,12)</sup> onde o TRE não fazia parte da prática de desmame<sup>(12)</sup> ou era raramente utilizado.<sup>(11)</sup>

Em geral, o TRE é aplicado como um procedimento inicial para determinar se um paciente é capaz de respirar espontaneamente e com autonomia e está pronto para ser extubado.<sup>(7)</sup> Estudos envolvendo pacientes pediátricos<sup>(21-24)</sup> e neonatais<sup>(6,25,26)</sup> sugerem que o TRE é aplicável nessas faixas etárias, mostrando que o teste tem alta sensibilidade para prever extubação bem-sucedida. No presente estudo, constatamos que o modo ventilatório mais empregado para TRE nas UTINs foi CPAP, enquanto nas UTIPs, foi PSV+PEEP. O suporte ventilatório e a duração do TRE variaram independentemente do método escolhido, assim como descrito em estudos anteriores realizados em outros países.<sup>(4,9-11)</sup> Quando se emprega PSV+PEEP, a PSV é normalmente  $\leq 10$  cmH<sub>2</sub>O.<sup>(21,22,24,27-29)</sup> Em concordância com nossos achados, a maioria dos estudos sobre TRE em neonatologia utilizou o modo ventilatório CPAP, com taxas de 3-5 cmH<sub>2</sub>O e duração de 3-120 min.<sup>(6,11,25,26,30)</sup> No presente inquérito, constatamos



**Figura 2.** Modos ventilatórios durante o desmame em UTIs neonatais (UTINs; n = 72), pediátricas (UTIPs; n = 52) e mistas — neonatais e pediátricas (UTINPs; n = 22). IMV: *intermittent mandatory ventilation* (ventilação mandatória intermitente); TCPL: *time-cycled pressure-limited (ventilation)* — (ventilação) limitada a pressão e ciclada a tempo; SIMV: *synchronized intermittent mandatory ventilation* (ventilação mandatória intermitente sincronizada); e PSV: *pressure-support ventilation* (ventilação com pressão de suporte). \*As UTINPs responderam às perguntas relacionadas aos modos ventilatórios durante o desmame separadamente para pacientes neonatais e pediátricos. †Alteração de SIMV+PSV para PSV isolada antes da extubação.

que os parâmetros geralmente monitorados durante o TRE são esforço respiratório, SpO<sub>2</sub> e sinais vitais, assim como demonstrado em estudos anteriores com pacientes pediátricos<sup>(21-23,28,29)</sup> e neonatais.<sup>(6,25,26,30)</sup>

O impacto da aplicação de protocolos de desmame da VM é normalmente avaliado por meio de indicadores como tempo de VM, tempo de desmame e taxa de falha da extubação.<sup>(5,19,22,27,31)</sup> No presente inquérito, o tempo de VM foi um indicador registrado em todas as UTIs, embora o tempo de desmame não tenha sido comumente registrado. Em uma revisão sistemática,<sup>(5)</sup> foi sugerido que protocolos de desmame diminuam o tempo de VM em crianças. No entanto, ainda não há evidências suficientes para apoiar essa sugestão, especialmente no que se refere aos neonatos.<sup>(19)</sup>

No presente inquérito, constatamos que a maioria dos pacientes foi extubada com sucesso na primeira tentativa, independentemente de a UTI ter ou não empregado desmame protocolado. Constatamos também que as equipes de UTI que não aplicaram protocolos de desmame também não aplicaram protocolos após a falha da extubação. A falha da extubação é definida como a necessidade de reintubação nas primeiras

24-72 h após a extubação.<sup>(3,6,22,29,30,32)</sup> Muitas das UTIs avaliadas no presente inquérito definiram a falha da extubação como a necessidade de reintubação nas primeiras 48 h após a extubação. Essa definição foi mais utilizada nas UTIPs do que nas UTINs e UTINPs.

As causas de falha da extubação foram registradas com mais frequência nas UTIPs e nas UTIs que empregavam protocolos de desmame. Obstrução das vias aéreas superiores foi a causa mais comum de falha da extubação, assim como relatado em estudos anteriores envolvendo pacientes pediátricos.<sup>(8,21,23,27)</sup> Entre os neonatos, a apneia foi a causa de falha da extubação mais comumente relacionada, assim como também relatado anteriormente.<sup>(26,30,32,33)</sup>

O uso de uma combinação de critérios subjetivos e objetivos pode ter maior precisão preditiva na avaliação da aptidão para liberação do suporte ventilatório e tem fornecido informações importantes sobre os mecanismos de falha do desmame.<sup>(18,34)</sup> Critérios clínicos e laboratoriais, bem como a aplicação de índices preditivos,<sup>(2)</sup> também podem auxiliar na avaliação da prontidão para extubação.<sup>(3,35)</sup> Em nosso inquérito, constatamos que 69,2% das UTIs avaliadas estavam

**Tabela 3.** Comparação entre UTIs que atendem diferentes faixas etárias, quanto a práticas de desmame ventilatório e extubação, no Brasil.

Práticas	UTIN (n = 75)	UTIP (n = 52)	UTINP (n = 22)
Uso de protocolo de desmame, %			
Sim	52,8 <sup>aA</sup>	65,4 <sup>aA</sup>	57,1 <sup>aA</sup>
Não	47,2 <sup>aA</sup>	34,6 <sup>bA</sup>	42,9 <sup>bA</sup>
Protocolo de desmame empregado, %			
Redução gradual padronizada do suporte ventilatório	60,5 <sup>aA</sup>	29,4 <sup>abB</sup>	50,0 <sup>abB</sup>
TRE com ou sem interrupção diária da sedação	29,0 <sup>bA</sup>	53,0 <sup>aA</sup>	41,7 <sup>aA</sup>
Outros	10,5 <sup>bA</sup>	17,6 <sup>bA</sup>	8,3 <sup>aA</sup>
Estratégias de desmame não protocolado, %			
Redução gradual do suporte ventilatório com base no julgamento clínico	67,6 <sup>aA</sup>	16,7 <sup>bB</sup>	77,8 <sup>aA</sup>
TRE após redução dos parâmetros	26,5 <sup>bB</sup>	83,3 <sup>aA</sup>	22,2 <sup>bB</sup>
Outras	5,9 <sup>b</sup>	---	---
Modos ventilatórios durante o TRE, %			
CPAP	27,8 <sup>bA</sup>	6,7 <sup>bB</sup>	---
PSV+PEEP	66,7 <sup>aA</sup>	86,7 <sup>aA</sup>	83,3 <sup>aA</sup>
Tubo T	5,5 <sup>bA</sup>	6,7 <sup>bA</sup>	16,7 <sup>bA</sup>
Critérios de prontidão para desmame e extubação, %			
Critérios clínicos	4,1 <sup>bA</sup>	13,7 <sup>bA</sup>	4,5 <sup>bA</sup>
Critérios clínicos e bioquímicos	73,6 <sup>aA</sup>	58,9 <sup>aA</sup>	81,8 <sup>aA</sup>
Critérios clínicos, critérios bioquímicos e índices preditivos	22,3 <sup>bA</sup>	27,4 <sup>bA</sup>	13,7 <sup>bA</sup>
Critérios clínicos e índices preditivos	---	---	---
Tempo considerado para falha da extubação, %			
24 h	27,8 <sup>aA</sup>	23,1 <sup>bA</sup>	31,8 <sup>abA</sup>
48 h	36,1 <sup>aB</sup>	59,6 <sup>aA</sup>	50,0 <sup>abB</sup>
72 h	12,5 <sup>bA</sup>	5,8 <sup>bA</sup>	9,1 <sup>bA</sup>
Indefinido	23,6 <sup>aA</sup>	11,5 <sup>bA</sup>	9,1 <sup>bA</sup>
Uso de protocolo de desmame após falha da extubação na primeira tentativa, %			
Sim	26,4 <sup>bA</sup>	26,9 <sup>bA</sup>	36,4 <sup>abA</sup>
Não	65,3 <sup>aA</sup>	65,4 <sup>aA</sup>	59,1 <sup>aA</sup>
Em alguns casos	8,3 <sup>bA</sup>	7,7 <sup>bA</sup>	4,5 <sup>bA</sup>
Tempo de VM registrado, %			
Sim	94,4 <sup>aA</sup>	96,2 <sup>aA</sup>	95,5 <sup>aA</sup>
Não	5,6 <sup>bA</sup>	3,8 <sup>bA</sup>	4,5 <sup>bA</sup>
Tempo de desmame registrado, %			
Yes	25,0 <sup>bA</sup>	32,7 <sup>bA</sup>	22,7 <sup>bA</sup>
No	75,0 <sup>aA</sup>	67,3 <sup>aA</sup>	77,3 <sup>aA</sup>
Causas de falha da extubação registradas, %			
Sim	56,9 <sup>aA</sup>	65,4 <sup>aA</sup>	59,1 <sup>aA</sup>
Não	43,1 <sup>aA</sup>	34,6 <sup>bA</sup>	40,9 <sup>aA</sup>

UTIN: UTI neonatal; UTIP: UTI pediátrica; UTINP: UTI (mista) neonatal e pediátrica; TRE: teste de respiração espontânea; CPAP: *continuous positive airway pressure* (pressão positiva contínua nas vias aéreas); PSV: *pressure-support ventilation* (ventilação com pressão de suporte); PEEP: *positive end-expiratory pressure* (pressão expiratória final positiva); e VM: ventilação mecânica. As proporções seguidas pelas mesmas letras sobrescritas (minúsculas para colunas e maiúsculas para linhas) não diferiram estatisticamente entre si nos testes de comparação múltipla, sendo considerado significativo  $p < 0,05$ .

utilizando critérios clínicos e laboratoriais, principalmente dados de gasometria arterial, para avaliar a prontidão do paciente para o desmame e a extubação. O índice preditivo mais empregado foi o índice de respiração rápida e superficial. No entanto, quando perguntados sobre os índices preditivos empregados, 33,3% dos entrevistados relataram utilizar os parâmetros de VM e 45,4% relataram utilizar outros critérios, o que mostra que há falta de conhecimento sobre os termos corretos relacionados aos índices preditivos.

Corroborando nossos achados, inquéritos anteriores realizados em outros países constataram que os critérios mais frequentemente avaliados para determinar a prontidão para extubação nas UTIPs eram critérios clínicos,<sup>(4)</sup> enquanto nas UTINs, eram parâmetros ventilatórios (em 98%), gasometrias (em 92%) e estabilidade clínica/hemodinâmica (em 86%).<sup>(11)</sup> No entanto, outros estudos envolvendo pacientes pediátricos mostraram que os parâmetros ventilatórios antes da extubação e os valores da gasometria arterial

**Tabela 4.** Comparação entre UTIs com e sem desmame ventilatório protocolado.

Critérios e outras variáveis	Uso de protocolo de desmame	
	Sim	Não
Critérios de prontidão para desmame e extubação, %		
Critérios clínicos	8,3 <sup>c</sup>	6,7 <sup>c</sup>
Critérios clínicos e bioquímicos	59,6 <sup>a</sup>	83,3 <sup>a</sup>
Critérios clínicos, critérios bioquímicos e índices preditivos, %	32,1 <sup>b</sup>	10,0 <sup>b</sup>
Critérios clínicos e índices preditivos	---	---
Tempo considerado para falha da extubação, %		
24 h	34,5 <sup>a</sup>	14,7 <sup>c</sup>
48 h	42,9 <sup>a</sup>	52,5 <sup>a</sup>
72 h	14,3 <sup>b</sup>	3,3 <sup>c</sup>
Indefinido	8,3 <sup>b</sup>	29,5 <sup>b</sup>
Frequência de tentativas de extubação, %		
Pacientes extubados com sucesso na primeira tentativa	92,9 <sup>a</sup>	87,9 <sup>a</sup>
Pacientes necessitaram de até 3 tentativas de extubação	7,1 <sup>b</sup>	12,1 <sup>b</sup>
Uso de protocolo de desmame após falha da extubação na primeira tentativa, %		
Sim	46,4 <sup>a</sup>	3,3 <sup>b</sup>
Não	47,6 <sup>a</sup>	88,5 <sup>a</sup>
Em alguns casos	6,0 <sup>b</sup>	8,2 <sup>b</sup>
Tempo de VM registrado, %		
Sim	94,0 <sup>a</sup>	96,7 <sup>a</sup>
Não	6,0 <sup>b</sup>	3,3 <sup>b</sup>
Tempo de desmame registrado, %		
Sim	36,9 <sup>b</sup>	14,8 <sup>b</sup>
Não	63,1 <sup>a</sup>	85,2 <sup>a</sup>
Causas de falha da extubação registradas, %		
Sim	71,4 <sup>a</sup>	45,9 <sup>a</sup>
Não	28,6 <sup>b</sup>	54,1 <sup>a</sup>

VM: ventilação mecânica. As proporções seguidas pelas mesmas letras minúsculas sobrescritas nas colunas não diferiram estatisticamente entre si nos testes de comparação múltipla, sendo considerado significativo  $p < 0,05$ .

não se relacionaram com o sucesso ou a falha da extubação.<sup>(8,36)</sup> Outro estudo envolvendo pacientes pediátricos no Brasil<sup>(37)</sup> constatou que o índice de respiração rápida e superficial e as gasometrias não foram preditores de falha da extubação no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Ainda não existem critérios precisos e confiáveis para prever o sucesso do desmame e extubação em populações neonatais e pediátricas.<sup>(33,35)</sup> Portanto, critérios subjetivos e não baseados em evidências ainda são empregados na maioria das UTIs em todo o mundo.<sup>(2,32)</sup>

Diversos modos ventilatórios são utilizados para o desmame da VM em pacientes pediátricos.<sup>(5)</sup> Um inquérito realizado em UTIPs na Itália<sup>(38)</sup> constatou que SIMV+PSV foi o modo ventilatório mais utilizado para o desmame, enquanto outro estudo<sup>(9)</sup> relatou que o modo PSV para desmame foi mais utilizado em UTIPs em outros países. No entanto, outros inquéritos mostraram que SIMV é o modo ventilatório preferencial para desmame ou pré-extubação em UTIPs no Reino Unido<sup>(13)</sup> e Canadá.<sup>(12)</sup> O melhor modo ventilatório para o desmame da VM não foi estabelecido na área da neonatologia.<sup>(39)</sup>

O *Weaning Survey-Brazil* apresenta algumas limitações. Primeiro, não conseguimos obter informações

de contato de todas as UTIs relevantes no Brasil, dada a ausência de um registro único contendo todas essas informações. Além disso, alguns coordenadores de UTI não assinaram o formulário de autorização. Outra limitação é que cada questionário foi respondido por apenas um indivíduo. No entanto, acreditamos que o questionário avaliou de forma confiável as práticas em cada UTI, pois foi respondido pelo coordenador ou intensivista responsável pela unidade. De fato, é possível que os entrevistados tenham adotado melhores práticas de desmame e extubação ao responderem ao questionário. Essa é uma limitação dos inquéritos. Não obstante, vale ressaltar que este foi o primeiro inquérito a avaliar o perfil, quanto às práticas de desmame e extubação, de UTIPs e UTIPs no Brasil. Além disso, nosso inquérito incluiu todos os estados e regiões do país. Ademais, o tamanho da amostra do inquérito ( $n = 146$ ) foi maior do que o mínimo calculado ( $n = 82$ ) como necessário para ser representativo de todas as UTIs brasileiras. Os resultados nos permitem entender as práticas relacionadas aos processos de desmame e extubação nas UTIPs e UTIPs brasileiras, permitindo o planejamento e desenvolvimento de futuros protocolos padronizados para o desmame da VM em cada faixa etária. A otimização do processo de desmame pode reduzir variações na prática clínica, bem como o

tempo de VM, reduzindo assim os riscos associados à ventilação e os custos para o sistema público de saúde.

Em suma, o presente inquérito mostrou que as práticas de desmame e extubação no Brasil variam amplamente em função da faixa etária atendida pela UTI. A estratégia de desmame mais comum no Brasil é a redução gradual do suporte ventilatório, e o desmame protocolado é mais comum nas UTIPs. Nas UTIPs, o TRE é mais frequentemente realizado no modo ventilatório PSV+PEEP, embora a duração do teste tenha sido bastante variável. Na maioria das UTINs e UTIPs brasileiras, a prontidão para extubação é avaliada principalmente por análises clínicas e gasométricas.

Mais estudos são necessários para avaliar o impacto clínico dos métodos e estratégias adotados para o desmame da VM e extubação de pacientes pediátricos e neonatais no Brasil. Esses estudos devem ser

baseados nos indicadores de segurança, qualidade e produtividade aplicáveis nas UTIs.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem em especial ao Comitê de Pesquisa da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e ao Departamento de Fisioterapia em Terapia Intensiva da AMIB a orientação e o comprometimento com a divulgação da pesquisa, bem como aos profissionais das UTIs que responderam aos questionários. Gostaríamos também de agradecer à Prof.<sup>a</sup> Suzana Lobo, Presidente do Fundo da AMIB (2014-2015), a orientação durante o inquérito, ao Dr. Fernando Dias Suprarregui, Presidente da AMIB (2014-2015), a autorização deste projeto de pesquisa e a colaboração e à Prof.<sup>a</sup> Débora Feijó Villas Bôas Vieira, da Universidade do Rio Grande do Sul, o auxílio na coleta de dados das UTIs.

## REFERÊNCIAS




1. Soo Hoo GW, Park L. Variations in the measurement of weaning parameters: a survey of respiratory therapists. *Chest*. 2002;121(6):1947-1955. <https://doi.org/10.1378/chest.121.6.1947>
2. Johnston C, da Silva PSL. Weaning and Extubation in Pediatrics. *Curr Respir Med Rev*. 2012;8(1):68-78. <https://doi.org/10.2174/157339812798868852>
3. Newth CJL, Venkataraman S, Willson DF, Meert KL, Harrison R, Dean JM, et al. Weaning and extubation readiness in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(1):1-11. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e318193724d>
4. Mhanna MJ, Anderson IM, Iyer NP, Baumann A. The Use of Extubation Readiness Parameters: A Survey of Pediatric Critical Care Physicians. *Respir Care*. 2014;59(3):334-339. <https://doi.org/10.4187/respcare.02469>
5. Blackwood B, Murray M, Chisakuta A, Cardwell CR, O'Halloran P. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of invasive mechanical ventilation in critically ill paediatric patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(7):CD009082. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009082.pub2>
6. Andrade LB, Melo TM, Morais DF, Lima MR, Albuquerque EC, Martimiano PH. Spontaneous breathing trial evaluation in preterm newborns extubation. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(2):159-165. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2010000200010>
7. Kamlin CO, Davis PG, Argus B, Mills B, Morley CJ. A trial of spontaneous breathing to determine the readiness for extubation in very low birth weight infants: a prospective evaluation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(4):F305-F306. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.129890>
8. Laham JL, Breheny PJ, Rush A. Do clinical parameters predict first planned extubation outcome in the pediatric intensive care unit? *J Intensive Care Med*. 2015;30(2):89-96. <https://doi.org/10.1177/0885066613494338>
9. Farias JA, Fernández A, Monteverde E, Flores JC, Baltodano A, Menchaca A, et al. Mechanical ventilation in pediatric intensive care units during the season for acute lower respiratory infection: a multicenter study. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(2):158-164. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182257b82>
10. Blackwood B, Tume L. The implausibility of "usual care" in an open system: sedation and weaning practices in Paediatric Intensive Care Units (PICUs) in the United Kingdom (UK). *Trials*. 2015;16:325. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0846-3>
11. Al-Mandari H, Shalish W, Dempsey E, Keszler M, Davis PG, Sant'Anna G. International survey on periextubation practices in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(5):F428-F431. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308549>
12. Shalish W, Anna GM. The use of mechanical ventilation protocols in Canadian neonatal intensive care units. *Paediatr Child Health*. 2015;20(4):e13-e19. <https://doi.org/10.1093/pch/20.4.e13>
13. Sharma A, Greenough A. Survey of neonatal respiratory support strategies. *Acta Paediatr*. 2007;96(8):1115-1117. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00388.x>
14. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; [cited 2017 Jun 8]. Resolução Nº 7, de 24 de fevereiro de 2010. Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007\\_24\\_02\\_2010.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007_24_02_2010.html)
15. Miot HA. Sample size in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras*. 2011;10(4):275-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492011000400001> <https://doi.org/10.1590/S1677-54492011000400001>
16. Biase N, Ferreira D. Comparações múltiplas e testes simultâneos para parâmetros binomiais de K populações independentes. *Rev Bras Biometria*. 2009;27(3):301-323.
17. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: The R Project for Statistical Computing; 2017.
18. Teixeira C, Maccari JG, Vieira SR, Oliveira RP, Savi A, Machado AS, et al. Impact of a mechanical ventilation weaning protocol on the extubation failure rate in difficult-to-wean patients. *J Bras Pneumol*. 2012;38(3):364-371. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000300012>
19. Wielenga JM, van den Hoogen A, van Zanten HA, Helder O, Bol B, Blackwood B. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of invasive mechanical ventilation in newborn infants. Wielenga JM, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD011106. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011106.pub2>
20. Tume LN, Kneyber MC, Blackwood B, Rose L. Mechanical Ventilation, Weaning Practices, and Decision Making in European PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(4):e182-e188. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001100>
21. Farias JA, Retta A, Alía I, Olazarri F, Esteban A, Golubicki A, et al. A comparison of two methods to perform a breathing trial before extubation in pediatric intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2001;27(10):1649-1654. <https://doi.org/10.1007/s001340101035>
22. Foronda FK, Troster EJ, Farias JA, Barbas CS, Ferraro AA, Faria LS, et al. The impact of daily evaluation and spontaneous breathing test on the duration of pediatric mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2011;39(11):2526-2533. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182257520>
23. Chavez A, dela Cruz R, Zaritsky A. Spontaneous breathing trial predicts successful extubation in infants and children. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7(4):324-328. <https://doi.org/10.1097/O1.PCC.0000225001.92994.29>



24. Faustino EV, Gedeit R, Schwarz AJ, Asaro LA, Wypij D, Curley MA, et al. Accuracy of an Extubation Readiness Test in Predicting Successful Extubation in Children With Acute Respiratory Failure From Lower Respiratory Tract Disease. *Crit Care Med.* 2017;45(1):94-102. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002024>
25. Kamlin CO, Davis PG, Morley CJ. Predicting successful extubation of very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(3):F180-F183. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.081083>
26. Chawla S, Natarajan G, Gelmini M, Kazzi SN. Role of spontaneous breathing trial in predicting successful extubation in premature infants. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(5):443-448. <https://doi.org/10.1002/ppul.22623>
27. Randolph AG, Wypij D, Venkataraman ST, Hanson JH, Gedeit RG, Meert KL, et al. Effect of mechanical ventilator weaning protocols on respiratory outcomes in infants and children: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(20):2561-2568. <https://doi.org/10.1001/jama.288.20.2561>
28. Farias JA, Alía I, Retta A, Olazarri F, Fernández A, Esteban A, et al. An evaluation of extubation failure predictors in mechanically ventilated infants and children. *Intensive Care Med.* 2002;28(6):752-757. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1306-6>
29. Ferguson LP, Walsh BK, Munhall D, Arnold JH. A spontaneous breathing trial with pressure support overestimates readiness for extubation in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(6):e330-e335. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182231220>
30. Gillespie LM, White SD, Sinha SK, Donn SM. Usefulness of the minute ventilation test in predicting successful extubation in newborn infants: a randomized controlled trial. *J Perinatol.* 2003;23(3):205-207. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210886>
31. Hermeto F, Bottino MN, Vaillancourt K, Sant'Anna GM. Implementation of a respiratory therapist-driven protocol for neonatal ventilation: impact on the premature population. *Pediatrics.* 2009;123(5):e907-e916. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1647>
32. Giaccone A, Jensen E, Davis P, Schmidt B. Definitions of extubation success in very premature infants: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(2):F124-F127. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304896>
33. Sant'Anna GM, Keszler M. Weaning Infants from Mechanical Ventilation. *Clin Perinatol.* 2012;39(3):543-562. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2012.06.003>
34. Nemer SN, Barbas CS. Predictive parameters for weaning from mechanical ventilation. *J Bras Pneumol.* 2011;37(5):669-679. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000500016>
35. Valenzuela J, Araneda P, Cruces P. Weaning from mechanical ventilation in paediatrics. *State of the art. Arch Bronconeumol.* 2014;50(3):105-112. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2013.02.003>
36. Johnston C, de Carvalho WB, Piva J, Garcia PC, Fonseca MC. Risk factors for extubation failure in infants with severe acute bronchiolitis. *Respir Care.* 2010;55(3):328-333.
37. Johnston C, Piva JP, Carvalho WB, Garcia PC, Fonseca MC, Hommerding PX. Post Cardiac Surgery In Children: Extubation Failure Predictor's [Article in Portuguese]. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2008;20(1):57-62. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2008000100009>
38. Wolfler A, Calderoni E, Ottonello G, Conti G, Baroncini S, Santuz P, et al. Daily practice of mechanical ventilation in Italian pediatric intensive care units: a prospective survey. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(2):141-146. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181dbaeb3>
39. Sant'Anna GM, Keszler M. Developing a neonatal unit ventilation protocol for the preterm baby. *Early Hum Dev.* 2012;88(12):925-929. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2012.09.010>



# Comparação dos efeitos das técnicas *breath stacking* e *air stacking* sobre a mecânica respiratória e o padrão ventilatório em pacientes traqueostomizados: ensaio clínico cruzado randomizado

Luciano Matos Chicayban<sup>1,2,3</sup> , Alice Campos Hemétrio<sup>3</sup> ,  
Liz Tavares Rangel Azevedo<sup>3</sup> 

1. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pneumofuncional e Intensiva, Institutos Superiores de Ensino do Centro Educacional Nossa Senhora Auxiliadora – ISECENSA – Campos dos Goytacazes (RJ) Brasil.
2. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Geral de Guarus – HGG – Campos dos Goytacazes (RJ) Brasil.
3. Curso de Fisioterapia, Institutos Superiores de Ensino do Centro Educacional Nossa Senhora Auxiliadora – ISECENSA – Campos dos Goytacazes (RJ) Brasil.

Submetido: 27 agosto 2019.  
Aprovado: 29 outubro 2019.

Trabalho realizado no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pneumofuncional e Intensiva, Institutos Superiores de Ensino do Centro Educacional Nossa Senhora Auxiliadora – ISECENSA – Campos dos Goytacazes (RJ) Brasil.  
(ClinicalTrials.gov identifier: NCT04012489 [http://www.clinicaltrials.gov/])

## RESUMO

**Objetivo:** Comparar os efeitos das técnicas *breath stacking* (BS) e *air stacking* (AS) sobre a mecânica respiratória, o padrão ventilatório e a capacidade inspiratória em pacientes traqueostomizados. **Métodos:** Ensaio clínico cruzado randomizado envolvendo 20 pacientes traqueostomizados internados em UTI e submetidos a ambas as técnicas, com intervalo de 5 h entre si, de acordo com a randomização. Foram realizados dez ciclos de cada técnica com intervalos de 30 segundos entre si. No BS, os pacientes realizaram inspirações sucessivas por até 30 s por meio de uma válvula unidirecional, enquanto no AS foram realizadas insuflações lentas sucessivas através de um ressuscitador manual até que a pressão atingisse 40 cmH<sub>2</sub>O. Os pacientes foram avaliados quanto a mecânica respiratória, capacidade inspiratória e padrão ventilatório antes e depois da realização das intervenções. **Resultados:** Com relação à mecânica respiratória no AS, houve aumento da complacência estática na comparação pré- e pós-intervenção ( $p = 0,007$ ), assim como entre os momentos pós-AS e pós-BS ( $p = 0,03$ ). Não houve diferença significativa da complacência estática na realização do BS ( $p = 0,42$ ). A capacidade inspiratória foi maior após o AS que após o BS ( $2.420,7 \pm 480,9$  mL vs.  $1.211,3 \pm 562,8$  mL;  $p < 0,001$ ), bem como em relação à pressão nas vias aéreas ( $38,3 \pm 2,6$  cmH<sub>2</sub>O vs.  $25,8 \pm 5,5$  cmH<sub>2</sub>O;  $p < 0,001$ ). Não foram observadas alterações na resistência ou no padrão ventilatório em ambas as técnicas. **Conclusões:** Na presente amostra, o AS promoveu maior capacidade inspiratória e maior pressão nas vias aéreas que as observadas após o BS, com consequente aumento da complacência estática.

**Descritores:** Depuração mucociliar; Unidades de cuidados respiratórios; Mecânica respiratória; Modalidades de fisioterapia.

## INTRODUÇÃO

Pacientes internados em UTIs apresentam aumento da produção de muco e prejuízo do mecanismo de *clearance* mucociliar. Os efeitos deletérios do decúbito prolongado, a fraqueza muscular adquirida e a idade avançada dificultam a mobilização e eliminação do muco.<sup>(1)</sup> A fraqueza muscular inspiratória e expiratória adquirida pelo longo tempo de permanência na UTI diminui o volume pulmonar, os suspiros e o pico do fluxo da tosse (PFT), resultando em redução da expansão dos pulmões e da caixa torácica.<sup>(2)</sup> A perda progressiva da força dos músculos inspiratórios leva a um padrão restritivo, promovendo complicações como atelectasia, infecção pulmonar e disfunção nas trocas gasosas. Além disso, a deterioração muscular expiratória resulta em diminuição da eficácia da tosse.<sup>(1)</sup> A combinação do padrão restritivo com a incapacidade de realizar adequadamente o *clearance* de secreções pulmonares aumenta a incidência de complicações respiratórias.<sup>(3,4)</sup> Em pacientes com doença neuromuscular, o aumento da sobrevida está relacionado

a medidas de higiene brônquica, como tosse assistida e hiperinsuflação manual.<sup>(4)</sup>

A técnica *air stacking* (AS, empilhamento de ar) pode ser definida como um método de insuflação pulmonar através de múltiplos esforços inspiratórios assistidos por meio de um ressuscitador manual. O AS é realizado com o auxílio de uma válvula unidirecional, com o objetivo de fornecer volumes maiores do que a capacidade inspiratória (CI) voluntária.<sup>(2)</sup> Os benefícios da técnica incluem aumento do volume inspirado, melhora da mobilidade torácica, prevenção de atelectasias e mobilização de secreções. O AS é amplamente utilizado em pacientes com doenças neuromusculares, como distrofia muscular de Duchenne, tetraplegia e esclerose lateral amiotrófica, com o objetivo de melhorar a eficácia da tosse devido à fraqueza respiratória.<sup>(2,5)</sup>

O *breath stacking* (BS) é fundamentado no incentivo à inspiração, através da incorporação da válvula unidirecional, bloqueando o ramo expiratório e permitindo apenas o fluxo inspiratório.<sup>(6)</sup> No entanto, o paciente deve mobilizar

## Endereço para correspondência:

Luciano Matos Chicayban. Rua Doutor Augusto Bessa, 324, Parque Turf Club, CEP 28015-150, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.  
Tel.: 55 22 99803-0510. E-mail: lucianochicayban@gmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.

ativamente volumes progressivos de gás, através da contração muscular respiratória. O BS foi criado com base no método de mensuração da capacidade vital, pelo qual se observou que o método produzia valores superiores em comparação com o método convencional em pacientes com padrão obstrutivo ou restritivo, naqueles com doença neuromuscular e em indivíduos saudáveis.<sup>(7)</sup>

Não foram encontrados estudos que comparassem os efeitos terapêuticos entre as duas técnicas nem que tivessem analisado os volumes mobilizados e as pressões alcançadas em ambas as técnicas em pacientes traqueostomizados internados em UTI. A hipótese do presente estudo era a de que o AS aumenta a CI, promovendo efeitos clínicos sobre a complacência pulmonar. Por isso, o objetivo do presente estudo foi comparar os efeitos do BS e AS sobre a mecânica respiratória, o padrão ventilatório e a CI em pacientes traqueostomizados internados em UTI.

## MÉTODOS

Foi realizado um ensaio clínico cruzado randomizado com 20 pacientes adultos, traqueostomizados, ventilando espontaneamente sem necessidade de suporte ventilatório por pelo menos 96 h, internados na UTI do Hospital Geral de Guarus, na cidade de Campos dos Goytacazes (RJ). Foram excluídos do estudo pacientes com derrame pleural e pneumotórax não drenados, aqueles com complacência estática menor que 25 mL/cmH<sub>2</sub>O ou com incapacidade de mensuração da mecânica respiratória (Figura 1). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em

Pesquisa dos Institutos Superiores de Ensino do Centro Educacional Nossa Senhora Auxiliadora (CAAE no. 93156718.0.0.0000.5524). Os responsáveis pelos pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

## Intervenção

Todos os pacientes foram submetidos a ambas as técnicas com um intervalo de 5 h entre elas. A ordem de aplicação das técnicas BS e AS foi gerada por permuta no computador e colocada em envelopes numerados de 1 a 10, totalizando 20 envelopes. Os envelopes eram abertos sequencialmente no momento da coleta de dados. O processo de randomização foi realizado por um segundo pesquisador, sendo cegado o pesquisador principal.

Para a realização das intervenções, os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal com cabeceira elevada a 45°, e a pressão do *cuff* foi aumentada para evitar vazamentos. Antes da realização das intervenções, os pacientes foram submetidos à aspiração traqueal, de acordo com as recomendações da *American Association for Respiratory Care*.<sup>(8)</sup> O protocolo para ambas as técnicas consistiu de uma série de dez ciclos com um intervalo mínimo de 30 segundos entre os ciclos. Para a realização do BS e do AS, o sistema foi conectado à cânula de traqueostomia ao final da expiração basal, ao nível da capacidade residual funcional. Conforme demonstrado na Figura 2, o sistema foi composto por válvula unidirecional, manômetro de pressão e ventilômetro digital, sendo conectados ao filtro bacteriológico para ser acoplado à cânula de traqueostomia dos pacientes.

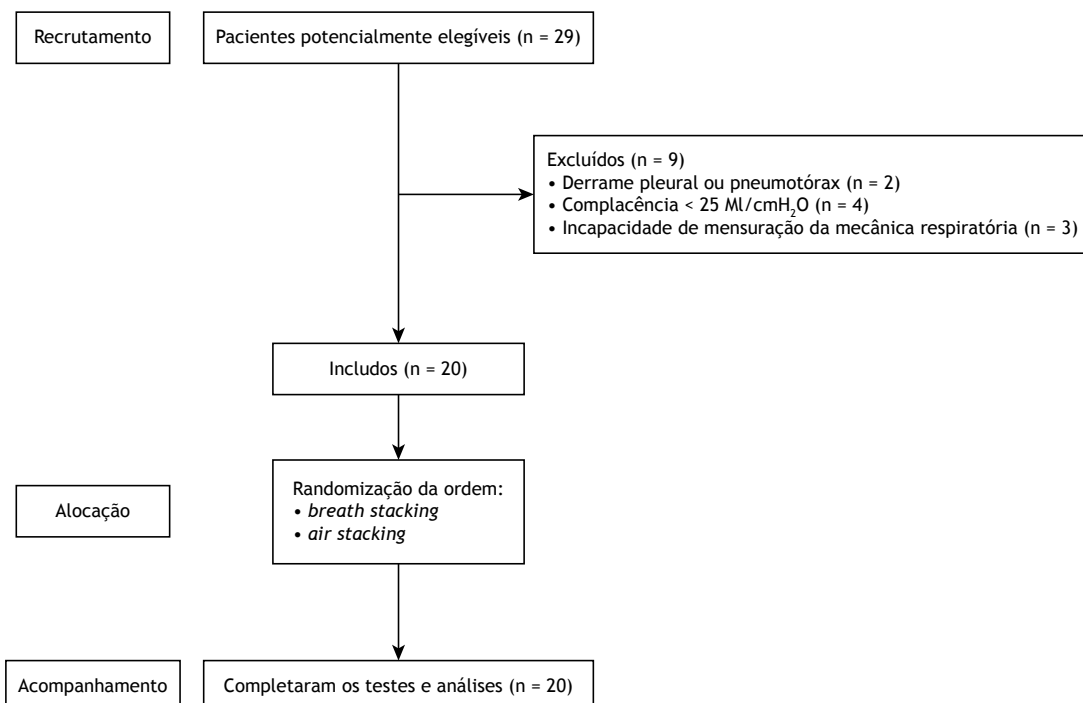


Figura 1. Fluxograma dos pacientes no estudo.



**Figura 2.** Montagem experimental utilizada no *breath stacking*. O sistema de monitorização, por meio da capacidade inspiratória (ventilômetro), foi acoplado à válvula unidirecional conectada ao manômetro analógico de pressão. Foi utilizado um filtro bacteriológico para o acoplamento do paciente. Para a realização do *air stacking*, o ressuscitador manual foi conectado à saída do ventilômetro.

Para a realização do BS, os pacientes realizaram inspirações sucessivas durante o período máximo de 30 s ou até que não fosse observada abertura da válvula unidirecional ou aumento do volume inspirado do ventilômetro por dois esforços consecutivos. Para a realização do AS, foi utilizado um ressuscitador manual (RWR, São Paulo, Brasil) acoplado ao ventilômetro. Foram realizadas inspirações lentas e sucessivas através da compressão lenta do ressuscitador, até que a PImáx atingisse 40 cmH<sub>2</sub>O.

### Avaliação

Os pacientes foram avaliados antes e depois da realização de ambas as técnicas em relação a mecânica respiratória, padrão ventilatório, CI e pressão nas vias aéreas.

### Mecânica do sistema respiratório

A mecânica do sistema respiratório foi avaliada com um ventilador Vela (Bird Products Corporation, Palm Springs, CA, EUA) através do método de oclusão ao fim da inspiração. A manobra foi realizada no modo ventilação controlada a volume, fluxo constante de 40 L/min e pausa inspiratória de 3 s. Todos os pacientes foram submetidos a um período prévio de hiperventilação por 30 s através do aumento da FR para 35 ciclos/min. A tela do ventilador foi “congelada” para a obtenção de PImáx, pressão de platô e pressão expiratória final positiva, possibilitando o cálculo da complacência estática ( $C_{est,sr}$ ) e resistência total ( $R_{sr}$ ) do sistema

respiratório. Foram efetuadas três medidas consecutivas aceitáveis em cada momento, sendo utilizada a média das duas medidas com menor desvio-padrão. Cada medida foi considerada aceitável se não fossem detectadas deflexões nas curvas de fluxo e pressão e/ou ausência de platô ao longo da pausa inspiratória, pois essas sugerem interferência do paciente e presença de vazamentos, respectivamente.<sup>(9-12)</sup>

### CI

O volume máximo mobilizado durante as técnicas BS e AS foi mensurado partindo da capacidade residual funcional, determinando a CI. No BS, a CI foi medida ao final de 30 s de bloqueio do ramo expiratório ou caso o paciente não mobilizasse o volume em dois ciclos consecutivos. No AS, a CI foi registrada quando a pressão nas vias aéreas atingisse 40 cmH<sub>2</sub>O. A CI foi mensurada por meio do ventilômetro digital (Ohmeda, Oxnard, CA, EUA) em três ciclos, sendo utilizado o maior valor.<sup>(5,6,13)</sup>

### Pressão nas vias aéreas

Em ambas as técnicas, a pressão nas vias aéreas foi mensurada ao nível da CI, na ausência de esforço muscular inspiratório ou expiratório. No BS, a pressão foi registrada ao final de 30 s ou até que o paciente não mobilizasse volume em dois ciclos consecutivos. No AS, a pressão foi registrada quando a meta de 40 cmH<sub>2</sub>O era alcançada. As pressões máximas atingidas no BS e AS foram registradas em três ciclos, sendo

utilizada a média aritmética das duas medidas com menor desvio-padrão.<sup>(14)</sup>

### Padrão ventilatório

O volume minuto ( $V_E$ ) e a FR foram mensurados antes e depois das intervenções. O ventilômetro digital (Ohmeda) foi acoplado à cânula de traqueostomia, registrando-se o volume de ar expirado durante 60 s ( $V_E$ ). O volume corrente ( $V_T$ ) médio basal foi calculado através da relação entre o  $V_E$  e a FR ( $V_E/FR$ ), possibilitando o cálculo do índice de respiração rápida superficial ( $FR/V_T$ ).<sup>(15)</sup>

### Análise estatística

Os dados obtidos foram organizados e revisados em planilhas do programa Microsoft Excel®, possibilitando o cálculo de média e desvio-padrão para cada variável. Para a análise dos resultados e confecção dos gráficos foi utilizado o software SigmaPlot, versão 12.01 (Systat Software Inc., Richmond, CA, EUA). As medidas de mecânica ( $C_{est,sr}$  e  $R,sr$ ) e de padrão ventilatório ( $V_T$ ,  $V_E/FR$  e  $FR/V_T$ ) realizadas antes e depois das intervenções foram analisadas através do teste *two-way* ANOVA para medidas repetidas com pós-teste de Tukey para os resultados que apresentaram distribuição normal e os com homogeneidade de variâncias, verificados pelo teste de Shapiro-Wilk e teste de Levene, respectivamente. Caso a distribuição não fosse normal, era utilizado o teste de Friedman. Para a comparação da CI e das variações absolutas e relativas entre pré- e pós-intervenções das variáveis mecânicas e do padrão ventilatório foi utilizado o teste *t* pareado. Para todos os testes foi considerado um nível de significância de 5%. A comparação dos efeitos clínicos entre BS e AS foi avaliada através do *effect size*, utilizando o critério de Cohen. O ES foi avaliado através da diferença das variações absolutas e relativas entre os grupos pré- e pós-intervenções.

## RESULTADOS

Foram analisados 20 pacientes no período entre agosto de 2018 e março de 2019. No dia da realização das intervenções, todos os pacientes estavam traqueostomizados e ventilando espontaneamente com auxílio de oxigênio via macronebulização. Na Tabela 1 estão apresentadas as características da amostra.

Ao analisar a mecânica respiratória, observou-se que somente o AS aumentou a  $C_{est,sr}$  na comparação com o pré-AS ( $p = 0,007$ ), bem como houve uma diferença significativa entre as técnicas pós-BS e pós-AS ( $p = 0,03$ ;  $d = 0,11$ ). Na comparação entre AS e BS, o AS obteve maiores variações relativas ( $13,1 \pm 11,9\%$  vs.  $1,3 \pm 8,8\%$ ;  $p = 0,008$ ;  $d = 0,49$ ) e absolutas ( $4,6 \pm 4,8$  mL/cmH<sub>2</sub>O vs.  $0,3 \pm 4,0$  mL/cmH<sub>2</sub>O;  $p = 0,043$ ;  $d = 0,44$ ) da  $C_{est,sr}$ . Não foram observadas diferenças entre pré-BS e pré-AS para a  $C_{est,sr}$  e  $R,sr$ , nem entre pós-BS e pré-BS em relação à  $C_{est,sr}$  ( $p = 0,85$ ). Ambas as técnicas não modificaram a  $R,sr$ , não apresentaram diferenças entre os instantes pré-intervenção ( $p = 0,69$ ) e pós-intervenção ( $p = 0,30$ ;  $d = 0,14$ ), nem

apresentaram diferenças nas variações absolutas ( $p = 0,41$ ; ES = 0,17) e relativas ( $p = 0,16$ ; ES = 0,01). Os resultados sobre a mecânica respiratória estão apresentados na Tabela 2.

A CI foi superior no AS na comparação com o BS ( $2.420,7 \pm 480,9$  mL vs.  $1.211,3 \pm 562,8$  mL;  $p < 0,001$ ; ES = 0,76). Em comparação com o  $V_T$  o AS aumentou o volume inspiratório de  $396,1 \pm 94,5$  mL para  $2.420,7 \pm 480,9$  mL ( $p < 0,001$ ), enquanto o BS aumentou de  $398,0 \pm 83,3$  mL para  $1.211,3 \pm 562,8$  mL (Figura 3). A diferença de volume mobilizado entre AS e BS foi de  $2.024,6 \pm 445,1$  mL e  $813,3 \pm 530,9$  mL ( $p < 0,001$ ), respectivamente. Ao nível da CI, o AS obteve pressão nas vias aéreas superior ao BS ( $38,3 \pm 2,6$  cmH<sub>2</sub>O vs.  $25,8 \pm 5,5$  cmH<sub>2</sub>O;  $p < 0,001$ ). Com relação ao número de ciclos necessários para atingir a CI, não foram observadas diferenças significativas ( $p = 0,36$ ). Para a obtenção da pressão inspiratória em torno de 40 cmH<sub>2</sub>O, o AS necessitou de  $4,8 \pm 0,9$  ciclos de insuflação com o ressuscitador manual, enquanto o BS precisou de  $5,0 \pm 2,3$  ciclos.

Com relação ao padrão ventilatório, não foram observadas alterações significativas entre pré- e pós-intervenções quanto a  $V_E$ , FR,  $V_T$  e  $FR/V_T$ . O padrão ventilatório foi comparado entre os instantes pré- e pós-intervenção de cada técnica, na comparação entre as técnicas nos instantes pré- e pós-intervenção, bem como nas variações absolutas e relativas entre as técnicas. Os dados estão apresentados na Tabela 3.

## DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo foram que o AS aumentou a  $C_{est,sr}$  e atingiu maiores CI e pressão nas vias aéreas do que o BS. Ambas as técnicas não modificaram a  $R,sr$  ou o padrão ventilatório.

As técnicas de higiene brônquica que mobilizam maiores volumes pulmonares têm maior potencial de eliminar secreções. Quanto maior o volume inspirado, maiores serão a pressão de recolhimento elástico e o PFE e menor a  $R,sr$ . Dessa forma, o volume inspirado parece ser o principal fator na determinação do volume exalado e do PFT.<sup>(16)</sup> Ao atingir a capacidade

**Tabela 1.** Características da amostra (N = 20).<sup>a</sup>

Características	Resultados
Idade, anos	62,5 ± 14,3
Gênero masculino	10 (50)
Tempo de ventilação mecânica, dias	26,9 ± 4,8
$C_{est,sr}$ , mL/cmH <sub>2</sub> O	40,2 ± 14,9
$R,sr$ , cmH <sub>2</sub> O/L.s <sup>-1</sup>	12,3 ± 3,3
Diagnóstico	
Sepses pulmonar	8 (40)
Acidente vascular encefálico	6 (30)
Pós-operatório de cirurgia abdominal	8 (40)
Pneumonia	8 (40)
Insuficiência renal aguda	2 (10)

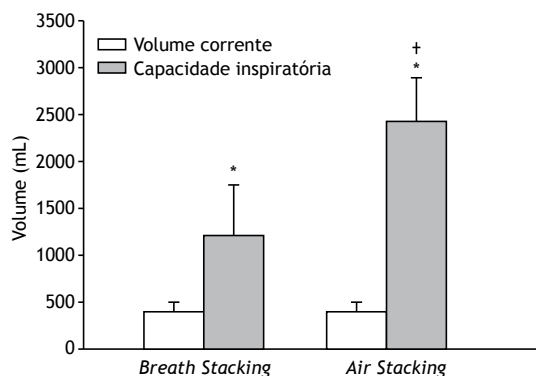
$C_{est,sr}$ : complacência estática do sistema respiratório; e  $R,sr$ : resistência total do sistema respiratório.  
<sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp ou n (%).

**Tabela 2.** Resultados do uso das técnicas *breath stacking* e *air stacking* sobre a mecânica respiratória.<sup>a</sup>

Variáveis	Pré-intervenção	Pós-intervenção	p	Variação	Variação, %
$C_{est,sr}$ , mL/cmH <sub>2</sub> O					
<i>Breath stacking</i>	40,2 ± 14,9	40,4 ± 14,0	0,85	0,3 ± 4,0	1,3 ± 8,6
<i>Air stacking</i>	38,8 ± 14,0	43,4 ± 13,6	0,007	4,6 ± 4,8	13,1 ± 11,9
p	0,27	0,03	-	0,043	0,008
Tamanho do efeito	-	0,11	-	0,44	0,49
$R_{sr}$ , cmH <sub>2</sub> O/L.s <sup>-1</sup>					
<i>Breath stacking</i>	12,9 ± 4,1	12,7 ± 4,1	0,37	-0,3 ± 0,9	-2,2 ± 6,7
<i>Air stacking</i>	13,8 ± 5,9	14,0 ± 5,3	0,73	0,1 ± 1,3	2,8 ± 8,5
p	0,69	0,30	-	0,41	0,16
Tamanho do efeito	-	0,14	-	0,17	0,01

$C_{est,sr}$ : complacência estática do sistema respiratório; e  $R_{sr}$ : resistência total do sistema respiratório.

<sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp.



**Figura 3.** Volume corrente basal (barra branca) e a capacidade inspiratória (barra cinza) obtida nas técnicas *breath stacking* e *air stacking*. \*Diferença em relação ao volume corrente ( $p < 0,001$ ). †Diferença em relação à capacidade inspiratória ( $p < 0,001$ ).

máxima de insuflação, os pacientes podem ter alguns benefícios, como o aumento da efetividade da tosse, diminuição das atelectasias, aumento da complacência e aumento da amplitude de movimento torácico,<sup>(17)</sup> além do adiamento da ventilação mecânica ou até a redução de seu tempo de permanência.<sup>(18)</sup> Ambas as técnicas estudadas permitem a manutenção dos pulmões expandidos por tempo adicional, permitindo que as forças de interdependência possam recrutar volume, um processo que não é comumente concluído durante um único esforço inspiratório.<sup>(19)</sup>

Aumentos no PFT durante o uso do AS podem ser obtidos em diferentes populações, como indivíduos saudáveis, com fraqueza muscular respiratória ou com padrão obstrutivo.<sup>(20)</sup> Pacientes com padrão restritivo, a exemplo de pacientes com doença neuromuscular, são os que mais se beneficiam do AS, como aqueles com distrofia muscular de Duchenne,<sup>(21)</sup> amiotrofia espinhal e distrofia muscular congênita<sup>(22)</sup> ou esclerose lateral amiotrófica.<sup>(5,23,24)</sup> Outras aplicações incluem o pós-operatório de cirurgia cardíaca<sup>(25)</sup> ou doença de Parkinson.<sup>(26)</sup>

Um estudo comparou o PFT em 61 pacientes com distrofia muscular de Duchenne, realizado de quatro formas distintas: não assistida, com AS, com compressão abdominal ou com a associação de ambos.

O AS promoveu PFT superiores aos da ausência de assistência ou com compressão abdominal. No entanto, a associação do AS com a compressão abdominal foi a que apresentou o melhor resultado sobre o PFT.<sup>(21)</sup> Embora o presente estudo não tenha avaliado o PFT, o maior aumento no volume pulmonar obtido através do AS parece ter sido crucial para o aumento da complacência pulmonar e da prevalência de tosse produtiva. Um estudo realizado em indivíduos saudáveis demonstrou que as insuflações com o ressuscitador manual promoveram uma média de aumento da CI de 599 mL (20,4%) acima da CI voluntária.<sup>(5)</sup> No presente estudo, o BS aumentou a média do volume inspirado basal em 813 mL, totalizando uma média de CI voluntária de 1.211 mL, enquanto, no caso do AS, o aumento da média do volume inspirado basal foi de 2.024 mL, totalizando uma média de CI voluntária de 2.420 mL. Considerando que a amostra investigada consistia de pacientes com fraqueza muscular respiratória adquirida devido a internação e ventilação mecânica prolongadas, a CI voluntária é consideravelmente menor quando comparada à de indivíduos jovens adultos saudáveis. Os achados sobre o volume e pressão estão associados a maiores PFT, mobilização de secreções e eficácia da tosse durante a aplicação das técnicas.<sup>(2,5)</sup>

Além de gerar maiores volumes pulmonares, o AS é um método passivo/assistido de insuflação pulmonar, sem a necessidade de grandes esforços musculares para atingir a CI máxima. No entanto, a insuflação do ressuscitador manual deve ser realizada em sincronia com as contrações musculares inspiratórias. Insuflações durante a fase expiratória provocam assincronia e picos de pressão nas vias aéreas. No entanto, complicações como barotrauma não foram observadas em pacientes neuromusculares com a aplicação do AS.<sup>(2)</sup> O mesmo resultado foi observado quando o AS foi utilizado em indivíduos saudáveis sem doença pulmonar intrínseca primária. Um estudo referiu que o insuflador manual estava bem calibrado e que a válvula de segurança abria automaticamente quando a pressão atingia 40 cmH<sub>2</sub>O.<sup>(5)</sup> No presente estudo, além da utilização da válvula de segurança, a pressão foi monitorada através da incorporação de um manômetro de pressão, sendo

**Tabela 3.** Resultados do uso das técnicas *breath stacking* e *air stacking* sobre o padrão ventilatório.<sup>a</sup>

Variáveis	Pré-intervenção	Pós-intervenção	p	Varição	Varição, %
$V_E$ , L					
<i>Breath stacking</i>	9,0 ± 1,9	8,5 ± 2,8	0,43	-0,5 ± 1,7	-6,2 ± 21,1
<i>Air stacking</i>	9,5 ± 3,0	9,1 ± 3,0	0,43	-0,5 ± 1,9	-3,8 ± 16,4
p	0,39	0,39	-	0,99	0,39
Tamanho do efeito	-	0,10	-	0,00	0,06
$V_T$ , mL					
<i>Breath stacking</i>	398,0 ± 83,3	388,0 ± 84,2	0,61	-10,1 ± 71,7	-1,5 ± 16,5
<i>Air stacking</i>	396,1 ± 94,5	378,2 ± 91,8	0,36	-17,9 ± 47,0	-4,2 ± 11,4
p	0,94	0,69	-	0,78	0,34
Tamanho do efeito	-	0,05	-	0,06	0,09
FR, ciclos/min					
<i>Breath stacking</i>	23,1 ± 5,4	22,4 ± 7,4	0,55	-0,7 ± 3,9	-3,4 ± 18,5
<i>Air stacking</i>	24,1 ± 6,2	25,2 ± 7,2	0,32	1,1 ± 2,7	4,8 ± 12,1
p	0,53	0,10	-	0,26	0,13
Tamanho do efeito	-	0,19	-	0,26	0,25
FR/ $V_T$ , ciclos/min/L					
<i>Breath stacking</i>	62,3 ± 23,4	62,4 ± 30,9	0,98	0,1 ± 17,6	1,9 ± 29,8
<i>Air stacking</i>	64,0 ± 23,8	69,1 ± 24,9	0,29	5,1 ± 11,6	9,0 ± 20,3
p	0,81	0,34	-	0,46	0,27
Tamanho do efeito	-	0,12	-	0,16	0,14

$V_E$ : volume minuto; e  $V_T$ : volume corrente. <sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp.

as insuflações manuais lentas interrompidas quando a pressão atingisse 40 cmH<sub>2</sub>O. No entanto, picos de pressão foram observados durante a tosse em pacientes que mobilizaram secreções, principalmente no AS. Durante a realização do AS, 17 dos 20 pacientes (85%) apresentaram tosse e necessidade de aspiração, enquanto apenas 2 (10%) as apresentaram durante o BS.

Outro benefício do AS é a possibilidade de ser realizado pelo próprio paciente através da autoinsuflação do ressuscitador manual. É indicado para pacientes com capacidade vital reduzida, redução do PFT, risco de atelectasia, retenção de secreções ou com dificuldade de sua eliminação.<sup>(17)</sup> Com o objetivo de avaliar os efeitos do treinamento diário com AS, 18 pacientes com amiotrofia espinhal e distrofia muscular congênita foram acompanhados no domicílio por 4-6 meses.<sup>(22)</sup> Foi prescrito um regime diário de 10 séries de 3-4 insuflações. Houve aumento no PFT assistido e não assistido, porém menos pronunciados nos pacientes com escoliose associada. Verificou-se ainda que a CVF aumentou nos pacientes sem escoliose.<sup>(22)</sup>

O AS consiste em insuflações consecutivas do ressuscitador manual e consequente empilhamento do volume pulmonar. Por outro lado, a manobra de hiperinsuflação manual consiste em apenas uma insuflação lenta com o ressuscitador manual, seguida de pausa inspiratória.<sup>(27)</sup> Assim, o volume mobilizado durante o AS é provavelmente superior em comparação com a hiperinsuflação manual. Vários autores utilizaram a hiperinsuflação manual em pacientes ventilados mecanicamente, avaliando seus efeitos terapêuticos ou em comparação com a hiperinsuflação com o ventilador mecânico. Estudos<sup>(10,28-30)</sup> têm demonstrado que a hiperinsuflação manual promove a melhora da mecânica

respiratória, sem promover alterações hemodinâmicas, e utilizaram a  $C_{est,sr}$  para avaliar os efeitos terapêuticos, assim como no presente estudo. O deslocamento de secreções promove expansão/recrutamento de unidades colapsadas e/ou com elevadas constantes de tempo, com consequente aumento da  $C_{est,sr}$ . Esse efeito se deve ao aumento da ventilação colateral, da pressão de recolhimento elástico e do fluxo expiratório, com consequente aumento da interação gás-líquido.<sup>(28)</sup>

Durante o BS, a oclusão das vias aéreas na fase expiratória evoca mecanismos compensatórios aumentando o drive central progressivamente. O fluxo de ar resultante de cada esforço inspiratório aumenta o volume pulmonar e empilha o ar. Ao longo dos sucessivos esforços inspiratórios, os incrementos de volume tendem a diminuir, pois os músculos respiratórios entram em desvantagem biomecânica e a complacência diminui. O fluxo inspiratório continua até que o esforço inspiratório se torne insuficiente para abrir a válvula unidirecional. Nesse momento, o volume pulmonar se aproxima da capacidade pulmonar total.<sup>(7,19)</sup> Um estudo comparou a CI voluntária, CI voluntária com pausa e o BS em 26 pacientes cooperativos, nos quais a dor ou a fraqueza muscular prejudicavam a capacidade de obter ou sustentar a inspiração profunda. O BS mobilizou maior volume inspirado, indicando que a adição da válvula unidirecional é eficaz para aumentar a CI.<sup>(13)</sup> Outro estudo comparou a espirometria de incentivo com o BS sobre a CVF e o volume mobilizado em 35 pacientes ao longo de cinco dias de pós-operatório de cirurgia cardíaca. Os autores observaram que o BS recuperou completamente o volume inspirado a partir do segundo dia de pós-operatório, além de mobilizar maior volume pulmonar nos cinco dias de tratamento,

embora não tenham observado diferenças na CVF entre as técnicas.<sup>(6)</sup>

A válvula unidirecional permite que o paciente relaxe os músculos inspiratórios sem exalar e que o volume aumente nas respirações sucessivas. Dois mecanismos podem ajudar a explicar a mobilização de volume durante o BS: maior estimulação neural e recrutamento pulmonar. Na maioria dos pacientes, volumes inspirados relativamente altos podem ser alcançados com pressões moderadas. No entanto, pacientes com mecânica comprometida, limitada pela dispneia ou dor, são incapazes de manter o esforço suficiente para alcançar seu volume máximo.<sup>(13)</sup> O volume mobilizado durante o BS depende exclusivamente da contração

muscular respiratória, sendo esse um fator limitante para a mobilização de volume e consequente eficácia terapêutica. A fraqueza muscular respiratória diminui a efetividade da fase inspiratória da tosse, havendo uma relação direta entre P<sub>IMáx</sub> e fluxo de tosse, o que enfatiza a necessidade do fortalecimento muscular respiratório.<sup>(17)</sup> No presente estudo, foi observado que alguns pacientes conseguiam abrir a válvula inspiratória após o término do tempo de oclusão de 30 s. Nesses casos, os pacientes poderiam ter atingido maior CI.

O AS atingiu maiores CI e pressão nas vias aéreas do que o BS, com consequente aumento da C<sub>est</sub>sr. No entanto, não foram observados efeitos sobre o padrão ventilatório em ambas as técnicas.

## REFERÊNCIAS

- Strickland SL, Rubin BK, Drescher GS, Haas CF, O'Malley CA, Volsko TA, et al. AARC clinical practice guideline: effectiveness of nonpharmacologic airway clearance therapies in hospitalized patients. *Respir Care*. 2013;58(12):2187-2193. <https://doi.org/10.4187/respcare.02925>
- Kang SW, Bach JR. Maximum insufflation capacity. *Chest*. 2000;118(1):61-65. <https://doi.org/10.1378/chest.118.1.61>
- Torres-Castro R, Vilaró J, Vera-Uribe R, Monge G, Avilés P, Suranyi C. Use of air stacking and abdominal compression for cough assistance in people with complete tetraplegia. *Spinal Cord*. 2014;52(5):354-357. <https://doi.org/10.1038/sc.2014.19>
- Brito MF, Moreira GA, Pradella-Hallinan M, Tufik S. Air stacking and chest compression increase peak cough flow in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):973-979. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001000005>
- Sarmiento A, de Andrade AF, Lima IN, Aliverti A, de Freitas Fregonezi GA, Resqueti VR. Air Stacking: A Detailed Look Into Physiological Acute Effects on Cough Peak Flow and Chest Wall Volumes of Healthy Subjects. *Respir Care*. 2017;62(4):432-443. <https://doi.org/10.4187/respcare.05189>
- Dias CM, Vieira Rde O, Oliveira JF, Lopes AJ, Menezes SL, Guimarães FS. Three physiotherapy protocols: effects on pulmonary volumes after cardiac surgery. *J Bras Pneumol*. 2011;37(1):54-60. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000100009>
- Marini JJ, Rodriguez RM, Lamb VJ. Involuntary breath-stacking. An alternative method for vital capacity estimation in poorly cooperative subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134(4):694-698. <https://doi.org/10.1164/arrd.1986.134.5.902>
- American Association for Respiratory Care. AARC Clinical Practice Guidelines. Endotracheal suctioning of mechanically ventilated patients with artificial airways 2010. *Respir Care*. 2010;55(6):758-764.
- Chicayban LM, Zin WA, Guimarães FS. Can the Flutter Valve improve respiratory mechanics and sputum production in mechanically ventilated patients? A randomized crossover trial. *Heart Lung*. 2011;40(6):545-553. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlung.2011.05.008>
- Ahmed F, Shafeeq AM, Moiz JA, Geelani MA. Comparison of effects of manual versus ventilator hyperinflation on respiratory compliance and arterial blood gases in patients undergoing mitral valve replacement. *Heart Lung*. 2010;39(5):437-443. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlung.2009.10.006>
- Berney S, Deneyh L. A comparison of the effects of manual and ventilator hyperinflation on static lung compliance and sputum production in intubated and ventilated intensive care patients. *Physiother Res Int*. 2002;7(2):100-108. <https://doi.org/10.1002/pri.246>
- Chicayban LM. Acute effects of ventilator hyperinflation with increased inspiratory time on respiratory mechanics: randomized crossover clinical trial. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(3):289 - 295. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20190052>
- Baker WL, Lamb VJ, Marini JJ. Breath-stacking increases the depth and duration of chest expansion by incentive spirometry. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(2):343-346. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/141.2.343>
- Sarmiento A, Resqueti V, Dourado-Júnior M, Saturnino L, Aliverti A, Fregonezi G, et al. Effects of Air Stacking Maneuver on Cough Peak Flow and Chest Wall Compartmental Volumes of Subjects With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98(11):2237-2246.e1. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.04.015>
- Barcelar Jde M, Aliverti A, Rattes C, Ximenes ME, Campos SL, Brandão DC, et al. Expansion of the pulmonary rib cage during breath stacking is influenced by age in obese women. *PLoS One*. 2014;9(11):e110959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110959>
- Smith JA, Aliverti A, Quaranta M, McGuinness K, Kelsall A, Earis J, et al. Chest wall dynamics during voluntary and induced cough in healthy volunteers. *J Physiol*. 2012;590(3):563-574. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.213157>
- Armstrong A. Developing a breath-stacking system to achieve lung volume recruitment. *Br J Nurs*. 2009;18(19):1166-1169. <https://doi.org/10.12968/bjon.2009.18.19.44820>
- Bach JR, Bianchi C, Vidiga-Lopes M, Turi S, Felisari G. Lung inflation by glossopharyngeal breathing and "air stacking" in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86(4):295-300. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e318038d1ce>
- Faria IC, Freire LM, Sampaio WN. Inspiration boosters: technical updates in incentive spirometers and breath-stacking. *Rev Med Minas Gerais*. 2013;23(2):228-234. <https://doi.org/10.5935/2238-3182.20130035>
- Sivasothy P, Brown L, Smith IE, Shneerson JM. Effect of manually assisted cough and mechanical insufflation on cough flow of normal subjects, patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and patients with respiratory muscle weakness. *Thorax*. 2001;56(6):438-444. <https://doi.org/10.1136/thorax.56.6.438>
- Ishikawa Y, Bach JR, Komaroff E, Miura T, Jackson-Parekh R. Cough augmentation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87(9):726-730. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31817f99a8>
- Marques TB, Neves Jde C, Portes LA, Salge JM, Zanoteli E, Reed UC. Air stacking: effects on pulmonary function in patients with spinal muscular atrophy and in patients with congenital muscular dystrophy. *J Bras Pneumol*. 2014;40(5):528-534. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000500009>
- Sferrazza Papa GF, Pellegrino GM, Shaikh H, Lax A, Lorini L, Corbo M. Respiratory muscle testing in amyotrophic lateral sclerosis: a practical approach. *Minerva Med*. 2018;109(6 Suppl 1):11-19. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.18.05920-7>
- Rafiq MK, Bradburn M, Proctor AR, Billings CG, Bianchi S, McDermott CJ, et al. A preliminary randomized trial of the mechanical insufflator-exsufflator versus breath-stacking technique in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015;16(7-8):448-455. <https://doi.org/10.3109/21678421.2015.1051992>
- Dias CM, Plácido TR, Ferreira MFB, Guimarães FS, Menezes SLS. Incentive spirometry and breath stacking: effects on the inspiratory capacity of individuals submitted to abdominal surgery. *Rev Bras Fisioter*. 2008;12(2):94-99. <https://doi.org/10.1590/S1413-3552008000200004>



26. Ribeiro BS, Lopes AJ, Menezes SLS, Guimarães FS. Selecting the best ventilator hyperinflation technique based on physiologic markers: A randomized controlled crossover study. *Heart Lung*. 2019;48(1):39-45. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2018.09.006>
27. Anderson A, Alexanders J, Sinani C, Hayes S, Fogarty M. Effects of ventilator vs manual hyperinflation in adults receiving mechanical ventilation: a systematic review of randomised clinical trials. *Physiotherapy*. 2015;101(2):103-110. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2014.07.006>
28. Berney S, Denehy L. A comparison of the effects of manual and ventilator hyperinflation on static lung compliance and sputum production in intubated and ventilated intensive care patients. *Physiother Res Int*. 2002;7(2):100-108. <https://doi.org/10.1002/prf.246>
29. Dennis DM, Duncan CN, Pinder M, Budgeon CA, Jacob WJ. Performance of manual hyperinflation: consistency and modification of the technique by intensive care unit nurses during physiotherapy. *J Clin Nurs*. 2016;25(15-16):2295-2304. <https://doi.org/10.1111/jocn.13190>
30. Savian C, Paratz J, Davies A. Comparison of the effectiveness of manual and ventilator hyperinflation at different levels of positive end-expiratory pressure in artificially ventilated and intubated intensive care patients. *Heart Lung*. 2006;35(5):334-341. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2006.02.003>



# Ressecção sublobar no tratamento de pacientes idosos com câncer de pulmão não pequenas células em estágio inicial

Margarida Afonso<sup>1</sup> , Carlos Branco<sup>2</sup> , Tiago Manuel Alfaro<sup>1</sup> 

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

**Recebido:** 2 maio 2019.

**Aprovado:** 20 setembro 2019.

Trabalho realizado no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

## RESUMO

A ressecção cirúrgica é a principal opção de tratamento para o câncer de pulmão não pequenas células em estágio inicial, sendo a lobectomia considerada o tratamento padrão. Em pacientes idosos, as características fisiológicas podem limitar a adequabilidade da cirurgia e a extensão da ressecção. A ressecção sublobar (RSL) pode ser oferecida como alternativa. O objetivo deste estudo de mundo real foi comparar a lobectomia e a RSL em termos de taxas de recidiva e de sobrevida em pacientes acima de 70 anos de idade.

**Descritores:** Carcinoma pulmonar de células não pequenas/mortalidade; Carcinoma pulmonar de células não pequenas/cirurgia; Recidiva; Idoso; Idoso de 80 anos ou mais.

A incidência de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) aumenta com a idade, e 40% dos casos ocorrem em pacientes com mais de 70 anos de idade. Para a doença em estágio inicial, a ressecção cirúrgica é a opção primária, sendo a lobectomia considerada o tratamento padrão. De acordo com as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), a ressecção sublobar (RSL) é apropriada em casos de reserva pulmonar reduzida ou comorbidades importantes e tumores menores (< 2 cm).<sup>(1)</sup> Destaca-se que as recomendações para lobectomia são baseadas em apenas um ensaio controlado randomizado, conduzido pelo *Lung Cancer Study Group*, que mostrou que, em comparação com a lobectomia, a RSL resultou em um aumento de três vezes na recidiva local, um aumento de 30% na mortalidade geral e um aumento de 50% na mortalidade relacionada ao câncer.<sup>(2)</sup> Em pacientes idosos, limitações fisiológicas e comorbidades podem limitar a elegibilidade cirúrgica e a extensão da ressecção. Estudos retrospectivos produziram resultados conflitantes quanto aos benefícios da lobectomia, embora apenas alguns tenham se concentrado em idosos. A idade avançada tem sido associada a maior morbidade e mortalidade após a lobectomia. Em pacientes idosos, o risco de morte por comorbidades pode exceder o risco de morte por câncer.<sup>(3)</sup> Uma maior preservação do parênquima em ressecções limitadas pode confrontar os ganhos alcançados na lobectomia.<sup>(4)</sup> No entanto, permanecem dúvidas quanto à recidiva e sobrevida. No presente estudo, nosso objetivo foi comparar a RSL e a lobectomia em pacientes acima de 70 anos de idade com CPNPC em estágio inicial (estágio I ou II) em um contexto de vida real. Nossa hipótese era de que a ressecção limitada produziria resultados semelhantes aos obtidos com a lobectomia.

Estudamos retrospectivamente todos os pacientes acima de 70 anos submetidos à ressecção pulmonar curativa para CPNPC entre janeiro de 2012 e dezembro de 2017. A

cirurgia foi realizada no departamento de cirurgia torácica de um hospital universitário, e os planos de tratamento foram discutidos em reuniões multidisciplinares. Após a cirurgia, todos os pacientes foram acompanhados no mesmo hospital. Foram excluídos pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante, pois isso poderia indicar um estágio clínico mais avançado ( $\geq$  estágio II), o que os tornaria candidatos inadequados à RSL. Os pacientes foram divididos em grupos pelo tipo de procedimento a que foram submetidos: RSL e lobectomia.

Revisamos os registros clínicos para coletar dados demográficos, bem como dados sobre status tabágico; status de performance, conforme determinado pela escala do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG); comorbidades, conforme determinado pelo índice de comorbidade de Charlson (ICC); função pulmonar, incluindo C<sub>VF</sub>, VEF<sub>1</sub> e DLCO (todas como porcentagens do valor previsto), bem como a relação VEF<sub>1</sub>/C<sub>VF</sub>; resultados de exames de sangue pré-operatórios; achados histológicos; estadiamento clínico; linfonodos ressecados; status das margens; tempo de internação hospitalar; complicações pós-operatórias, no pós-operatório imediato e nos primeiros 30 dias, conforme determinado pela classificação de Clavien-Dindo; tempo para recidiva; e sobrevida global (SG). Para o cálculo do ICC, o câncer de pulmão não foi considerado como comorbidade. O estadiamento foi revisado de acordo com a 8ª edição da classificação tumor-linfonodo-metástase de tumores malignos da *Association for the Study of Lung Cancer*. Para cada paciente, o tempo de recidiva e a SG foram calculados em meses. O tempo para recidiva foi definido como o tempo entre a realização da cirurgia até a recidiva, enquanto a SG foi definida como o tempo entre a cirurgia e a morte. Dados relacionados a pacientes que não apresentaram recidiva ou morte durante o período do estudo foram censurados no final do estudo.

## Endereço para correspondência:

Margarida Afonso. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Rua Prof. Mota Pinto, 3075, Praceta, Coimbra, Portugal.  
Tel.: 351 23 940-0400. E-mail: margaridaafonso@gmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.

A análise estatística foi realizada com o software estatístico Stata, versão 13 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA). As variáveis contínuas foram caracterizadas com medidas de tendência central (média ou mediana) e dispersão (desvio-padrão ou intervalo interquartil), de acordo com a normalidade dos dados, conforme determinado pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram caracterizadas como frequências absolutas e relativas. As diferenças intergrupos nas variáveis categóricas foram avaliadas com testes t de Student para variáveis independentes ou com testes de soma de postos de Wilcoxon, de acordo com a normalidade dos dados. Para comparações entre os grupos, foram utilizados ANOVA ou o teste de Kruskal-Wallis. As relações entre variáveis categóricas foram testadas usando testes de qui-quadrado. Um p bicaudal  $< 0,05$  foi considerado significativo.

Para a análise de sobrevida livre de recidiva e SG, calculamos os valores estimados para 12, 24, 36, 48 e 60 meses do pós-operatório. Uma análise univariada foi realizada usando testes de *log-rank* para variáveis dicotomizadas, incluindo características demográficas, resultados de exames de sangue, parâmetros de função pulmonar, escore de status de performance do ECOG, ICC, achados histológicos, estadiamento clínico, tempo de internação e complicações. Em uma análise multivariada, foram utilizados fatores que apresentaram  $p < 0,25$  para construir um modelo de risco proporcional de Cox inicial, após o qual foi utilizado um procedimento *step-down* para selecionar preditores com  $p < 0,05$ .

Foram incluídos 72 pacientes: 18 (25,0%) estavam no grupo RSL (todos submetidos à ressecção em cunha), e 54 (75,0%) estavam no grupo lobectomia. A escolha pela ressecção em cunha ao invés da segmentectomia foi baseada na experiência do hospital. A Tabela 1 mostra as características da amostra como um todo e de cada grupo. Com exceção da função pulmonar, que foi um pouco pior no grupo RSL, não houve diferenças significativas entre os dois grupos.

A média de idade dos pacientes foi de 78,4 anos. Dos 72 pacientes avaliados, 49 (68,1%) eram do sexo masculino, 38 (52,8%) nunca fumaram, e 70 (97,2%) tinham escore de status de performance ECOG de 0 ou 1. O diagnóstico histológico mais comum foi adenocarcinoma. Os grupos RSL e lobectomia foram idênticos em termos de comorbidades, com uma mediana de ICC de 5 (variação: 4-8) em ambos os grupos, bem como em termos do tamanho médio do tumor e da localização do tumor. O estadiamento clínico foi determinado como IA1 em 26 pacientes (36,1%), IA2 em 4 (5,6%), IB em 36 (50,0%), IIA em 4 (5,6%) e IIB em 2 (2,8%).

O número de linfonodos ressecados foi maior no grupo lobectomia do que no grupo RSL ( $15,6 \pm 11,0$  vs.  $7,4 \pm 7,0$ ;  $p = 0,005$ ). A invasão pleural foi observada em 28 casos (38,9%) no geral, sendo mais comum no grupo lobectomia, ocorrendo em 23 (42,6%) dos 54 pacientes desse grupo, em comparação com apenas 5 (27,8%) dos 18 pacientes no grupo RSL, embora a

diferença não tenha sido significativa. Todos os casos apresentaram margens negativas. A média de tempo de internação (em dias) foi menor no grupo RSL ( $6,7 \pm 3,3$  vs.  $8,0 \pm 3,5$ ), embora essa diferença também não tenha sido significativa.

Complicações cirúrgicas no pós-operatório imediato foram relatadas em 18 (25%) dos 72 casos avaliados, sendo 14 complicações no grupo lobectomia e 4 no grupo RSL. Dessas 18 complicações, 17 foram categorizadas como Clavien-Dindo grau I, e 1 complicação (pneumonia hospitalar que requereu antibioticoterapia, em um paciente do grupo RSL) foi classificada como Clavien-Dindo grau II. O paciente do grupo RSL com pneumonia faleceu após a alta (no 10º dia de pós-operatório). Um paciente do grupo lobectomia desenvolveu uma complicação tardia (derrame pleural residual).

Na amostra geral, a média de tempo de seguimento foi de  $33,5 \pm 24,3$  meses, sendo de  $35,5 \pm 24,3$  meses no grupo RSL e de  $32,9 \pm 22,0$  meses no grupo lobectomia ( $p > 0,05$ ). A taxa de recidiva foi menor no grupo RSL do que no grupo lobectomia, embora a diferença não tenha sido significativa ( $p = 0,12$ ). Na análise univariada, uma densidade plaquetária  $> 200 \times 10^9/L$ , invasão pleural e estágio tumoral  $> I$  foram preditores significativos de recidiva e mortalidade. Na análise multivariada, apenas invasão pleural e densidade plaquetária mantiveram sua significância. Apenas estágio tumoral  $> I$  e invasão pleural foram considerados preditores significativos de SG nas análises univariadas e multivariadas. Embora a recidiva tenha sido um forte preditor de mortalidade, ela não foi incluída no modelo por ser considerada parte da via causal. Destaca-se que a RSL não foi associada a um maior risco de recidiva ou de mortalidade. Os resultados das análises de recidiva e sobrevida estão descritos na Tabela 2.

O principal achado do nosso estudo foi que, entre pacientes idosos com CPNPC em estágio inicial, as taxas de recidiva e de mortalidade observadas após a RSL foram semelhantes às observadas após a lobectomia. O tempo de internação e a taxa de complicações pós-operatórias foram ligeiramente melhores entre os pacientes submetidos à RSL. Esses resultados são relevantes, pois uma abordagem menos invasiva pode ser preferível em pacientes idosos com CPNPC se ela minimiza a mortalidade e a recidiva pós-operatórias. Nossas conclusões são limitadas pelo pequeno tamanho da amostra e pela natureza retrospectiva. Por se tratar de um estudo retrospectivo, é possível que haja um viés de seleção. No entanto, o estudo reflete a prática de mundo real.

Nossos resultados complementam os obtidos por Mery et al.,<sup>(5)</sup> que mostraram que os benefícios da lobectomia não se estendem a pacientes acima de 71 anos de idade.<sup>(5)</sup> Por outro lado, Razi et al.<sup>(6)</sup> relataram que, em pacientes acima de 75 anos de idade com CPNPC em estágio IA, a sobrevida específica de câncer e a SG foram menores após a ressecção em cunha do que após a segmentectomia ou lobectomia. No

**Tabela 1.** Características dos pacientes idosos com câncer de pulmão não pequenas células em estágio inicial por tipo de procedimento cirúrgico realizado.<sup>a</sup>

Características	RSL (n = 18)	Lobectomia (n = 54)	Total (n = 72)	p
Masculino	14 (77,8)	35 (64,8)	49 (68,1)	NS
Idade, anos	77,2 ± 2,8	78,9 ± 3,2	78,4 ± 3,2	NS
Status tabágico				
Nunca fumantes	8 (44,4)	30 (55,6)	38 (52,8)	
Ex-fumantes	8(44,4)	20 (37,0)	28 (38,9)	NS
Fumantes	2 (11,1)	4(7,4)	6 (8,3)	
Escore ECOG				
0	9 (50,0)	30 (55,6)	39 (54,1)	
1	8 (44,4)	23 (42,6)	31 (43,0)	NS
2	1 (5,6)	1 (1,9)	2 (2,8)	
Índice de comorbidade de Charlson	4,9 ± 1,1	4,9 ± 0,7	4,9 ± 0,8	NS
Função pulmonar				
FEV <sub>1</sub> , % do previsto	79,1 ± 25,5	103,2 ± 29,1	98,0 ± 29,9	< 0.01
FVC, % do previsto	94,7 ± 22,4	106,6 ± 26,3	104,0 ± 25,8	NS
Relação FEV <sub>1</sub> /FVC, %	64,4 ± 10,6	79,2 ± 16,8	76,0 ± 16,7	< 0.01
DLCO (respiração única), % do previsto	66,3 ± 17,7	75,5 ± 15,9	73,6 ± 16,5	NS
Exames de sangue no pré-operatório				
BUN, mg/dL	25,1 ± 12,7	20,1 ± 7,6	21,4 ± 9,3	NS
Creatinina, mg/dL	1,07 ± 0,42	0,95 ± 0,44	0,98 ± 0,43	NS
Albumina, g/dL	4,2 ± 0,3	4,3 ± 0,4	4,3 ± 0,4	NS
DHL, U/L	216,0 ± 63,3	241,8 ± 107,8	235,3 ± 98,6	NS
PCR, U/L	0,61 ± 0,83	0,69 ± 0,88	0,66 ± 0,86	NS
Densidade de leucócitos, g/L	7,8 ± 2,8	7,2 ± 2,4	7,3 ± 2,5	NS
Hemoglobina, g/dL	13,5 ± 1,5	13,4 ± 1,5	13,4 ± 1,5	NS
Densidade de plaquetas, g/L	225,0 ± 92,7	209,2 ± 54,2	213,2 ± 65,5	NS
Tamanho do tumor, mm	20,6 ± 12,6	23,7 ± 9,9	22,9 ± 10,6	NS
Localização do tumor				
Lobo superior direito	6 (33,3)	14 (25,9)	20 (27,8)	
Lobo médio direito	2 (11,1)	2 (3,7)	4 (5,6)	
Lobo inferior direito	2 (11,1)	12 (22,2)	14 (19,4)	NS
Lobo superior esquerdo	4 (22,2)	12 (22,2)	16 (22,2)	
Lobo inferior esquerdo	4 (22,2)	14 (25,9)	18 (25,0)	
Histologia				
Adenocarcinoma	9 (50,0)	44 (81,5)	53 (73,6)	
Carcinoma de células escamosas	4 (22,2)	4 (7,4)	8 (11,1)	
Carcinoma adenoescamoso	2 (11,1)	4 (7,4)	6 (8,3)	
Carcinoma pleomórfico	2 (11,1)	1 (1,9)	3 (4,2)	NS
Carcinoma sarcomatoide	0	1 (1,9)	1 (1,4)	
Tipo misto de tumor	1 (5,6)	0	1 (1,4)	
Estádio clínico				
IA1	4 (22,2)	3 (5,6)	7 (9,7)	
IA2	6 (33,3)	22 (40,7)	28 (38,9)	
IA3	5 (27,8)	20 (37,0)	25 (34,7)	NS
IB	3 (16,7)	5 (9,3)	8 (11,1)	
IIA	0	4 (7,4)	4 (5,6)	
Número de linfonodos	7,4 ± 7,0	15,6 ± 11,0	13,6 ± 11,0	< 0.05
Invasão pleural	5 (27,8)	23 (42,6)	28 (38,9)	NS
Dias de hospitalização	6,7 ± 3,3	8,0 ± 3,5	7,7 ± 3,5	NS
Taxa de complicações	4 (22,2)	14 (25,9)	18 (25,0)	NS

RSL: ressecção sublobar; NS: não significativo; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BUN: *blood urea nitrogen*; LDH: desidrogenase láctica; e PCR: proteína C-reativa. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%) ou média ± dp.

**Tabela 2.** Análise univariada e multivariada de variáveis dicotomizadas para identificar preditores de recidiva, mortalidade e sobrevida.

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	Recidiva	Mortalidade	Recidiva	Mortalidade
	p	p	p	p
Masculino	0,94	0,24		
Idade ≥ 80 anos	0,48	0,56		
Qualquer histórico de tabagismo	0,75	0,59		
Casado	0,11	0,57		
Escore ECOG > 0	0,46	0,79		
Índice de comorbidade de Charlson > 4	0,90	0,36		
CVF < 80% do previsto	0,85	0,17		
BUN > 21 mg/dL	0,29	0,21		
Albumina < 4.2 g/dL	0,07	0,08		
Hemoglobina < 12 g/dL	0,43	0,74		
Densidade de plaquetas > 200 g/L	0,03	0,92	0,04	
Tamanho do tumor > 20 mm	0,20	0,46		
Tumor no pulmão direito	0,11	0,09		
Estádio do tumor > I	< 0,01	0,03		0,05
RSL	0,12	0,31		
≥ 10 linfonodos ressecados	0,62	0,58		
Invasão pleural	< 0,01	< 0,01	0,01	< 0,01
Complicações pós-operatórias	0,24	0,37		

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BUN: *blood urea nitrogen*; e SLR: *ressecção sublobar*.

entanto, a taxa de sobrevida específica para câncer em cinco anos foi semelhante entre os três grupos.

Alguns aspectos de nossos achados merecem considerações especiais. Ter um tumor em estágio II mostrou-se associado a uma maior mortalidade, com uma *hazard ratio* (HR, razão de risco) ajustada de 4,96 (IC95%: 1,20-24,08). Isso corresponde ao pior prognóstico associado a tumores ≥ 4 cm (estádio cT2b).<sup>(7)</sup> No entanto, as características do tumor (histologia, tamanho e localização) e o estágio do tumor foram equivalentes entre os dois grupos, e nenhuma dessas variáveis foram prognósticas. Embora a NCCN recomende que o uso de RSL seja limitado a tumores ≤ 2 cm (estádio IA1 ou IA2),<sup>(1)</sup> a RSL foi realizada para tumores maiores, sem impacto aparente nos resultados em nossa amostra. Como demonstrado por Harada et al.,<sup>(8)</sup> a RSL pode reduzir a perda de função pulmonar induzida por câncer de pulmão, possivelmente melhorando a sobrevida. Em nossa amostra de pacientes, o valor preditivo da invasão pleural foi confirmado; descobrimos que a invasão pleural estava associada a maiores taxas de recidiva (HR ajustada = 4,67; IC95%: 1,46-14,98) e a menores taxas de sobrevida (HR ajustada = 3,81; IC95%: 1,44-10,12). Embora uma densidade plaquetária > 200 × 10<sup>9</sup>/L tenha sido associada a um risco de progressão da doença após o tratamento cirúrgico do CPNPC,<sup>(9)</sup> é necessária uma validação adicional.

Margens cirúrgicas e amostragem de linfonodos durante a RSL devem ser discutidas. Embora o objetivo da RSL, conforme definido pela NCCN, deva ser obter margens cirúrgicas ≥ 2 cm ou que sejam maiores que o tamanho do nódulo,<sup>(1)</sup> medições detalhadas

não estavam disponíveis nos relatórios de patologia para os casos avaliados no presente estudo. Como esperado, o número de linfonodos ressecados foi significativamente maior entre os pacientes em nosso grupo lobectomia (p = 0,041), embora isso não tenha se correlacionado com recidiva ou sobrevida. Como analisamos o número de linfonodos, mas não o número de cadeias, não podemos determinar se a recomendação da NCCN de remover linfonodos de pelo menos três cadeias, sempre incluindo a cadeia 7, foi seguida. Procedimentos menos invasivos têm sido associados a benefícios pós-operatórios, como menor permanência hospitalar e menor número de complicações.<sup>(10)</sup> Identificamos tais benefícios em nossa amostra de pacientes, o que pode ser explicado, em parte, pelo fato de que todos os procedimentos foram realizados com uma abordagem aberta.

A exclusão pré-operatória de pacientes com reserva pulmonar mais baixa e maior número de comorbidades, conforme recomendado nas diretrizes da *European Respiratory Society/European Society of Thoracic Surgeons*,<sup>(11)</sup> sobre a adequabilidade da terapia radical deve ser considerada. O fato de que essas diretrizes foram seguidas no local do estudo poderia explicar a falta de algum impacto significativo dessas variáveis no presente estudo. Em nossa amostra, uma discussão multidisciplinar caso a caso resultou em uma proporção maior de pacientes selecionados para lobectomia do que para RSL (75% vs. 25%). Isso pode ser interpretado como um reflexo de que a lobectomia é o tratamento padrão atual, sendo a RSL uma possibilidade de escolha entre a lobectomia e o tratamento não cirúrgico. No entanto, com base nos dados disponíveis, não podemos tirar uma conclusão definitiva sobre se a RSL seria o procedimento

de escolha ou escolhida como uma solução intermediária. No entanto, em pacientes idosos com CPNPC em estágio













inicial, os resultados alcançados com a RSL parecem equivalentes aos alcançados com a lobectomia.

## REFERÊNCIAS

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [homepage on the Internet]. Brussels: NCCN; c2019 [cited 2019 Jan 18]. Non-small cell lung cancer (version 3.2019). Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
2. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(3):615-623. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00537-U](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00537-U)
3. Guerra M, Neves P, Miranda J. Surgical treatment of non-small-cell lung cancer in octogenarians. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(5):673-680. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt020>
4. Groth SS, Rueth NM, Hodges JS, Habermann EB, Andrade RS, D'Cunha J, et al. Conditional cancer-specific versus cardiovascular-specific survival after lobectomy for stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(2):375-382. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.04.100>
5. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Colson YL, Linden P, Sugarbaker DJ, et al. Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest.* 2005;128(1):237-245. <https://doi.org/10.1378/chest.128.1.237>
6. Razi SS, John MM, Sainathan S, Stavropoulos C. Sublobar resection is equivalent to lobectomy for T1a non-small cell lung cancer in the elderly: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *J Surg Res.* 2016;200(2):683-689. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.08.045>
7. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
8. Harada H, Okada M, Sakamoto T, Matsuoka H, Tsubota N. Functional advantage after radical segmentectomy versus lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(6):2041-2045. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.06.010>
9. Yu D, Liu B, Zhang L, DU K. Platelet count predicts prognosis in operable non-small cell lung cancer. *Exp Ther Med.* 2013;5(5):1351-1354. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1003>
10. Kilic A, Schuchert MJ, Pettiford BL, Pennathur A, Landreneau JR, Landreneau JP, et al. Anatomic segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer in the elderly. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(6):1662-1668. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.02.097>
11. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy) [published correction appears in *Eur Respir J.* 2009 Sep;34(3):782]. *Eur Respir J.* 2009;34(1):17-41. <https://doi.org/10.1183/09031936.00184308>



# Recomendações para o diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Caio Julio Cesar dos Santos Fernandes<sup>1</sup>, Jaquelina Sonoe Ota-Arakaki<sup>2</sup>, Frederico Thadeu Assis Figueiredo Campos<sup>3</sup>, Ricardo de Amorim Correa<sup>4</sup>, Marcelo Basso Gazzana<sup>5</sup>, Carlos Vianna Poyares Jardim<sup>1</sup>, Fábio Biscegli Jatene<sup>1</sup>, Jose Leonidas Alves Junior<sup>1</sup>, Roberta Pulcheri Ramos<sup>2</sup>, Daniela Tannus<sup>6</sup>, Carlos Teles<sup>2</sup>, Mario Terra Filho<sup>1</sup>, Daniel Waetge<sup>7</sup>, Rogério Souza<sup>1</sup>

1. Grupo de Circulação Pulmonar, Divisão de Cardiopneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Disciplina de Pneumologia, Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital Júlia Kubistchek, Belo Horizonte (MG) Brasil.
4. Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
5. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
6. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.
7. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

**Recebido:** 30 abril 2020.  
**Aprovado:** 22 maio 2020.

## RESUMO

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é uma doença grave e debilitante, causada pela oclusão do leito arterial pulmonar por êmbolos hemáticos e por material fibroso induzido pela presença desses êmbolos. Essa oclusão eleva a resistência vascular e, por consequência, a pressão do território arterial pulmonar, caracterizando a presença de hipertensão pulmonar. Esse aumento da carga imposta ao ventrículo direito leva a progressiva insuficiência do mesmo e, finalmente, ao óbito. No entanto, ao contrário das outras formas de hipertensão pulmonar, a HPTEC possui uma particularidade muito significativa: a existência de tratamento potencialmente curativo através da tromboendarterectomia pulmonar. Dessa forma, o objetivo primordial do manejo deve ser a avaliação do potencial cirúrgico do paciente em um centro de referência em HPTEC. Entretanto, nem todos os pacientes podem ser submetidos à cirurgia. Para esses pacientes outras alternativas terapêuticas viáveis são a angioplastia de artérias pulmonares e o tratamento farmacológico. Nestas recomendações, discutir-se-ão as bases fisiopatológicas para o surgimento de HPTEC, a partir da embolia pulmonar aguda, bem como o quadro clínico apresentado pelo paciente, o algoritmo diagnóstico a ser seguido e as alternativas terapêuticas disponíveis.

**Descritores:** Hipertensão pulmonar/diagnóstico; Hipertensão pulmonar/cirurgia; Hipertensão pulmonar/tratamento; Hipertensão pulmonar/tratamento farmacológico.

## DEFINIÇÃO

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é uma forma de hipertensão pulmonar (HP) que advém da oclusão da circulação pulmonar por um material tromboembólico residual organizado, com conseqüente remodelamento da microvasculatura pulmonar, induzido ou potencializado por uma combinação de angiogênese imperfeita, fibrinólise endógena reduzida e disfunção endotelial. Nesse processo, há a substituição gradativa da camada íntima endotelial normal, com redução do leito vascular pulmonar e conseqüente elevação de sua resistência e, portanto, da pós-carga do ventrículo direito. Essa elevação da carga imposta ao ventrículo direito leva a progressiva insuficiência ventricular direita, principal responsável pela mortalidade associada à doença.<sup>(1)</sup>

A definição de HPTEC se faz através de critérios objetivos (Quadro 1).<sup>(2)</sup> Conceitualmente, pode-se notar que os critérios diagnósticos visam excluir um potencial componente relacionado a material embólico agudo (por isso há a necessidade de ao menos três meses de anticoagulação plena), confirmar a oclusão por métodos de imagem (não apenas por suspeita clínica) e, por fim, confirmar a presença de HP. É relevante entender esse conceito no espectro mais amplo relacionado às demais causas de HP.

Múltiplos processos etiológicos podem ser responsáveis pela elevação pressórica do sistema vascular pulmonar, em oposição à condição normal de baixa pressão e

## Endereço para correspondência:

Rogério Souza, Avenida Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º andar, Bloco II, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel./Fax: 55 11 3069-5695. E-mail: rogerio.souza@incor.usp.br  
Apoio financeiro: Nenhum.

**Quadro 1.** Critérios diagnósticos para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (todos são necessários).

Critérios diagnósticos
Confirmação invasiva de hipertensão pulmonar: pressão média de artéria pulmonar > 20 mmHg <sup>a</sup>
Confirmação de tromboembolismo pulmonar crônico por angiogramografia de artérias pulmonares, cintilografia pulmonar de inalação/perfusão ou arteriografia pulmonar
O diagnóstico só pode ser confirmado após pelo menos três meses de anticoagulação efetiva

Adaptado de Galiè et al.<sup>(2)</sup> e Simonneau et al.<sup>(3)</sup>

baixa resistência vascular. Quando a pressão média da artéria pulmonar (PmAP) supera o limite de 20 mmHg, define-se a presença de HP.<sup>(3)</sup> Esse nível pressórico foi estabelecido como definição de HP recentemente; a maior parte da evidência existente, referente a todas as formas de HP, tem a presença de PmAP  $\geq$  25 mmHg como critério diagnóstico. Dessa forma, apesar de a presente recomendação adotar o critério atual para a definição de HP, deve-se compreender que, para pacientes com PmAP entre 21 e 24 mmHg, a evidência científica existente ainda é bastante limitada.

São vários os mecanismos fisiopatológicos que podem gerar HP, por exemplo: aumento da pressão hidrostática do sistema vascular pulmonar, como na estenose mitral; perda do leito vascular associado à vasoconstrição hipóxica, como nas doenças do parênquima pulmonar; remodelamento vascular pulmonar com proliferação endotelial e da camada média, como na hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática; ou ainda obstrução mecânica do leito vascular, conforme já mencionado na HPTEC.<sup>(4)</sup> Assim, o primeiro passo ao lidar-se com um paciente com HP é determinar o mecanismo fisiopatológico predominante. Isso permitirá a adequada classificação do paciente segundo o sistema atualmente vigente (Quadro 2), que tem por base agrupar pacientes de acordo com o principal mecanismo fisiopatológico, a apresentação clínica e a resposta ao tratamento, ou seja, ao se classificar adequadamente o paciente com HP, tem-se diretamente a proposta terapêutica associada.<sup>(3)</sup>

A HPTEC pertence ao grupo 4 na atual classificação de HP.<sup>(3)</sup> Como mencionado, sua classificação adequada é particularmente significativa porque a condução terapêutica de HPTEC é completamente distinta da de outras formas de HP, uma vez que inclui a possibilidade de tratamento cirúrgico, com potencial cura da doença.<sup>(5)</sup>

### **FISIOPATOLOGIA: DO TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO À HPTEC**

Em até cerca de 80% dos casos de HPTEC, a doença é antecedida por um episódio identificado de tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo.<sup>(6)</sup> Durante o evento agudo, são várias as alterações resultantes da presença dos êmbolos, que estão fora do escopo destas recomendações.<sup>(7)</sup> No entanto, vale a pena ressaltar que o episódio de TEP agudo pode ter três desfechos clínicos possíveis<sup>(8)</sup>: 1) insuficiência ventricular direita por elevação aguda da pós-carga do ventrículo direito, podendo levar ao óbito; 2) reperfusão completa da circulação pulmonar a médio prazo, que pode ser espontânea (decorrente da ação de

trombolíticos endógenos) ou secundária ao tratamento; ou 3) reperfusão parcial da circulação pulmonar, com oclusão residual de parte da circulação pulmonar. Acredita-se que após um ano do episódio de TEP agudo adequadamente tratado com anticoagulantes, aproximadamente 30% dos pacientes permaneçam com alguma falha de enchimento na circulação pulmonar quando reavaliados por meio de cintilografia pulmonar de inalação/perfusão,<sup>(9)</sup> porém nem todos serão sintomáticos. Pacientes com defeitos perfusionais após um episódio de embolia pulmonar aguda que persistem com dispneia, mas sem HP ao repouso, são portadores de doença pulmonar tromboembólica crônica (DPTC).<sup>(1)</sup> Nesse grupo, os sintomas são decorrentes da HP ao esforço e/ou por alterações ventilatórias e de trocas gasosas. Já a parcela de pacientes com defeitos perfusionais residuais, sintomas ainda mais relevantes, e com HP caracterizam a população de portadores de HPTEC.

Diferentemente dos pacientes com DPTC, pacientes com HPTEC apresentam uma disfunção hemodinâmica acentuada e padecem não apenas por conta do território vascular hipoperfundido (pela oclusão arterial pulmonar crônica), mas também pelas regiões pulmonares livres de coágulo, submetidas à hiperfluxo relativo, frente ao fluxo sanguíneo desviado das regiões obstruídas.<sup>(10)</sup> Além disso, especula-se que a circulação brônquica, cujo fluxo está aumentando nesses casos, também possa promover uma acentuação desse hiperfluxo no leito vascular distal à obstrução, pela presença de circulação colateral. Esse hiperfluxo acarreta disfunção endotelial, com conseqüente remodelamento vascular.

Como resultante dessa situação hipoperfusão/hiperfluxo regional, em pacientes suscetíveis, surgem a HP e a insuficiência ventricular direita subsequente. Portanto, a disfunção endotelial da HPTEC não é encontrada apenas no território arterial pulmonar, mas também no território capilar e venoso.<sup>(11)</sup> Tal fato poderia explicar porque uma parcela considerável dos pacientes permanece com HP residual após a realização de tromboendarterectomia pulmonar (TEAP),<sup>(12)</sup> cirurgia proposta como curativa para HPTEC mas que, por abordar apenas o material fibrótico que está obstruindo as artérias pulmonares, não conseguiria interferir na patologia já instalada nos sistemas capilares e venosos pulmonares.

### **EPIDEMIOLOGIA**

A prevalência de HPTEC após o TEP agudo é bastante discutível, com dados na literatura mundial que oscilam entre 0,7% e 10%.<sup>(13-15)</sup> Uma meta-análise



**Quadro 2.** Classificação da hipertensão pulmonar vigente.

Classificação de hipertensão pulmonar
1. Hipertensão arterial pulmonar
1.1 Hipertensão arterial pulmonar idiopática
1.2 Hipertensão arterial pulmonar hereditária
1.3 Induzida por drogas ou toxinas
1.4 Associada a:
1.4.1 Doenças do tecido conectivo
1.4.2 Infecção por HIV
1.4.3 Hipertensão portal
1.4.4 Doenças cardíacas congênicas
1.4.5 Esquistossomose
1.5 Respondedores aos bloqueadores de canal de cálcio
1.6 Doença pulmonar veno-oclusiva e/ou hemangiomatose capilar pulmonar
1.7 Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
2. Hipertensão pulmonar por doença cardíaca esquerda
2.1 Insuficiência cardíaca com FE preservada
2.2 Insuficiência cardíaca com FE reduzida
2.3 Doença valvar
2.4 Cardiopatias congênicas ou adquiridas que levam à hipertensão pulmonar pós-capilar
3. Hipertensão pulmonar por doença pulmonar e/ou hipóxia
3.1 Doença pulmonar obstrutiva
3.2 Doença pulmonar restritiva
3.3 Outras doenças pulmonares com distúrbio misto
3.4 Hipóxia sem doença estrutural pulmonar
3.5 Doenças do desenvolvimento pulmonar
4. Hipertensão pulmonar por obstruções de artéria pulmonar
4.1 Hipertensão pulmonar por tromboembolismo pulmonar crônico
4.2 Outras obstruções de artéria pulmonar: sarcoma ou angiossarcoma, outros tumores malignos (renal, uterino, testicular tipo germinativo), tumores não malignos (leiomioma), arterite sem doença do tecido conectivo, estenose congênita da artéria pulmonar, parasitose (hidatidose)
5. Hipertensão pulmonar por mecanismos multifatoriais e/ou desconhecidos
5.1 Doenças hematológicas: anemia hemolítica crônica, doenças mieloproliferativas
5.2 Doenças sistêmicas e metabólicas: histiocitose pulmonar de células de Langerhans, doença de Gaucher, doenças de depósito do glicogênio, neurofibromatose e sarcoidose
5.3 Outras: mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise
5.4 Cardiopatias congênicas complexas

Adaptado de Simonneau et al.<sup>(3)</sup> FE: fração de ejeção.

de 16 estudos, que incluiu 4.407 pacientes com acompanhamento por mais de dois anos, demonstrou uma incidência global de 0,56% (IC95%: 0,1-1,0%). Considerando apenas pacientes sobreviventes por pelo menos seis meses após o evento embólico, a incidência foi de 3,2% (IC95%: 2,0-4,4%) e, dentre esses, se forem considerados apenas aqueles sem comorbidades maiores, a incidência foi de 2,8% (IC95%: 1,5-4,1%).<sup>(16)</sup> Já a incidência descrita de HPTEC em relação à população global é de 5 casos novos/milhão de habitantes por ano,<sup>(17)</sup> com média de idade ao diagnóstico de 63 anos, sendo ambos os sexos igualmente afetados.<sup>(18)</sup> O tempo para o diagnóstico é elevado, tendo sido descrito como, em média, de 14 meses em uma coorte europeia.<sup>(19)</sup>

Ao contrário do que se poderia supor, os fatores de risco para HPTEC são distintos dos fatores clássicos predisponentes ao TEP agudo, associados à tríade clássica descrita por Virchow: hipercoagulabilidade, lesão endotelial e estase venosa.<sup>(20)</sup> Deficiências de antitrombina, proteína C e proteína S, assim como mutação no fator V de Leiden, não se associaram à presença de HPTEC.<sup>(21)</sup> Entretanto, concentrações plasmáticas elevadas de fator VIII e presença de

anticoagulante lúpico e anticorpos antifosfolípidos estão associadas com o desenvolvimento de HPTEC, assim como a presença de variantes genéticas que determinam menos sítios de ligação dos coágulos com a plasmina, tornando os trombos mais resistentes à lise pelos trombolíticos endógenos.<sup>(22)</sup> A identificação de clusters familiares de casos de HPTEC também corrobora o papel de alterações genéticas na gênese dessa doença.<sup>(23)</sup>

Diversas comorbidades clínicas também foram associadas à HPTEC: neoplasias, shunts arteriovenosos, esplenectomia e doenças inflamatórias crônicas (como doença inflamatória intestinal, osteomielite e artrite reumatoide).<sup>(24-26)</sup> De forma bastante curiosa, doenças infecciosas crônicas, particularmente bacterianas, associadas à infecção por *Staphylococcus aureus*, parecem estar relacionadas ao surgimento de HPTEC. Já foram isolados fragmentos de DNA de *S. aureus* no sangue periférico de pacientes com HPTEC, mas não em pacientes com TEP agudo.<sup>(27)</sup> O fator de risco que conferia o maior risco de desenvolvimento de HPTEC em uma coorte europeia foi a presença de infecção em cabos de marca-passo cardíaco.<sup>(24)</sup> Além disso, em modelos experimentais, a presença de *S. aureus*

retardou a recanalização de trombos induzidos.<sup>(27)</sup> Disfunções tireoidianas, particularmente a reposição de hormônio tireoidiano, foram identificadas como um fator de risco independente para a doença. Um estudo recente identificou disfunção tireoidiana em 10,5% dos pacientes com cirurgia agendada, sendo que, em 54,8% deles, não havia história prévia de doença da tireoide.<sup>(28)</sup> Níveis elevados de hormônios tireoidianos (endógenos ou exógenos) são associados a maior risco de trombose secundária ao aumento do fator VIII e do fator de von Willebrand, bem como a uma fibrinólise deficiente. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de HPTEC estão descritos na Tabela 1.

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de HPTEC baseia-se no quadro clínico, nos exames de imagem e em dados hemodinâmicos. A principal queixa é a dispneia progressiva, na maioria das vezes precedida por um episódio de TEP agudo ou de trombose venosa profunda de membros inferiores. O exame físico pode revelar hiperfonese do componente pulmonar da segunda bulha e sinais de insuficiência cardíaca direita, com edema de membros inferiores, ascite e estase jugular. Episódios de síncope também podem estar presentes. Hemoptise é um sintoma mais frequente que nas outras formas de HP, secundária à ruptura de artérias brônquicas hipertrofiadas.<sup>(29)</sup>

A radiografia de tórax apresenta uma importância bastante limitada na avaliação da doença por apresentar achados inespecíficos, sendo o ecocardiograma comumente utilizado como exame de triagem para a investigação da presença de HP. Um dos exames que pode acrescentar sensibilidade ao diagnóstico de HP é o teste de esforço cardiopulmonar (TECP). O TECP busca a identificação de alterações no consumo de oxigênio e a liberação de gás carbônico ao esforço, identificando o mecanismo gerador de dispneia; em casos iniciais de HP pode identificar limitação aos esforços e aumento do espaço morto fisiológico.<sup>(30)</sup>

A cintilografia pulmonar de inalação/perfusão (Figura 1) permanece como a primeira escolha para a investigação dos casos suspeitos de HPTEC por sua alta sensibilidade (96-97%) e especificidade (90-95%),<sup>(31)</sup> superiores às encontradas com a avaliação

por angiotomografia convencional (Figura 2). Uma meta-análise avaliando a angiotomografia demonstrou sensibilidade agregada de 76% (IC95%: 69-82%) para o diagnóstico de HPTEC, apesar de a especificidade ser elevada: 96% (IC95%: 93-98%).<sup>(32)</sup> O resultado cintilográfico de baixa probabilidade exclui o diagnóstico de HPTEC, o que não ocorre com a angiotomografia convencional. A utilização de técnicas mais recentes, como a angiotomografia realizada em tomógrafos de dupla energia com mapa de iodo, tem mostrado sensibilidade e especificidade semelhantes às da cintilografia pulmonar.<sup>(33)</sup>

O papel mais relevante da angiotomografia de tórax é no diagnóstico de TEP agudo. Na HPTEC, sua importância maior não é para excluir o diagnóstico isoladamente, mas para determinar o diagnóstico diferencial de outras causas de obstrução vascular,<sup>(34)</sup> assim como de alterações do parênquima pulmonar que possam sugerir a presença de heterogeneidade de perfusão (Figura 3). Além disso, a angiotomografia de tórax tem sido um exame estratégico para a avaliação das opções terapêuticas para a HPTEC, junto com a cintilografia pulmonar e a angiografia pulmonar digital. Em conjunto com os dados hemodinâmicos, esses exames servem para a definição da melhor estratégia terapêutica, entre a TEAP, considerada o tratamento de eleição, a angioplastia pulmonar por balão (APB) ou ainda o tratamento medicamentoso.

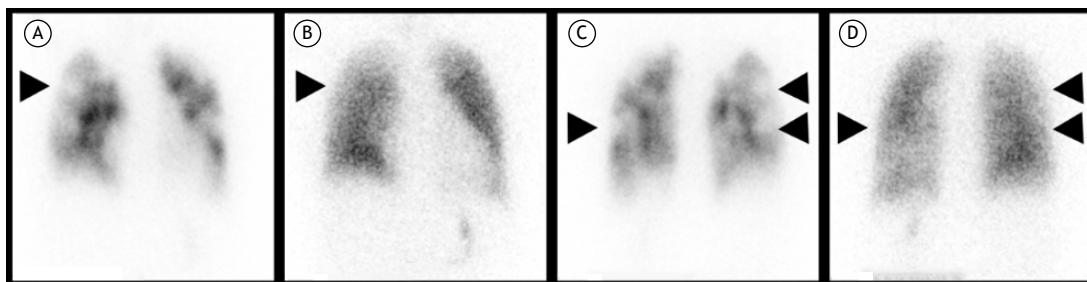
A angiotomografia de tórax pode ser útil também na diferenciação entre TEP agudo e HPTEC. Há sinais radiológicos de cronicidade do acometimento vascular pulmonar, identificáveis na angiotomografia e que possibilitam evitar o uso inadequado de um tratamento para reperfusão pulmonar primária (trombolítico ou embolectomia)<sup>(35,36)</sup> em casos inicialmente diagnosticados como eventos agudos (Quadro 3). Tais tratamentos devem ser destinados apenas a pacientes com TEP agudo e algum sinal de instabilidade hemodinâmica<sup>(8,37)</sup> e não para casos de HPTEC recém-diagnosticados.

A ressonância magnética (RM) pode ser utilizada para o diagnóstico diferencial de HPTEC (por exemplo, em relação a sarcoma de artéria pulmonar).<sup>(38)</sup> Adicionalmente, a RM cardíaca fornece dados confiáveis sobre as cavidades cardíacas, permitindo avaliação prognóstica e para acompanhamento após

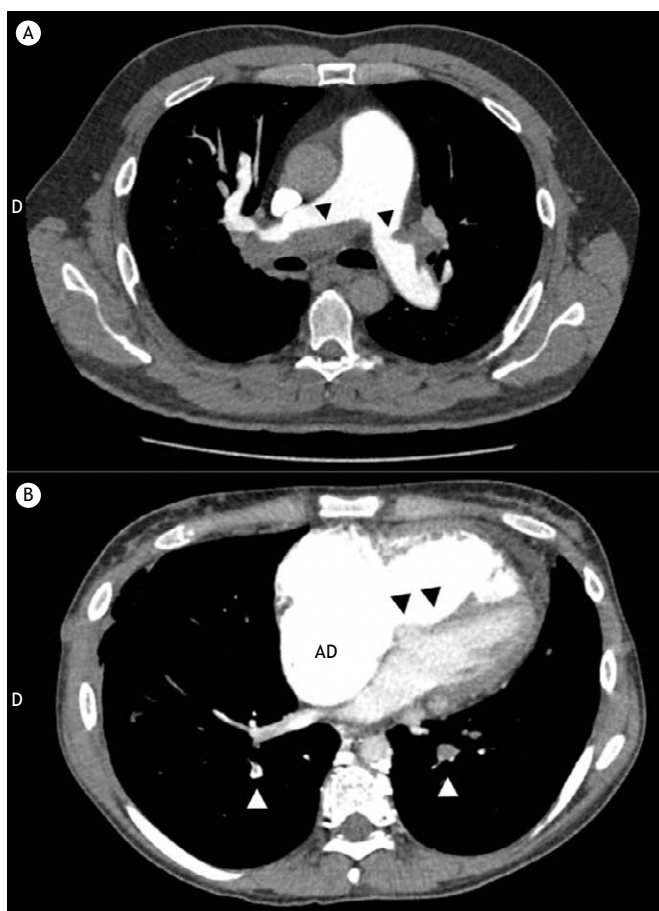
**Tabela 1.** Principais fatores de risco para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

Fator de risco	OR (IC95%)
Marca-passo infectado/shunts arteriovenosos	76,40 (7,67-10.351)
Esplenectomia	17,87 (1,56-2.438)
Eventos de tromboembolismo venoso recorrentes	14,49 (5,4-43,08)
Terapia de reposição de hormônios tireoidianos	6,10 (2,73-15,05)
Evento de tromboembolismo venoso prévio	4,52 (2,35-9,12)
Anticorpos para a síndrome antifosfolípide e anticoagulante lúpico	4,20 (1,56-12,21)
História de neoplasia maligna	3,76 (1,47-10,43)
Grupo sanguíneo outro que não do tipo O	2,09 (1,12-3,94)

A partir de dados de Bonderman et al.<sup>(24),a</sup> Fatores de risco independentes quando comparados aos de pacientes com hipertensão pulmonar não tromboembólica; naquele estudo,<sup>(24)</sup> a maioria apresentava hipertensão arterial pulmonar (grupo 1).



**Figura 1.** Cintilografia de inalação/perfusão de um paciente com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Note que a inalação é homogênea (B e D), mas a perfusão é heterogênea, com vários defeitos segmentares (A e C). Há áreas que recebem inalação mas não perfusão (seta), sugerindo oclusão vascular.



**Figura 2.** Angiotomografia de tórax de um paciente com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Note a presença de coágulos excêntricos aderidos à parede das artérias pulmonares (em A), e (em B), além dos coágulos, a presença da dilatação do átrio direito (AD) e a retificação do septo interventricular (setas negras), sugerindo hipertensão pulmonar e disfunção ventricular direita.

intervenções como a TEAP.<sup>(39)</sup> A angiorressonância de artéria pulmonar habitualmente não é utilizada para o diagnóstico de HPTEC por questões de resolução espacial e logística, embora novas técnicas e equipamentos tenham melhorado sua acurácia.<sup>(40)</sup>

Assim como a RM, a tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC, do inglês *positron-emission tomography*) também pode contribuir para o diagnóstico diferencial de doenças que simulem HPTEC. O papel da PET-TC já foi descrito tanto na identificação de

sarcomas de artérias pulmonares<sup>(41)</sup> quanto da arterite de Takayasu isolada de artérias pulmonares.<sup>(42)</sup> Em ambas as situações descritas, a captação da glicose marcada com <sup>18</sup>F fluordesoxiglicose na PET-TC na obstrução vascular é bastante elevada e as distingue das oclusões vasculares da HPTEC, onde em geral não há captação da glicose marcada na PET-TC.

Exames invasivos, como o cateterismo cardíaco direito (CCD) e a arteriografia digital por subtração dos pulmões (Figura 4), são indispensáveis para



**Figura 3.** Imagem da janela de parênquima pulmonar de um paciente com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Note o padrão de perfusão em mosaico, com áreas hipoperfundidas (setas pretas) e áreas hiperperfundidas (setas brancas).

**Quadro 3.** Achados sugestivos de doença vascular crônica pré-existente na angiotomografia de artérias pulmonares.

Sinais vasculares diretos
Defeitos excêntricos e aderidos à parede vascular que podem ser calcificados, diferentes dos defeitos no centro de vasos dentro do lúmen dilatado, os quais são sugestivos de tromboembolismo pulmonar agudo
Interrupção abrupta do vaso
Oclusão vascular completa ou defeitos em forma côncava ou em forma de bolsa
Irregularidade da íntima
Defeitos intraluminais lineares (tipo bandas ou teias)
Estenose ou dilatação pós-estenótica
Tortuosidade vascular
Sinais vasculares indiretos
Hipertrofia significativa do ventrículo direito, dilatação do átrio direito
Derrame pericárdico
Dilatação da artéria pulmonar (homem > 29 mm e mulher > 27 mm) ou calcificação da parede da artéria pulmonar
Dilatação das artérias brônquicas pós-estenóticas aos vasos obstruídos
Alterações parenquimatosas
Atenuação em mosaico do parênquima em consequência da variação geográfica da perfusão

Modificado de Dias et al.<sup>(34)</sup>

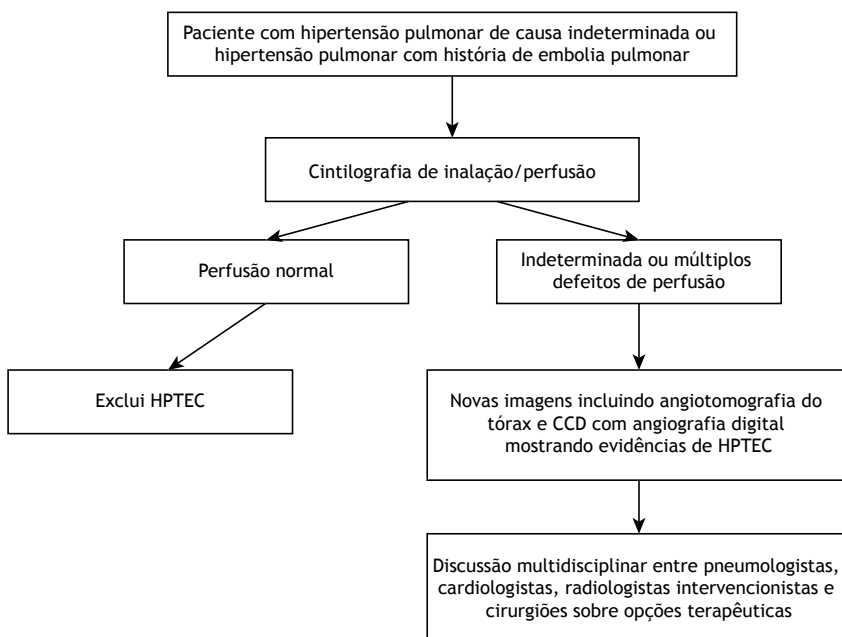
a avaliação pré-operatória e para a determinação da estratificação do risco clínico e cirúrgico desses pacientes. O CCD é obrigatório para confirmar a presença de HP, usualmente com padrão pré-capilar.<sup>(1)</sup> Apesar de uma parcela dos pacientes com HPTEC poder apresentar vasorreatividade e essa positividade poder indicar melhor prognóstico, o CCD não é feito em nível assistencial, pois não altera a terapêutica.<sup>(2,43)</sup> Por sua complexidade e importância na definição da conduta terapêutica, esses exames devem ser feitos em centros de referência para HPTEC. A sequência de exames recomendados para a investigação de HPTEC pode ser vista na Figura 5.

Independentemente do método de imagem utilizado, é importante atentar-se para outros diagnósticos

que podem simular HPTEC. Como já destacado, a diferenciação do TEP agudo deve ser sempre buscada. Grandes defeitos de enchimento unilaterais e/ou lobulações intravasculares lembram sarcomas da artéria pulmonar. A presença de múltiplos aneurismas e/ou espessamento das paredes das artérias deve levantar a suspeita de vasculite com envolvimento das artérias pulmonares. Por vezes, a interrupção abrupta de um ramo principal da artéria pulmonar pode ser um desafio diagnóstico, cujas causas podem ser um trombo central, hipoplasia ou agenesia da artéria pulmonar. Grandes trombos in situ, sobretudo em bifurcações das artérias pulmonares e seus ramos, os quais ocorrem mais frequentemente em situação de hiperfluxo, como nas cardiopatias congênitas com shunt, também podem causar dificuldades diagnósticas na HPTEC.<sup>(38)</sup>



**Figura 4.** Arteriografia pulmonar evidenciando diversas falhas de enchimento, com exclusão do pulmão esquerdo e de vários segmentos do lobo inferior direito, compatíveis com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.



**Figura 5.** Algoritmo de investigação de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). CCD: cateterismo cardíaco direito.

## TRATAMENTO DA HPTEC

### Medidas gerais

Algumas medidas, sugeridas para outras formas de HP, também são recomendadas a pacientes com HPTEC,

embora a maioria tenha um baixo nível de evidência. Entre elas, podem ser destacadas<sup>(2)</sup>: 1) pacientes femininas devem evitar gravidez, devendo as mesmas ser incluídas em programas de orientação e seguimento específicos, dada a maior complexidade associada ao

uso de métodos anticoncepcionais hormonais nessa população; 2) programas de treinamento físico podem melhorar a capacidade funcional dos pacientes; todavia, só devem ser iniciados após a utilização dos tratamentos específicos e sob supervisão de equipes com experiência no atendimento de pacientes com HP; 3) a imunização para influenza e para infecção pneumocócica deve ser feita durante o seguimento ambulatorial; 4) o suporte psicológico e social é desejável; 5) os pacientes devem ser orientados quanto à realização de outras cirurgias eletivas e viagens aéreas prolongadas; 6) diuréticos devem ser usados na presença de congestão circulatória relacionada à insuficiência ventricular direita; 7) a indicação de oxigenoterapia domiciliar tem os mesmos critérios para pacientes portadores de DPOC, embora não haja evidência específica para seu uso; e 8) convém ressaltar que não há indicação de uso de bloqueadores dos canais de cálcio como terapia para HPTEC.

### Anticoagulação

Todos os pacientes com HPTEC devem ser anticoagulados plenamente, por um período indefinido, já a partir da suspeita diagnóstica. A confirmação do diagnóstico deve ser realizada somente após, pelo menos, três meses de anticoagulação para que qualquer efeito vascular reversível com a anticoagulação já tenha ocorrido (ou seja, neutralizando qualquer componente agudo residual que porventura possa existir).<sup>(10)</sup> A anticoagulação deve ser mantida inclusive no período pós-operatório se o paciente for submetido à TEAP, independentemente do sucesso dessa, ou ainda no período de tratamento clínico se o paciente não for operado.<sup>(1)</sup>

A escolha do anticoagulante ideal para o tratamento de HPTEC ainda é matéria de controvérsia na literatura. São passíveis de utilização antagonistas da vitamina K (AVK) e *direct oral anticoagulants* (DOACs, anticoagulantes orais diretos). Tradicionalmente e nas principais séries da literatura, os AVK são os mais utilizados, com alvo terapêutico da razão normatizada internacional entre 2,0 e 3,0.<sup>(1,18)</sup> Apesar da ausência de estudos específicos para HPTEC, a conveniência posológica, a estabilidade nas suas propriedades farmacocinéticas, o perfil de segurança no tocante a taxas de sangramento grave e os bons resultados, conjuntamente com a boa aceitação dos DOACs no contexto de TEP agudo,<sup>(44)</sup> fizeram com que essas drogas fossem rapidamente incorporadas ao tratamento de HPTEC no mundo inteiro. Em 2016 na Alemanha, entre 392 pacientes diagnosticados com HPTEC, 51,0% e 46,2% receberam anticoagulação com DOACs e AVK, respectivamente.<sup>(45)</sup> No Brasil, uma série de casos de HPTEC demonstrou que o uso de DOACs nessa situação foi seguro e eficiente, independentemente do status cirúrgico do paciente.<sup>(46)</sup> No entanto, um estudo britânico sugere cautela com o uso de DOACs em HPTEC.<sup>(47)</sup> Naquele estudo retrospectivo multicêntrico, 794 e 206 pacientes foram tratados com AVK e DOACs após TEAP, respectivamente. Não houve diferenças na

melhora hemodinâmica e no status funcional após a cirurgia que dependesse da opção de anticoagulação escolhida, bem como nas taxas de sangramento grave ao longo de  $612 \pm 702$  dias de seguimento (0,7% por pessoa/ano). No entanto, a taxa de recorrência de trombose venosa foi maior na população tratada com DOACs (4,62% vs. 0,76% por pessoa/ano;  $p = 0,008$ ), sem diferenças nas taxas de sobrevivência. Conclusões definitivas sobre o papel dos DOACs em HPTEC ainda carecem de mais evidências através de estudos prospectivos ou outros dados de grandes registros; dessa forma, seu uso como primeira escolha para esses pacientes ainda não pode ser recomendado. Vale a pena ainda ressaltar que o uso de DOACs em pacientes com síndrome antifosfolípide tampouco é recomendado no presente momento, tendo em vista que alguns estudos demonstraram um aumento de eventos tromboembólicos no grupo tratado com DOACs quando comparados ao grupo tratado com AVK.<sup>(48,49)</sup>

### Tratamento cirúrgico: TEAP

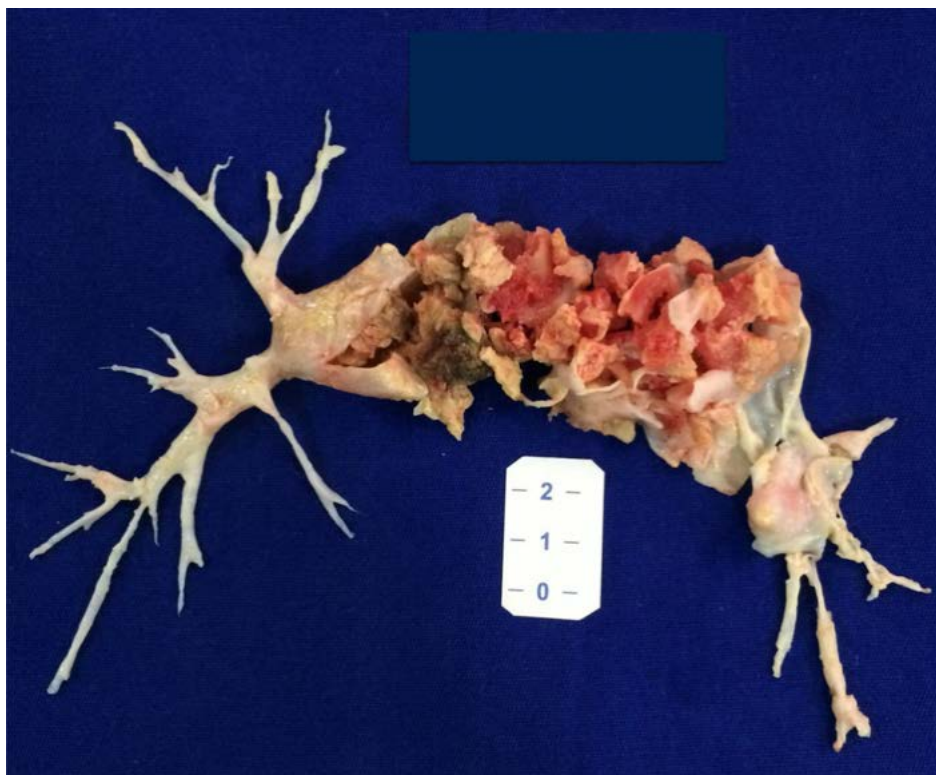
A presença do material fibroso obstruindo a luz vascular (Figura 6) evidencia o motivo pelo qual a TEAP é o tratamento de escolha para pacientes com HPTEC.<sup>(2)</sup> Os resultados obtidos com a cirurgia são excelentes, a depender da experiência do centro de referência, assim como da seleção adequada dos pacientes.<sup>(50)</sup> Pacientes com HPTEC submetidos à TEAP apresentam melhor prognóstico quando comparados a pacientes não operados, mesmo considerando que até metade dos pacientes operados podem permanecer com algum grau de HP após a realização do procedimento cirúrgico.<sup>(51)</sup> É importante não confundir a TEAP com a embolectomia, a qual consiste na remoção exclusiva de trombos agudos (não endotelizados), sendo utilizada como terapia de reperfusão no TEP agudo.

### Centros de referência

Devem ser considerados como centros de referência para HPTEC serviços que possuam infraestrutura adequada para a realização de TEAP e APB, incluindo uma equipe multidisciplinar com clínicos, cirurgiões, radiologistas e intensivistas.<sup>(51)</sup> A equipe deve ter experiência no manejo dessa condição, ser preparada para o manejo pré-, peri- e pós-operatório de HPTEC e realizar pelo menos 10 TEAP ao ano.<sup>(50)</sup> Centros menos experientes, que realizam menos de 10 cirurgias por ano, demonstraram taxas de mortalidade superiores a centros que operam mais do que 50 casos por ano (8,8% e 3,4%, respectivamente). Idealmente, os centros de referência em HPTEC devem buscar níveis de excelência, operando mais do que 20 casos/ano, com taxas de mortalidade inferiores a 10%.<sup>(52)</sup>

### Seleção de pacientes

A seleção de pacientes considera a quantidade de material trombótico acessível cirurgicamente, assim como sua repercussão em termos de resistência vascular pulmonar (RVP), de forma a determinar a potencial melhora hemodinâmica que poderá



**Figura 6.** Material cirúrgico removido de uma tromboendarterectomia pulmonar.

resultar da intervenção cirúrgica.<sup>(51)</sup> O conceito de proporcionalidade entre a extensão da obstrução e a apresentação hemodinâmica é, de certa forma, subjetivo e está relacionado à experiência do centro. Em determinadas situações, a segunda opinião quanto à operabilidade, junto a centros mais consolidados, pode ser útil para centros iniciantes. Em um estudo que avaliou intervenções farmacológicas em pacientes com HPTEC, no qual a avaliação de operabilidade era confirmada ou não por centros com ampla experiência no manejo cirúrgico da HPTEC, de 312 pacientes inicialmente considerados tecnicamente inoperáveis, 69 (22%) foram reclassificados como sendo viáveis para a TEAP,<sup>(53)</sup> demonstrando claramente o papel que a curva de aprendizado tem na indicação da intervenção cirúrgica e justificando a necessidade de se manter um volume mínimo de cirurgias para a caracterização de um centro de referência. Na decisão sobre a indicação da TEAP devem ser considerados os fatores associados a resultados favoráveis da cirurgia, como, por exemplo: história de trombose venosa profunda/TEP, ausência de comorbidades, ausência de sinais de insuficiência cardíaca direita, presença de classe funcional II ou III, clara proporcionalidade das alterações nos exames de imagem em relação aos dados hemodinâmicos, doença bilateral em lobos inferiores, RVP menor que  $1.000 \text{ dina} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ , além de alta pressão de pulso.<sup>(1)</sup> A ausência dessas características não contraindica a realização da TEAP, mas denota maior risco cirúrgico, devendo, portanto, ser contraposta à experiência do centro na realização dos procedimentos cirúrgicos.

Uma população particular na seleção para TEAP é a de pacientes com oclusão unilateral de um dos ramos principais da artéria pulmonar, também chamada de exclusão vascular pulmonar completa (vide Figura 4, pulmão esquerdo). Nesses casos, apesar de os pacientes serem geralmente mais jovens e apresentarem menores níveis de pressão de artéria pulmonar e de RVP, fatores locais podem ocasionar dificuldades na realização e no resultado da TEAP. Não é raro, em casos com exclusão vascular pulmonar completa unilateral, que o leito arterial distal à obstrução apresente arteriopatia grave pós-obstrutiva ou ainda seja hipoplásico, causando uma reperfusão inadequada apesar da TEAP.<sup>(54)</sup> Dessa forma, os casos com oclusão pulmonar unilateral devem ser considerados prioritários para a realização da TEAP, antes do surgimento de arteriopatia pós-obstrutiva.<sup>(55)</sup>

Dadas as baixas taxas de tromboembolismo venoso no pós-operatório de TEAP, a maioria dos serviços de excelência abandonou a rotina de inserir filtro de veia cava inferior previamente à cirurgia. A recomendação é reiniciar a anticoagulação o mais precocemente possível, levando em consideração o perfil de sangramento perioperatório, a presença de coagulopatia, assim como de outras comorbidades.

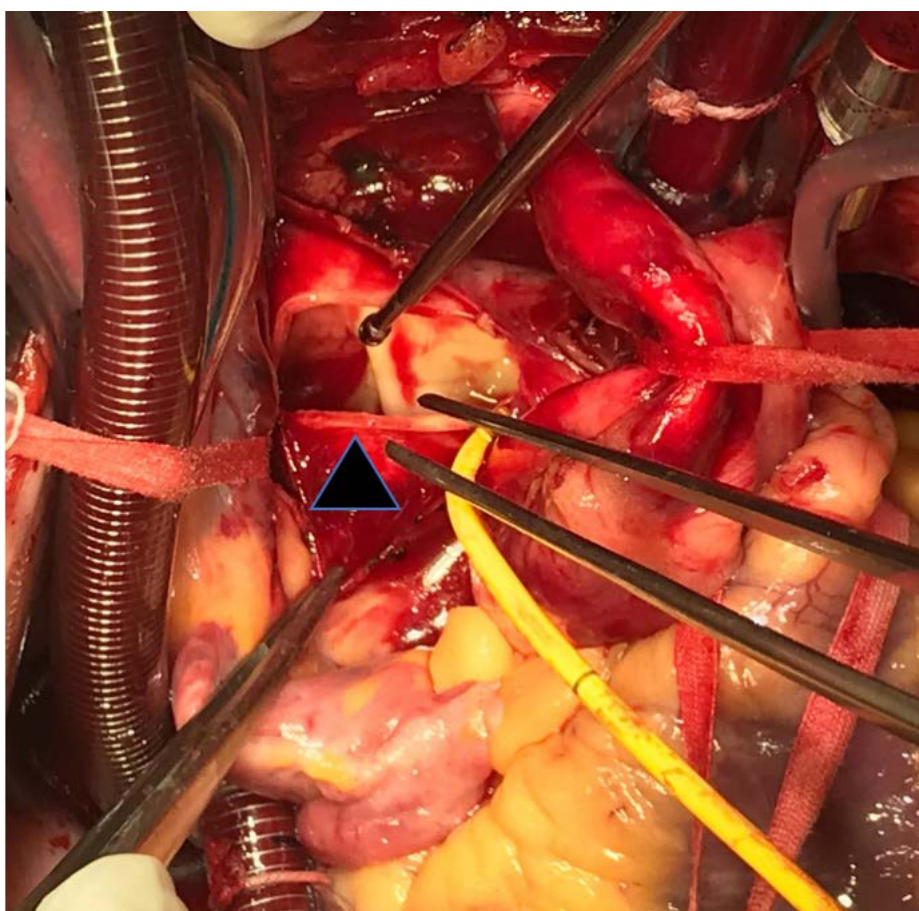
#### **Procedimento cirúrgico**

A TEAP é realizada por esternotomia longitudinal mediana com o uso de circulação extracorpórea (CEC), resfriando-se o paciente até a temperatura de 18-20°C. Após esse passo, segue-se um período de parada circulatória total (PCT) de até 20 min, durante

o qual a artéria pulmonar à direita ou à esquerda é abordada (Figura 7) para a retirada do material fibroso obstrutivo. A seguir, são feitas a retomada da CEC e a recirculação do sangue por 10 min, seguidas de um novo ciclo de PCT para a abordagem contralateral.<sup>(56)</sup> Na maior parte das vezes, dois períodos de PCT são suficientes, um para cada lado abordado, mas, caso necessário, novos períodos de PCT podem ser realizados até a desobstrução completa das artérias pulmonares. Após o último período de PCT, é retomada a CEC com reaquecimento lento do paciente, período em que outras intervenções podem ser realizadas, tais como revascularização de artérias coronárias ou correção de malformações congênitas. Tendo em vista a necessidade de longo tempo de CEC com períodos de PCT, devem-se implementar medidas para minimizar os efeitos adversos, tais como proteção cerebral, por resfriamento local e avaliação da atividade cerebral. Além disso, cuidados anestésicos, estratégias de ventilação mecânica perioperatória, manejo da anticoagulação e monitorização hemodinâmica adequada são imperativos, bem como anestesistas e intensivistas treinados para esse tipo de cirurgia e para o uso de *extracorporeal membrane oxygenation*

(ECMO, oxigenação extracorpórea por membrana), caso necessário.<sup>(57)</sup> Apesar do porte do procedimento cirúrgico, o registro europeu evidenciou que a sobrevivência de pacientes operados é significativamente maior que a de pacientes não operados, reforçando o papel da cirurgia como primeira linha de tratamento para pacientes elegíveis.<sup>(50)</sup> Conforme os achados intraoperatórios, os pacientes são classificados em categorias de ressecção, que têm associação com o benefício cirúrgico e o prognóstico em longo prazo (Quadro 4).<sup>(55)</sup>

As principais complicações da TEAP são hemodinâmicas e respiratórias. A disfunção ventricular direita no pós-operatório imediato pode dificultar a retirada da CEC. A ECMO venoarterial, embora raramente necessária, pode permitir uma ponte para a recuperação do ventrículo direito.<sup>(58)</sup> Outra ocorrência é a HP residual, que ocorre em até 50% dos pacientes, embora um recente meta-análise envolvendo 4.868 pacientes descreveu sua presença em aproximadamente 25% dos pacientes operados.<sup>(59)</sup> A lesão de reperfusão pulmonar é uma complicação respiratória grave que ocorre mais frequentemente nas primeiras 48 h após a



**Figura 7.** Imagem do campo cirúrgico de um paciente submetido à tromboendarterectomia pulmonar. A artéria pulmonar está seccionada longitudinalmente (seta); pode-se observar no interior da artéria pulmonar a presença do trombo organizado, de cor branca, junto às pinças para dissecação. Não há fluxo sanguíneo pela artéria pulmonar, já que o paciente está sob circulação extracorpórea em um período de parada circulatória total (cânulas à esquerda).



cirurgia, podendo causar edema pulmonar inflamatório e hipoxemia grave. Eventualmente, pode ser necessário o uso de ECMO venovenosa para suporte respiratório nesses casos.<sup>(57)</sup>

O impacto da cirurgia sobre o ventrículo direito sugere a presença de remodelamento reverso,<sup>(60)</sup> com diminuição de seus volumes e da massa ventricular, assim como melhora de sua fração de ejeção. A insuficiência tricúspide moderada a grave é comum em pacientes com HPTEC, mas em geral não precisa ser corrigida durante a TEAP, tendo em vista a redução das dimensões do ventrículo direito após a redução da RVP.<sup>(55)</sup> O transplante pulmonar bilateral (excepcionalmente cardiopulmonar) é o tratamento cirúrgico para pacientes com HP refratária a outras terapias e que não apresentem contraindicações a esse procedimento. Pacientes com HPTEC são raramente submetidos ao transplante pulmonar, considerando a significativa resposta às outras terapias.<sup>(61)</sup>

### APB

Para pacientes com HPTEC e HP residual (após a cirurgia) ou quando a cirurgia não é viável (por impossibilidade técnica ou inacessibilidade dos trombos), as alternativas limitavam-se ao tratamento clínico ou ao transplante pulmonar.<sup>(1,55)</sup> No entanto, desde o final dos anos 1990, relatos de procedimentos por cateterismo de artéria pulmonar para a dilatação de ramos obstruídos cronicamente começaram a ser publicados.<sup>(62)</sup> A APB, ou simplesmente angioplastia pulmonar, é hoje um importante recurso para o tratamento de pacientes com HPTEC.<sup>(1,63,64)</sup>

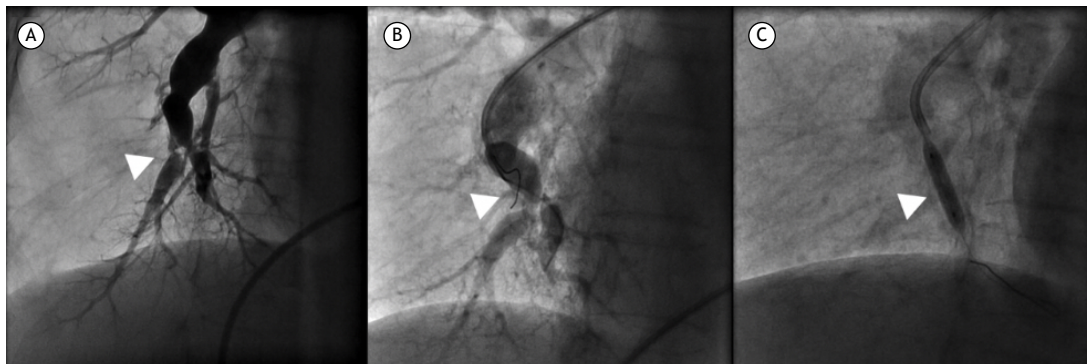
O procedimento consiste na introdução de um cateter que pode ser utilizado para a dilatação de artérias sistêmicas (por exemplo, artérias femorais, renais ou mesmo coronárias) e posterior dilatação do balão no vaso escolhido, sem que haja necessidade de próteses, como os stents (Figura 8). Tampouco são utilizados trombolíticos ou métodos de fragmentação do trombo, como pode ocorrer no TEP agudo. O procedimento consiste na insuflação do balão gerando pressão suficiente para desfazer a rede de fibrina e/ou deslocá-la radialmente, produzindo uma melhora do fluxo sanguíneo local e um aumento no diâmetro do vaso tratado, levando à redução da RVP.<sup>(65-68)</sup>

Como a doença raramente é limitada, esse tratamento é repetido, para cada paciente, cerca de 6-8 vezes (sessões), pois a abordagem de mais de 4 segmentos numa mesma sessão aumenta o risco de complicações, tais como edema de reperfusão ou ruptura de vasos (causando hemorragia alveolar). Desde os primeiros relatos até séries mais consistentes,<sup>(65,67,68)</sup> a APB foi gradativamente incorporada no algoritmo de tratamento da HPTEC, pois os resultados dessa intervenção demonstraram sua capacidade de promover melhora hemodinâmica, melhora dos sintomas e aumento da capacidade de exercício e da função ventricular direita, com taxas significativamente menores de complicações desde os primeiros estudos.<sup>(63,69,70)</sup> Análises retrospectivas demonstraram que os benefícios da APB também foram mantidos no médio prazo,<sup>(71,72)</sup> e grupos de estudo fora do Japão puderam reproduzir resultados encorajadores.<sup>(64,73)</sup> Uma meta-análise de 13 estudos observacionais (493 pacientes) demonstrou uma taxa de mortalidade em dois anos de 1,3% em pacientes

**Quadro 4.** Classificação cirúrgica da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

Nível cirúrgico	Localização do tromboembolismo
Nível 0	Sem evidência de TEC em todo o pulmão
Nível I	TEC iniciando nas artérias principais
Nível IC	Oclusão completa de uma artéria pulmonar principal por TEC
Nível II	TEC iniciando no nível de artérias lobares ou na artéria pulmonar descendente
Nível III	TEC iniciando no nível de artérias segmentares
Nível IV	TEC iniciando no nível de artérias subsegmentares

Adaptado de Galiè et al.<sup>(52)</sup> TEC: tromboembolismo crônico.



**Figura 8.** Angioplastia de artéria pulmonar. Em A, múltiplas lesões circunferenciais em um ramo segmentar da artéria pulmonar direita; em B, passagem de um fio guia; e, em C, passagem e insuflação de um balão para dilatar a luz vascular e reduzir a resistência vascular pulmonar.

submetidos à APB, significativamente menor que à associada ao tratamento farmacológico exclusivo.<sup>(74)</sup> Ainda não há definição do papel da APB em pacientes com lesões passíveis de ressecção cirúrgica mas com contraindicação por comorbidades ou por recusa do paciente.<sup>(4)</sup> Assim como a TEAP, a APB deve ser realizada em centros de referência por profissionais capacitados para realizar esse procedimento.

## Tratamento farmacológico

### HPTEC tecnicamente inoperável

Todos os pacientes com HPTEC devem ser avaliados para a realização da TEAP em um centro de referência, conforme definido anteriormente, pois esse é um procedimento potencialmente curativo. Entretanto, como nem todos os pacientes são elegíveis para a cirurgia, seja pela presença de trombos não acessíveis, seja pela RVP desproporcionalmente elevada para o grau de obstrução vascular visualizado através dos exames de imagem,<sup>(50)</sup> o tratamento farmacológico, tal qual a APB, torna-se uma alternativa.

Três ensaios clínicos randomizados e placebo-controlados (Tabela 2) demonstraram benefícios do uso de medicações específicas para o tratamento de HAP em pacientes com HPTEC tecnicamente inoperáveis, em classe funcional II-IV.<sup>(75-77)</sup> As medicações avaliadas foram bosentana,<sup>(75)</sup> riociguat<sup>(76)</sup> e macitentana.<sup>(77)</sup> Os desfechos clínicos dos estudos foram distintos; enquanto no estudo com bosentana,<sup>(75)</sup> o desfecho primário era a combinação de aumento da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) e queda da RVP, no estudo com riociguat<sup>(76)</sup> objetivou-se o aumento da DTC6, enquanto, no estudo com macitentana,<sup>(77)</sup> o objetivo era a queda da RVP. Além disso, vale ressaltar que dois dos estudos eram

estudos de fase III,<sup>(75,76)</sup> enquanto o outro era um estudo de fase II.<sup>(77)</sup> De toda forma, os estudos com riociguat e macitentana<sup>(76,77)</sup> foram positivos naquela população de pacientes, enquanto o estudo com bosentana<sup>(75)</sup> demonstrou efeito apenas na redução da RVP; como o estudo possuía um desfecho primário combinado, ele não pode ser considerado como um estudo positivo.

Uma meta-análise englobando 6 estudos e 565 pacientes com HPTEC demonstrou uma melhora hemodinâmica significativa com o uso de drogas-alvo para HAP nessa população, bem como uma melhora nos sintomas, na classe funcional e na capacidade de exercício. Não foram detectadas diferenças na mortalidade nem na incidência de eventos adversos graves.<sup>(78)</sup>

### HP residual

Embora a TEAP possa ser curativa, dados recentes sugerem que aproximadamente 25% dos pacientes operados apresentam algum grau de HP residual.<sup>(59)</sup> Há alguma dúvida com relação aos valores de corte para a definição de HP residual após TEAP. Enquanto estudos prospectivos já utilizaram o valor clássico de 25 mmHg para essa definição,<sup>(76)</sup> uma coorte de 880 pacientes operados em oito centros do Reino Unido demonstrou que pacientes com PmAP pós-operatória de 38 mmHg e RVP > 425 dina · s · cm<sup>-5</sup> correlacionaram-se com pior prognóstico.<sup>(12)</sup> Atualmente, recomenda-se utilizar o valor de 30 mmHg para a PmAP, medida de forma invasiva, após 3-6 meses da realização da TEAP<sup>(79)</sup> como forma de definir a presença de HP residual significativa. Tal valor advém da análise daquela coorte<sup>(12)</sup> que evidenciou que níveis de PmAP > 30 mmHg no pós-operatório de TEAP foram associados a maior mortalidade em

**Tabela 2.** Estudos clínicos, duplo-cegos, randomizados, placebo-controlados com medicamentos para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica tecnicamente inoperável.<sup>a</sup>

Estudo	Jaïs et al. <sup>.b</sup>	Ghofrani et al. <sup>.b</sup>	Ghofrani et al.
Fármaco	Bosentana	Riociguat	Macitentana
Posologia	125 mg, v.o., bid	0,5-2,5 mg, v.o., tid	10 mg/dia, v.o., qd
Número de pacientes	157	261	80
Tempo, semanas	16	16	16 e 24 <sup>c</sup>
HP residual ou recorrente	41 (29,9%)	72 (27,6%)	-
Uso prévio de medicação específica para HP	-	-	49 (61,3%)
DTC6 basal, m	342 ± 84	347 ± 80	352 ± 81
Efeito DTC6, m	+2	+46	+34
RVP basal, dina · s · cm <sup>-5</sup>	783 (IC95%: 703-861)	787 ± 422	957 ± 435
Efeito RVP, %	-24	-31	-16
Efeitos adversos principais <sup>d</sup>	Edema periférico (13% vs. 7,5%) Hepatotoxicidade (7,8% vs. 1,3%)	Cefaleia (25% vs. 14%) Hipotensão (9% vs. 3%)	Edema periférico (23% vs. 10%) ↓ hemoglobina (15% vs. 0)

bid: duas vezes ao dia; tid: três vezes ao dia; qd: ao dia; HP: hipertensão pulmonar; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; e RVP: resistência vascular pulmonar. <sup>a</sup>Valores expressos em n ou média ± dp. <sup>b</sup>Foram também incluídos pacientes com HP residual após tromboendarterectomia pulmonar. <sup>c</sup>RVP avaliada em 16 semanas e DTC6 avaliada em 24 semanas. <sup>d</sup>Fármaco vs. placebo.

longo prazo. Os estudos já citados<sup>(75,76)</sup> incluíram pacientes com HP residual, definidos como PmAP  $\geq 25$  mmHg e RVP  $\geq 300$  dina  $\cdot$  s  $\cdot$  cm<sup>-5</sup>, em um período superior a seis meses após a TEAP. No estudo com a bosentana,<sup>(75)</sup> a redução da RVP foi observada também nos pacientes com HP residual, porém não houve melhora da capacidade de exercício. No estudo com riociguat,<sup>(76)</sup> houve melhora da DTC6 e redução da RVP também no subgrupo previamente operado. A macitentan não foi avaliada em pacientes com HP residual.<sup>(77)</sup> Atualmente, o riociguat é o único medicamento aprovado pelas agências regulatórias americana, europeia e brasileira para o tratamento da HPTEC tecnicamente inoperável ou HP residual.

### **Terapia farmacológica combinada**

No estudo com macitentan,<sup>(77)</sup> 61% dos pacientes já se encontravam em tratamento com inibidor da fosfodiesterase-5 e/ou prostaciclina oral ou inalatória, quando da introdução do fármaco. A eficácia foi semelhante ao observado entre aqueles sem tratamento prévio.<sup>(77)</sup> Outras combinações de drogas-alvo para HP não foram estudadas de forma prospectiva em HPTEC. Vale ressaltar que a combinação de riociguat e inibidor da fosfodiesterase-5 é contraindicada, após um estudo demonstrar ausência de benefício e alta taxa de descontinuação devido à hipotensão arterial sistêmica em pacientes com HAP.<sup>(80)</sup>

### **Medicações para HP como “ponte para cirurgia”**

As evidências para o tratamento medicamentoso como ponte para cirurgia são escassas. Dados de registros internacionais demonstraram atraso no encaminhamento para cirurgia e pior desfecho nesses pacientes tratados previamente ao encaminhamento.<sup>(50,81)</sup> Recentemente, dados de uma série de casos demonstraram algum benefício da terapia farmacológica como ponte em uma população com maior gravidade de acometimento hemodinâmico.<sup>(82)</sup> Apesar disso, o uso de tratamento clínico como forma de melhorar as condições hemodinâmicas previamente ao procedimento cirúrgico não deve ser indicado como parte da rotina de tratamento da HPTEC. Seu uso em casos específicos pode ser considerado apenas em centros de referência com ampla experiência no tratamento cirúrgico desses pacientes para que isso não represente atraso no acesso ao tratamento de escolha.

### **Pacientes não elegíveis para cirurgia devido a comorbidades ou por recusa do paciente**

Pacientes com trombos acessíveis, porém não elegíveis para cirurgia devido à presença de comorbidades ou porque se recusaram a ser submetidos à cirurgia não foram incluídos nos estudos apresentados acima, e sua abordagem deve ser feita de forma individualizada.

### **Tratamento farmacológico ou angioplastia**

Um estudo incluiu 105 pacientes com HPTEC não submetidos à TEAP de 14 centros franceses, que foram randomizados para receber riociguat ou ser

submetidos à APB.<sup>(83)</sup> Naquele estudo, a eficiência da APB foi superior, já que essa reduziu a RVP em 60% contra 32% nos pacientes que utilizaram riociguat ( $p < 0,0001$ ). Além disso, houve melhora de ao menos uma classe funcional em maior proporção naqueles submetidos à APB do que naqueles tratados com riociguat (88% vs. 49%;  $p < 0,0001$ ). A redução do nível de peptídeo natriurético cerebral também foi 67% maior no grupo APB ( $p < 0,0001$ ). Não houve diferenças em relação à DTC6 entre os grupos. O benefício da APB não veio isento de custos. Uma maior proporção de pacientes submetidos à APB teve pelo menos um evento adverso grave (50% vs. 26%) e pelo menos um evento adverso grave diretamente relacionado ao tratamento (14% vs. 9%). Nenhum paciente interrompeu o tratamento por conta de eventos adversos, e não houve nenhum óbito nas 26 semanas do estudo. Tais dados sugerem que a APB deve ser uma opção a ser tentada anteriormente ao tratamento farmacológico com riociguat em pacientes com HPTEC não elegíveis à cirurgia. Caso a APB não seja completamente bem sucedida para normalizar a pressão do paciente, o tratamento farmacológico com riociguat estaria então indicado.<sup>(1)</sup> Deve-se enfatizar, entretanto, que aquele<sup>(83)</sup> foi o primeiro estudo a propor tal abordagem e que ainda não se sabe o resultado em longo prazo a fim de se definir o papel da APB como alternativa a ser utilizada inicialmente caso a TEAP não seja possível. Todavia, essa alternativa já pode ser aceita como possibilidade em pacientes não candidatos à cirurgia. Caso a APB não seja prontamente disponível, convém iniciar a terapia farmacológica para não retardar o início do tratamento.

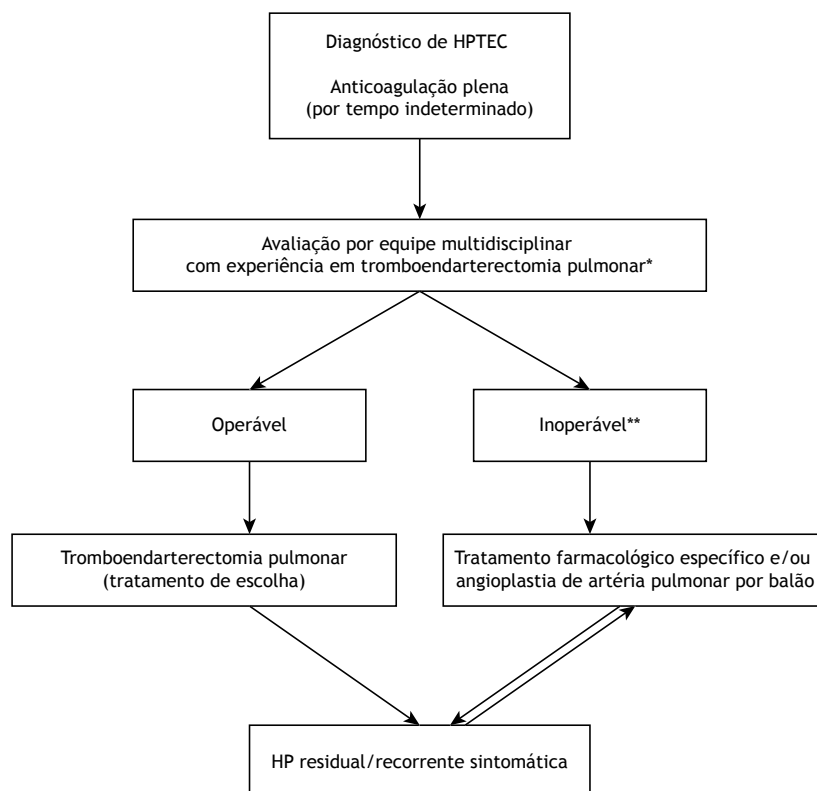
### **Tratamento multimodal**

A combinação de diferentes modalidades terapêuticas já é uma realidade na HPTEC. Há relatos e séries de casos que combinam as diferentes estratégias terapêuticas, tais como TEAP e fármacos pré- e/ou pós-operatórios, APB e fármacos, e, mais recentemente, a combinação TEAP, APB e fármacos. Essa última ainda é uma abordagem individualizada e depende do local da obstrução, a gravidade do comprometimento hemodinâmico e a expertise da equipe.<sup>(84)</sup> Estudos prospectivos de longa duração ora em andamento poderão esclarecer o papel dos métodos combinados no tratamento da HPTEC, assim como as indicações e o momento adequado de cada uma das intervenções.

De forma prática, o algoritmo proposto para a abordagem terapêutica da HPTEC está descrito na Figura 9.

### **ACOMPANHAMENTO**

Pacientes com HPTEC, submetidos à TEAP ou não, devem ser avaliados pelo menos a cada 3-6 meses. Os fatores avaliados incluem variáveis clínicas (classe funcional, progressão de sintomas, sinais de insuficiência cardíaca direita), marcadores laboratoriais (peptídeos natriuréticos), imagem cardíaca por ecocardiograma e/



**Figura 9.** Algoritmo de tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). HP: hipertensão pulmonar. \*Equipe multidisciplinar: cirurgião, radiologista e clínico com experiência em hipertensão pulmonar. \*\*Dependendo da experiência do centro, considerar uma segunda opinião de outra equipe especializada em tromboendarterectomia pulmonar.

**Tabela 3.** Estratificação de risco.

Determinantes do prognóstico	Mortalidade estimada em um ano		
	Baixo risco < 5%	Risco intermediário 5-10%	Alto risco > 10%
Sinais clínicos de insuficiência ventricular direita	Ausente	Ausente	Presente
Progressão dos sintomas	Não	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Ocasionalmente <sup>a</sup>	Repetidamente <sup>b</sup>
CF-OMS	I, II	III	IV
DTC6	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Níveis plasmáticos de NT-proBNP/BNP	BNP < 50 ng/L NT-proBNP < 300 ng/L	BNP 50-300 ng/L NT-proBNP 300-1.400 ng/L	BNP > 300 ng/L NT-proBNP > 1.400 ng/L
Exames de imagem (ECO, RM do tórax)	Área do AD < 18 cm <sup>2</sup> Ausência de derrame pericárdico	Área do AD 18-26 cm <sup>2</sup> Ausência ou mínimo derrame pericárdico	Área do AD > 26 cm <sup>2</sup> Derrame pericárdico presente
Parâmetros hemodinâmicos	Pressão do AD < 8 mmHg IC ≥ 2.5 L · min · m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	Pressão do AD 8-14 mmHg IC 2.0-2.4 L · min · m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60-65%	Pressão do AD > 14 mmHg IC < 2.0 L · min · m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60%

Adaptado de Galiè et al.<sup>(2)</sup> CF-OMS: classificação funcional da Organização Mundial da Saúde; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; NT-proBNP: *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*; ECO: ecocardiograma; RM: ressonância magnética; AD: átrio direito; IC: índice cardíaco; e SvO<sub>2</sub>: saturação venosa mista de oxigênio. <sup>a</sup>Síncope ocasional durante exercício brusco ou intenso, ou síncope ortostática ocasional num paciente previamente estável. <sup>b</sup>Episódios repetidos de síncope, mesmo em atividade física leve ou regular.

ou RM cardíaca (função ventricular direita por *tricuspid annular plane systolic excursion* [conhecida como TAPSE] ou fração de ejeção, dilatação de átrio, presença de

derrame pericárdico), testes de exercício (DTC6 ou consumo de oxigênio e equivalente ventilatório no TECP) e, por fim, variáveis hemodinâmicas (pressão

**Quadro 5.** Recomendações para o manejo da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

Diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para o diagnóstico de HPTEC são exigidos os três critérios diagnósticos a seguir: pelo menos três meses de anticoagulação efetiva; confirmação de hipertensão pulmonar com medida invasiva da pressão média de artéria pulmonar &gt; 20 mmHg e confirmação do componente tromboembólico crônico via angiotomografia de tórax, cintilografia pulmonar de inalação/perfusão e/ou arteriografia pulmonar</li> <li>• Todo paciente em investigação de hipertensão pulmonar deve ser avaliado para a possibilidade de HPTEC via realização de cintilografia pulmonar de inalação/perfusão</li> </ul>
Rastreamento
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há indicação de investigar HPTEC em todos os pacientes que apresentaram TEP</li> <li>• Pacientes com história de TEV (TVP e/ou TEP) que, após 3-6 meses de anticoagulação, apresentem dispneia deverão ser investigados para HPTEC</li> <li>• Pacientes com história de TEP e múltiplos fatores de risco para HPTEC, mesmo que assintomáticos, podem ser investigados para HPTEC</li> <li>• O ecocardiograma é o exame de rastreamento inicial para HPTEC</li> <li>• Na presença de ecocardiograma sugestivo de hipertensão pulmonar, o exame de rastreamento para HPTEC é a cintilografia pulmonar de inalação/perfusão</li> </ul>
Tratamento
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos os pacientes com HPTEC devem ser mantidos em anticoagulação plena indefinidamente</li> <li>• Todos os pacientes com HPTEC devem ser avaliados para a realização de tromboendarterectomia pulmonar cirúrgica em um centro de referência (vide definição de centro de referência)</li> <li>• Sugere-se que centros menos experientes solicitem uma segunda opinião para um centro de maior experiência antes de contraindicar o procedimento cirúrgico</li> <li>• Caso a cirurgia seja contraindicada em um centro de referência estabelecido ou na presença de hipertensão pulmonar residual pós-operatória (níveis pressóricos &gt; 30 mmHg na pressão média de artéria pulmonar, aferida em 3-6 meses após a cirurgia), os pacientes devem ser submetidos ao tratamento medicamentoso e/ou à angioplastia pulmonar por balão</li> <li>• Tratamento de suporte, incluindo diuréticos e oxigenoterapia domiciliar prolongada, deve ser implementado a depender da necessidade individual</li> </ul>

HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; TEP: tromboembolismo pulmonar; TEV: tromboembolismo venoso; e TVP: trombose venosa profunda.

no átrio direito, índice cardíaco e saturação venosa mista de oxigênio). Em cada visita, o paciente deve ter o seu risco estratificado, baseado nessas variáveis.<sup>(85)</sup> Existem alguns modelos de estratificação de risco que foram inicialmente utilizados para pacientes com HAP e que foram atualmente validados para HPTEC,<sup>(86,87)</sup> sendo que o alvo terapêutico é manter o paciente sempre na classificação de baixo risco (Tabela 3), com incremento na qualidade de vida.<sup>(88)</sup> O TECP também pode ser utilizado na avaliação de gravidade e acompanhamento desses pacientes, mas os pontos de corte para alvos terapêuticos ainda não estão definidos para essa população.

### **Rastreamento de HPTEC após TEP agudo**

Todos os pacientes que tiveram TEP agudo devem ser avaliados clinicamente em 3-6 meses de seguimento. Na consulta, além dos sintomas, deve-se atentar para fatores de risco presentes e que são preditores de maior risco de HPTEC, como tromboembolismo venoso recorrente, pacientes jovens, tromboembolismo venoso não provocado, defeitos de enchimento extensos, sinais de disfunção ventricular direita (por exemplo, pressão sistólica de artéria pulmonar > 60 mmHg e/ou hipertrofia de ventrículo direito) e achados de HPTEC prévios na angiotomografia de artérias pulmonares (vide Quadro 3).<sup>(36)</sup>

Não há recomendação de investigar ativamente todos os sobreviventes de TEP agudo.<sup>(89)</sup> Entretanto,

pacientes com dispneia persistente ou recorrente ou com limitação da capacidade física após três meses do tratamento do evento agudo devem ser avaliados para HPTEC. O exame inicial é o ecocardiograma. Se houver achados de probabilidade intermediária ou alta de HP, prossegue-se com cintilografia pulmonar de inalação/perfusão. Nos outros casos com baixa probabilidade de HP, devem-se observar fatores adicionais, como níveis de peptídeos natriuréticos, fatores de risco para HPTEC tanto no episódio agudo quanto no contexto do paciente e, eventualmente, achados no TECP. O TECP é um teste de exercício máximo, cujos resultados podem demonstrar achados sugestivos de HPTEC, indicando então o prosseguimento da investigação com ecocardiograma e, em seguida, CCD.<sup>(90)</sup> Além disso, ele permite a identificação de outros mecanismos causadores de dispneia nessa população de pacientes que não têm HPTEC.

Não há ainda uma conduta definida para pacientes com doença pulmonar tromboembólica, isto é, aqueles com trombos residuais e sem HP em repouso. Sugere-se que pacientes nessa condição também sejam encaminhados para centros de referência para uma abordagem individualizada.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O Quadro 5 resume as recomendações para o manejo da HPTEC.

## REFERÊNCIAS

- Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801915. <https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018>
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [published correction appears in *Eur Respir J*. 2015 Dec;46(6):1855-6]. *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-975. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
- Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. *J Bras Pneumol*. 2010;36(6):795-811. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000600018>
- Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160108. <https://doi.org/10.1183/16000617.0108-2016>
- Fernandes T, Auger W, Fedullo P. Epidemiology and risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res*. 2018;164:145-149. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.012>
- Fernandes CJ, Luppino Assad AP, Alves-Jr JL, Jardim C, de Souza R. Pulmonary Embolism and Gas Exchange. *Respiration*. 2019;98(3):253-262. <https://doi.org/10.1159/000501342>
- Fernandes CJ, Jardim C, Alves JL Jr, Oleas FAG, Morinaga LTK, Souza R. Reperfusion in acute pulmonary thromboembolism [published online ahead of print, 2018 Jun 7]. *J Bras Pneumol*. 2018;44(3):0. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000204>
- Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study. *JAMA*. 1970;214(12):2163-2172. <https://doi.org/10.1001/jama.214.12.2163>
- Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160112. <https://doi.org/10.1183/16000617.0112-2016>
- Dorfmueller P, Günther S, Ghigna MR, Thomas de Montpréville V, Boulate D, Paul JF, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1275-1288. <https://doi.org/10.1183/09031936.00169113>
- Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, et al. Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation*. 2016;133(18):1761-1771. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470>
- Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, Popov V, Azzola A, Fellrath JM, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2018;51(4):1702505. <https://doi.org/10.1183/13993003.02505-2017>
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257-2264. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032274>
- Martí D, Gómez V, Escobar C, Wagner C, Zamarró C, Sánchez D, et al. Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(12):628-633. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2010.07.012>
- Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1601792. <https://doi.org/10.1183/13993003.01792-2016>
- Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*. 2013;41(4):985-990. <https://doi.org/10.1183/09031936.00201612>
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-1981. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>
- Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113(16):2011-2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602565>
- Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL Jr, Castro MA, Calderaro D, Jardim CVP, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151):180119. <https://doi.org/10.1183/16000617.0119-2018>
- Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013;41(2):462-468. <https://doi.org/10.1183/09031936.00049312>
- Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Auger WR, Fedullo PF, Woods VL Jr. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(11):1270-1275. <https://doi.org/10.1164/rccm.200506-916OC>
- Dodson MW, Allen-Brady K, Brown LM, Elliott CG, Cannon-Albright LA. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Cases Cluster in Families. *Chest*. 2019;155(2):384-390. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.10.004>
- Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(2):325-331. <https://doi.org/10.1183/09031936.00087608>
- Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schönauer V, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2005;93(3):512-516. <https://doi.org/10.1160/TH04-10-0657>
- Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 3:S201-S206. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201509-621AS>
- Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B, Bergmeister H, Renner MK, Panzenböck H, et al. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):678-684. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.156000>
- Krieg VJ, Hohom L, Liebetrau C, Guth S, Kölmel S, Troidl C, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension - Importance of thyroid disease and function. *Thromb Res*. 2020;185:20-26. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.10.025>
- Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambroz D, Blanco I, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost*. 2013;110(1):83-91. <https://doi.org/10.1160/TH13-02-0097>
- Herdly AH, Ritt LE, Stein R, Araujo CG, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(5):467-481. <https://doi.org/10.5935/abc.20160171>
- Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48(5):680-684. <https://doi.org/10.2967/jnumed.106.039438>
- Dong C, Zhou M, Liu D, Long X, Guo T, Kong X. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0126985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126985>
- Masy M, Giordano J, Petyt G, Hossein-Foucher C, Duhamel A, Kyheng M, et al. Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol*. 2018;28(12):5100-5110. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5467-2>
- Dias BA, Jardim C, Hovnanian A, Fernandes CJ, Souza R. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic limitations [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol*. 2008;34(7):532-536. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000700014>
- Fernandes TM, Pretorius VG, Kim NH. Caution Regarding Catheter-directed Thrombolysis: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Mistaken for Acute Submassive Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(8):1066-1067. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.2017.195.8.1066>





- org/10.1164/rccm.201611-2193IM
36. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54(3):1901647. <https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>
  37. Fernandes CJCS, Jardim CVP, Alves-Jr JL, Oleas FAG, Morinaga LTK, Souza Rd. Authors reply: Reflections on the use of thrombolytic agents in acute pulmonary embolism. *J Bras Pneumol*. 2019;45(1):e20180297.
  38. Ruggiero A, Screation NJ. Imaging of acute and chronic thromboembolic disease: state of the art. *Clin Radiol*. 2017;72(5):375-388. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.02.011>
  39. Waziri F, Ringgaard S, Mellemejkær S, Bogh N, Kim WY, Clemmensen TS, et al. Long-term changes of right ventricular myocardial deformation and remodeling studied by cardiac magnetic resonance imaging in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension following pulmonary thromboendarterectomy. *Int J Cardiol*. 2020;300:282-288. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.09.038>
  40. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, Hurdman J, Marshall H, Lorenz E, et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2013;68(7):677-678. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203020>
  41. Ito K, Kubota K, Morooka M, Shida Y, Hasuo K, Endo H, et al. Diagnostic usefulness of 18F-FDG PET/CT in the differentiation of pulmonary artery sarcoma and pulmonary embolism. *Ann Nucl Med*. 2009;23(7):671-676. <https://doi.org/10.1007/s12149-009-0292-y>
  42. Kerr KM, Auger WR, Fedullo PF, Channick RH, Yi ES, Moser KM. Large vessel pulmonary arteritis mimicking chronic thromboembolic disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):367-373. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.1.7599847>
  43. Skoro-Sajer N, Hack N, Sadushi-Kolijc R, Bonderman D, Jakowitsch J, Klepetko W, et al. Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2009;119(2):298-305. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.794610>
  44. Fernandes CJ, Alves Júnior JL, Gavilanes F, Prada LF, Morinaga LK, Souza R. New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *J Bras Pneumol*. 2016;42(2):146-154. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016042020068>
  45. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, Schäfers HJ, Guth S, Wiedenroth CB, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(7):548-553. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1215-5>
  46. Gavilanes-Oleas FA, Alves JL Jr, Fernandes CJ, Prada LFL, Salibe Filho W, Terra Filho M, et al. Use of direct oral anticoagulants for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e216. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e216>
  47. Bunclark K, Newnham M, Chiu YD, Ruggiero A, Villar SS, Cannon JE, et al. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost*. 2020;18(1):114-122. <https://doi.org/10.1111/jth.14649>
  48. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132(13):1365-1371. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848333>
  49. Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):155-161. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213846>
  50. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2016;133(9):859-871. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522>
  51. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160111. <https://doi.org/10.1183/16000617.01111-2016>
  52. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [published correction appears in *Eur Heart J*. 2011 Apr;32(8):926]. *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-2537.
  53. Jenkins DP, Biederman A, D'Armini AM, Dartevielle PG, Gan HL, Klepetko W, et al. Operability assessment in CTEPH: Lessons from the CHEST-1 study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(3):669-674. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.02.062>
  54. Hirsch AM, Moser KM, Auger WR, Channick RN, Fedullo PF. Unilateral pulmonary artery thrombotic occlusion: is distal arteriopathy a consequence?. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):491-496. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756827>
  55. Madani M, Mayer E, Fadel E, Jenkins DP. Pulmonary Endarterectomy. Patient Selection, Technical Challenges, and Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 3:S240-S247. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201601-014AS>
  56. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg*. 2000;37(3):165-252. [https://doi.org/10.1016/S0011-3840\(00\)80005-2](https://doi.org/10.1016/S0011-3840(00)80005-2)
  57. Kratzert WB, Boyd EK, Saggat R, Channick R. Critical Care of Patients After Pulmonary Thromboendarterectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(11):3110-3126. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.03.005>
  58. Sugiyama K, Suzuki S, Fujiyoshi T, Koizumi N, Sato M, Ogino H. Extracorporeal membrane oxygenation after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Card Surg*. 2019;34(6):428-434. <https://doi.org/10.1111/jocs.14052>
  59. Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, Nižnanský M, Omara M, Lindner J. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(3):1275-1287. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.04.110>
  60. D'Armini AM, Zanotti G, Ghio S, Magrini G, Pozzi M, Scelsi L, et al. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(1):162-168. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.08.059>
  61. Yusef RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(10):1170-1184. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.09.001>
  62. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferdandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;103(1):10-13. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.1.10>
  63. Ogo T. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(5):425-431. <https://doi.org/10.1097/MCP.000000000000188>
  64. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, Breithecker A, Fuge J, Krombach GA, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1602409. <https://doi.org/10.1183/13993003.02409-2016>
  65. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(11):e004029. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004029>
  66. Kawakami T, Ogawa A, Miyaji K, Mizoguchi H, Shimokawahara H, Naito T, et al. Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(10):e003318. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003318>
  67. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):748-755. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077>
  68. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):756-762. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390>
  69. Fukui S, Ogo T, Goto Y, Ueda J, Tsuji A, Sanda Y, et al. Exercise

- intolerance and ventilatory inefficiency improve early after balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2015;180:66-68. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.187>
70. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1394-1402. <https://doi.org/10.1183/09031936.00012914>
  71. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 2012;76(2):485-488. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-11-1217>
  72. Inami T, Kataoka M, Yanagisawa R, Ishiguro H, Shimura N, Fukuda K, et al. Long-Term Outcomes After Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2016;134(24):2030-2032. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024201>
  73. Brenot P, Jais X, Taniguchi Y, Garcia Alonso C, Gerardin B, Mussot S, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1802095. <https://doi.org/10.1183/13993003.02095-2018>
  74. Tanabe N, Kawakami T, Satoh T, Matsubara H, Nakanishi N, Ogino H, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review. *Respir Investig.* 2018;56(4):332-341. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.03.004>
  75. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2127-2134. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.059>
  76. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(4):319-329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209657>
  77. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(10):785-794. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30305-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30305-3)
  78. Zhang J, Li JM, Huang ZS, Xu JC, Fan Y. A meta-analysis of randomized controlled trials in targeted treatments of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Respir J.* 2019;13(7):467-479. <https://doi.org/10.1111/crj.13034>
  79. Hoeper MM. Residual Pulmonary Hypertension After Pulmonary Endarterectomy: The Fog Is Clearing. *Circulation.* 2016;133(18):1731-1733. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022595>
  80. Galie N, Müller K, Scalise AV, Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1314-1322. <https://doi.org/10.1183/09031936.00105914>
  81. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, Kim NH, Test VJ, Ben-Yehuda O, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation.* 2009;120(13):1248-1254. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865881>
  82. Castro MA, Piloto B, Dos Santos Fernandes CJC, Jardim C, Filho WS, Oleas FG, et al. Use of medical therapies before pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients with severe hemodynamic impairment. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233063. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233063>
  83. Jais X, Brenot P, Bouvaist H, Canuet M, Chabanne C, Chaouat A, et al. Late Breaking Abstract - Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the randomised controlled RACE study. *Eur Respir J.* 2019;54(Suppl 63):R11885. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.RCT1885>
  84. Madani M, Ogo T, Simonneau G. The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146):170105. <https://doi.org/10.1183/16000617.0105-2017>
  85. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
  86. Delcroix M, Staehler G, Gall H, Grünig E, Held M, Halank M, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J.* 2018;52(5):1800248. <https://doi.org/10.1183/13993003.00248-2018>
  87. Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, Benza RL, Busse D, Meier C, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(6):1802004. <https://doi.org/10.1183/13993003.02004-2018>
  88. Fernandes CJ, Martins BC, Jardim CV, Ciconelli RM, Morinaga LK, Breda AP, et al. Quality of life as a prognostic marker in pulmonary arterial hypertension. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:130. <https://doi.org/10.1186/s12955-014-0130-3>
  89. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:69 - 78. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.079>
  90. Held M, Grün M, Holl R, Hübner G, Kaiser R, Karl S, et al. Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. *Respiration.* 2014;87(5):379-387. <https://doi.org/10.1159/000358565>





## Qual é a ligação entre o lixo doméstico e o controle do tabaco? O caso do Brasil

André Salem Szklo<sup>1</sup> , Maria Raquel Fernandes Silva<sup>2</sup> ,  
Bianca Ramalho Quintaes<sup>3</sup> , Alessandra Trindade Machado<sup>4</sup> 

### AO EDITOR,

Nos últimos anos, a estratégia de aumentar os impostos sobre os cigarros reduziu a prevalência do tabagismo e o consumo de cigarros legais no Brasil.<sup>(1)</sup> No entanto, é possível que uma parcela dos fumantes tenha migrado para o consumo de cigarros ilegais, mais baratos, a fim de economizar dinheiro.<sup>(2)</sup> Em muitos países de baixa e média renda, a indústria do tabaco é a única fonte de informações sobre o mercado ilegal de cigarros, e essas informações podem ser usadas para enfraquecer ou atrasar a implementação de políticas eficazes de controle do tabaco.<sup>(3)</sup>

Em 2018, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) realizou um estudo pragmático para compreender melhor o comércio de cigarros ilegais na cidade do Rio de Janeiro

(RJ), com base nas características e no número de embalagens de cigarros no lixo doméstico. Para isso, o INCA trabalhou em parceria com a Companhia Municipal de Limpeza Urbana (COMLURB), que presta serviços de coleta de lixo doméstico aos 156 bairros da cidade. Pesquisadores de nosso grupo tiraram fotografias de todas as etapas do estudo, permitindo assim que as imagens “contassem a história por trás dos números”.

Além de realizar suas atividades regulares de reciclagem, os funcionários da COMLURB foram instruídos a separar todas as embalagens de cigarros encontradas no lixo doméstico de cada bairro (Figura 1A). As embalagens descartadas foram separadas de outros materiais por meio de peneiração manual (Figura 1B). As embalagens encontradas foram classificadas em ilegais e legais por analistas de controle do tabaco do INCA. Para isso, os



**Figura 1.** Em A, lixo doméstico; em B, peneiração manual para separar as embalagens de cigarros de outros materiais; em C, embalagens descartadas de cigarros “GIFT”, a marca de cigarros ilegais mais consumida no Rio de Janeiro (RJ), trazida do Paraguai ao Brasil; em D, embalagens descartadas de cigarros “GIFT” incluindo algumas fabricadas legalmente no Brasil.

1. Divisão de Pesquisa Populacional, Coordenação de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA – Rio de Janeiro (RJ) Brasil  
2. Divisão de Controle do Tabagismo e Outros Fatores de Risco, Coordenação de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.  
3. Unidade de Pesquisa Aplicada, Companhia Municipal de Limpeza Urbana – COMLURB – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.  
4. Secretaria Executiva da Comissão Nacional para a Implementação da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

analistas usaram a lista de marcas autorizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a observação direta da presença de advertências sanitárias nas embalagens dos cigarros.<sup>(4)</sup> A marca de cigarros ilegais mais consumida na cidade do Rio de Janeiro é denominada "GIFT" (Figura 1C) e é trazida do Paraguai ao Brasil, uma conhecida rota de contrabando. Identificamos também uma situação estranha que deveria ser investigada de perto pela Receita Federal do Brasil: cigarros "GIFT" fabricados legalmente na cidade do Rio de Janeiro (com advertências sanitárias brasileiras nas embalagens de cigarros; Figura 1D) com autorização judicial.

Estudos não financiados pela indústria do tabaco são importantes para se compreender melhor o mercado

ilegal de cigarros e, como consequência, contribuir para a implementação efetiva de políticas de impostos sobre o tabaco no Brasil e em outros países de baixa e média renda.

### AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a todos os funcionários da COMLURB que tornaram este estudo possível.

### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram para a redação do manuscrito. Silva MRF e Machado AT contribuíram com as fotografias.






---

### REFERÊNCIAS

1. Szklo AS, Yuan Z, Levy D. Update and extension of the Brazil SimSmoke model to estimate the health impact of cigarette smoking by pregnant women in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2017;33(12):e00207416. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00207416>
2. Iglesias RM, Szklo AS, Souza MC, de Almeida LM. Estimating the size of illicit tobacco consumption in Brazil: findings from the global adult tobacco survey. *Tob Control*. 2017;26(1):53-59. <http://dx.doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2015-052465>
3. The World Bank [homepage on the Internet]. Washington DC: The World Bank; c2020 [updated 2019 Jan 1; cited 2020 Feb 1]. *Confronting Illicit Tobacco Trade: A Global Review of Country Experiences*. Available from: <http://documents.worldbank.org/curated/en/677451548260528135/Confronting-Illicit-Tobacco-Trade-a-Global-Review-of-Country-Experiences>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage on the Internet] Brasília: o Ministério; [cited 2020 Feb 2]. Consulta a registro. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/tabaco/consulta-a-registro>



## Evolução espaçotemporal da letalidade por COVID-19 no Brasil, 2020

Carlos Dornels Freire de Souza<sup>1</sup> , João Paulo Silva de Paiva<sup>1</sup> ,  
Thiago Cavalcanti Leal<sup>1</sup> , Leonardo Feitosa da Silva<sup>1</sup> ,  
Lucas Gomes Santos<sup>1</sup> 

### AO EDITOR,

A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, teve seus primeiros registros na cidade chinesa de Wuhan, capital da província de Hubei, em dezembro de 2019.<sup>(1)</sup> Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou estado de pandemia.<sup>(2)</sup> Em 26 de abril, cerca de 3 milhões de casos confirmados e de 206 mil mortes já haviam sido registrados em todo o mundo. Os EUA (n = 963.379) e a Espanha (n = 226.629) eram os países com o maior número de casos, enquanto Itália (n = 26.644) e França (n = 23.190) possuíam o maior contingente de óbitos pela doença.<sup>(3)</sup>

O primeiro caso no Brasil foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020 em São Paulo (SP). Em 17 de março, foi registrado o primeiro óbito pela doença no país. Em 24 de abril, o Brasil já ocupava a 11ª posição no *ranking* dos países tanto em relação ao número de casos confirmados (n = 52.995) quanto ao de mortes (n = 3.670).<sup>(4)</sup>

Considerando a dimensão continental do Brasil e as desigualdades econômicas, sociais e culturais internas, o impacto da doença pode apresentar-se de modo heterogêneo. Por essa razão, o presente estudo objetivou analisar a distribuição espaçotemporal da letalidade por COVID-19 nas unidades federativas (UF) do Brasil entre as semanas epidemiológicas (SE) 12 e 17 de 2020 (de 17 de março a 24 de abril).

Trata-se de um estudo ecológico envolvendo todos os óbitos por COVID-19 por UF e SE. Os dados foram obtidos do Ministério da Saúde do Brasil (<https://covid.saude.gov.br/>) em 24 de abril de 2020. Em seguida, foram calculadas as taxas de letalidade para cada UF e SE. A taxa de letalidade é definida como a proporção de óbitos por determinada doença em relação ao número total de doentes:

$$\text{Taxa de letalidade} = \frac{\text{Número de óbitos por COVID-19}}{\text{Número de casos confirmados}} \times 100$$

Foi conduzida uma análise espaçotemporal exploratória, e mapas coropléticos foram elaborados para a apresentação dos resultados. Por utilizar dados secundários de domínio público, dispensou-se a aprovação do estudo pelo comitê de ética em pesquisa da instituição.

Da SE-09 a SE-17, o Brasil registrou 52.995 casos de COVID-19 e 3.670 óbitos, com taxa de letalidade de 6,9%. Os primeiros óbitos foram registrados em 17 de março (SE-12) nos estados do Rio de Janeiro (n = 3) e São Paulo (n = 15), que concentraram 56,7% (n = 2.082) das mortes de todo o país no período estudado (Figura 1).

Na SE-13, dez estados já somavam 110 óbitos: Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Paraná, Rio de Janeiro, São Paulo, Goiás, Amazonas, Ceará, Pernambuco e Piauí. As maiores taxas foram observadas nos estados do Piauí (9,09%), Pernambuco (7,35%) e São Paulo (5,97%). Na SE-14, houve um incremento de 318 óbitos e o número acumulado de mortes foi 3,8 vezes maior do que na semana anterior (n = 432). Somente o Tocantins não possuía nenhum registro de óbito. A maior letalidade foi observada no Piauí (18,18%), em Rondônia (9,09%) e em Alagoas (8,70%; Figura 1).

Na semana seguinte (SE-15), 692 mortes foram somadas, totalizando 1.124 óbitos pela COVID-19 no país (2,6 vezes o número da SE-14). Dos dez estados com maior letalidade nessa SE, seis eram do Nordeste: Piauí (17,07%), Paraíba (12,94%), Sergipe (9,52%), Pernambuco (8,82%), Alagoas (6,25%) e Maranhão (6,10%). Na SE-16, o número de óbitos acumulado alcançou 2.346 (um acréscimo de 1.222 óbitos em relação à semana anterior) com registros em todas as UF. As maiores taxas foram observadas na Paraíba (12,68%), em Pernambuco (9,35%) e no Rio de Janeiro (8,52%). Destacou-se ainda o estado do Amazonas, que deixou a 10ª posição na SE-15 (5,05%) para ocupar a 4ª posição na SE-16 (8,49%; Figura 1).

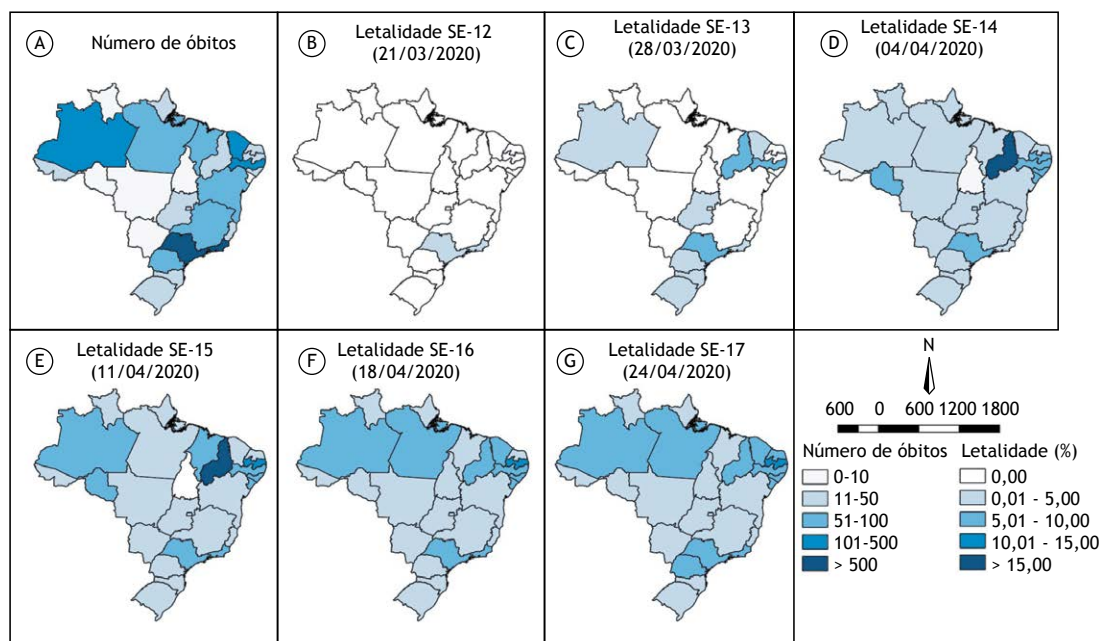
Na SE-17, houve um incremento de 1.326 óbitos, alcançando 3.670. São Paulo (n = 1.512), Rio de Janeiro (n = 570) e Pernambuco (n = 352) ocuparam as primeiras posições e número de mortes, enquanto Paraíba (11,40%), Rio de Janeiro (9,09%) e Pernambuco (8,80%) foram as primeiras UF em taxa de letalidade (Figura 1).

Os estados de São Paulo e Rio de Janeiro somam uma população de 63 milhões de habitantes, 29,7% da população brasileira. Neles, foram registrados os primeiros casos e óbitos pela COVID-19 no Brasil, embora não seja possível afirmar se foram as portas de entrada da doença no país.<sup>(4)</sup>

É necessário destacar que a letalidade pela COVID-19 é determinada tanto pelas características intrínsecas dos indivíduos infectados (idade, doenças prévias, hábitos de vida)<sup>(5)</sup> quanto pela oferta/disponibilidade de recursos terapêuticos (leitos hospitalares, equipes de saúde, ventiladores mecânicos e medicamentos).<sup>(6)</sup> Por essa razão, a análise da letalidade deve levar em consideração essa combinação de fatores.

Um estudo brasileiro mostrou que as hospitalizações por síndrome respiratória aguda grave entre a confirmação do primeiro caso de COVID-19 até a SE-12 foi maior do que o observado no mesmo período em anos anteriores.

1. Departamento de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, Arapiraca (AL) Brasil.



**Figura 1.** Evolução espaçotemporal do número de óbitos (A) e da taxa de letalidade (B-G) por COVID-19 no Brasil entre as semanas epidemiológicas 12 e 17 de 2020. SE: semana epidemiológica.

A mediana histórica de hospitalizações para essa SE é de 299; já em 2020, esse número superou 1.000 hospitalizações.<sup>(7)</sup>

Na SE-13 todas as UF da Região Sul já possuíam registros de óbitos. Esses estados (Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná) apresentam três determinantes importantes da mortalidade<sup>(8)</sup>: i. possuem os maiores índices de envelhecimento do país<sup>(9)</sup>; ii. têm a maior incidência histórica de síndrome respiratória aguda grave<sup>(7)</sup>; e iii. apresentam uma frágil rede de saúde, embora mais estruturada do que em outras regiões do país.<sup>(6)</sup> Adicionalmente, a proximidade com São Paulo e Rio de Janeiro representa um fator complicador adicional em razão do deslocamento de pessoas entre os estados.

Nas Regiões Norte e Nordeste, os estados enfrentam um estado crônico de vulnerabilidade social. Esse contexto pode explicar por que os estados dessas regiões ocuparam as primeiras posições no *ranking* da letalidade. Atualmente, o Brasil possui 32.757 leitos de UTI para adultos, dos quais 14.873 (45,4%) pertencem ao Sistema Único de Saúde. Desse total, o Piauí e a Paraíba, que ocuparam a primeira posição em letalidade entre a SE-13 e SE-17, possuem apenas 227 leitos (0,69%) e 454 (1,38%) da disponibilidade nacional, respectivamente (6,9 leitos/100 mil habitantes

e 11,2 leitos/100 mil habitantes). Na Região Norte, a situação é ainda mais crítica: o Amazonas, um dos epicentros da pandemia no Brasil, possui 271 leitos de UTI (6,5 leitos/100 mil habitantes).<sup>(8)</sup>

É necessário destacar ainda que a taxa de letalidade também é influenciada pela subnotificação da doença e de óbitos. Estados com pouca testagem e nos quais os testes são direcionados apenas para pacientes graves tendem a gerar taxas de letalidade maiores, pois não consideram o número real de doentes. Além disso, há um elevado número de óbitos que não tiveram sua causa confirmada, o que também compromete a qualidade dos registros.<sup>(10)</sup> Recentes investigações têm sugerido que o número de infectados no país pode ser de 10 a 15 vezes maior do que o número de casos notificados.<sup>(10)</sup> Nesse aspecto, não conhecer a verdadeira magnitude da pandemia representa um entrave para o seu combate.

O presente estudo mostrou que as diferenças espaçotemporais na letalidade por COVID-19 entre os estados brasileiros podem refletir desigualdades sociais, econômicas, culturais e estruturais. Nesse sentido, não há uma solução única para todo o país, mas as políticas devem observar as singularidades regionais.

## REFERÊNCIAS

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2020 [updated 2020 Mar 11, cited 2020 Apr 26]. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation Report - 51. [Adobe Acrobat document, 9p.]. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10)
- Johns Hopkins University [homepage on the Internet]. Baltimore (MD): the University; c2020 [cited 2020 Apr 26]. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering

- (CSSE). Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; c2020 [updated 2020 Apr 20; cited 2020 Apr 26]. Boletim COE COVID-19 no. 13: Situação epidemiológica–Doença pelo coronavírus 2019. [Adobe Acrobat document, 18p.]. Available from: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/21/BE13---Boletim-do-COE.pdf>
  5. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with Different Severity: A Multi-center Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Apr 10 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0445OC>
  6. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) [homepage da internet]. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; c2020 [updated: 2020 Mar 19; cited 2020 Apr 26]. COVID-19: relatório apresenta estimativa de infecção pelo vírus no país e os impactos no SUS [about 3 screens]. Available from: [https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-relatorio-apresenta-estimativa-de-](https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-relatorio-apresenta-estimativa-de-infeccao-pelo-virus-no-pais-e-os-impactos-no-sus)
  7. Bastos LS, Niquini RP, Lana RM, Villela DAM, Cruz OG, Coelho FC, et al. COVID-19 and hospitalizations for SARI in Brazil: a comparison up to the 12th epidemiological week of 2020. *Cad Saude Publica*. 2020;36(4):e00070120. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00070120>
  8. Rache B, Rocha R, Nunes L, Spinola P, Malik AM, Massuda A. Necessidades de Infraestrutura do SUS em Preparo à COVID-19: Leitos de UTI, Respiradores e Ocupação Hospitalar (Nota Técnica n. 3). Instituto de Estudos para Políticas de Saúde, 2020 Mar.
  9. Miranda GM, Mendes AC, Silva AL. Population aging in Brazil: current and future social challenges and consequences. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2016;19(3):507-519. <https://doi.org/10.1590/1809-98232016019.150140>
  10. COVID-19 Brasil [homepage on the Internet]. Ribeirão Preto: COVID-19 Brasil [cited 2020 Apr 28]. Monitoramento e análises da situação do Coronavírus no Brasil. Available from: <https://ciis.fmrp.usp.br/>



## Prevalência de asma autorreferida em adultos na Amazônia brasileira: estudo transversal de base populacional

Gustavo Magno Baldin Tiguman<sup>1</sup>, Raquel Rodrigues Ferreira Rocha de Alencar<sup>2</sup>, Anderson da Paz Penha<sup>3</sup>, Tais Freire Galvao<sup>1</sup>, Marcus Tolentino Silva<sup>4</sup>

### AO EDITOR,

A prevalência de asma em adultos é pouco conhecida, especialmente em regiões vulneráveis, tais como a Amazônia brasileira.<sup>(1)</sup> O objetivo deste estudo foi estimar a prevalência de asma autorreferida em adultos residentes na região metropolitana de Manaus (AM) em 2015.

Foram incluídos indivíduos com idade  $\geq 18$  anos. Para tal, foi usado um plano de amostragem probabilística por conglomerados em três estágios: 1) setores censitários (amostragem aleatória); 2) domicílios (amostragem sistemática); 3) indivíduos (amostragem aleatória, baseada em cotas de idade e sexo).<sup>(2)</sup> Os dados foram coletados por entrevistadores experientes no domicílio dos participantes.

A prevalência de asma autorreferida foi avaliada por meio da versão brasileira do *European Community Respiratory Health Survey* (Inquérito de Saúde Respiratória da Comunidade Europeia), com ponto de corte  $\geq 4$ .<sup>(3)</sup> As variáveis individuais foram sexo (masculino/feminino), faixa etária (18-24, 25-34, 35-44, 45-59 ou  $\geq 60$  anos), estado civil [casado(a), separado(a), divorciado(a), viúvo(a) ou solteiro(a)], escolaridade (ensino superior ou maior, ensino médio completo, ensino fundamental completo, sem escolaridade), classe socioeconômica (A/B, C ou D/E), plano de saúde (sim/não), uso de serviços de saúde nos últimos 12 meses (consulta médica, consulta odontológica ou hospitalização), local de residência (na cidade de Manaus ou em outras cidades da região metropolitana de Manaus), doença crônica (DPOC, depressão, hipertensão, diabetes ou hipercolesterolemia) e autopercepção do estado de saúde (muito bom, bom, regular, ruim ou muito ruim).

Todas as variáveis foram avaliadas por meio de análise estatística descritiva com IC95%. A regressão de Poisson com variância robusta foi usada para estimar a razão de prevalência (RP) de asma por variável independente. Todas as variáveis com valor de  $p < 0,20$  na análise bivariada foram incluídas na análise multivariada. A multicolinearidade foi avaliada pelo fator de inflação da variância (FIV), sendo removidas as variáveis com  $FIV > 10$ . Todas as análises foram realizadas com o programa estatístico Stata, versão 14.2 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA), levando-se em conta o plano complexo de amostragem (usando o comando *svy*).

Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado

pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas (Protocolo n. 974.428).

Dos 4.001 participantes do estudo, 523 (13,1%; IC95%: 12,0-14,1) tinham asma. Metade dos participantes eram mulheres, solteiras e em bom estado saúde. A maioria estava na faixa etária de 18 a 44 anos, havia consultado um médico nos últimos 12 meses e residia na cidade de Manaus (Tabela 1).

Após o ajuste, observou-se que a prevalência de asma foi significativamente maior em mulheres (RP: 1,84; IC95%: 1,52-2,22), indivíduos residentes na cidade de Manaus (RP: 1,70; IC95%: 1,23-2,37), indivíduos com DPOC (RP: 2,45; IC95%: 1,93-3,10), indivíduos com depressão (RP: 1,52; IC95%: 1,20-1,93), indivíduos com hipertensão (RP: 1,39; IC95%: 1,16-1,68), indivíduos com hipercolesterolemia (RP: 1,33; IC95%: 1,12-1,65), indivíduos em estado regular de saúde (RP: 2,26; IC95%: 1,51-3,38), indivíduos com estado de saúde ruim (RP: 3,30; IC95%: 2,11-5,15) e indivíduos com estado de saúde muito ruim (RP: 2,66; IC95%: 1,54-4,63). Nenhuma das variáveis apresentou FIV  $> 10$ .

Embora o viés de informação em virtude do autorrelato possa limitar a validade de nossos achados, testes clínicos de asma estavam além do escopo de nosso estudo. Não obstante, empregamos um questionário validado para avaliar a asma em adultos. Fatores ambientais não foram avaliados neste estudo e podem ser fatores de risco de sintomas de asma.<sup>(4)</sup> Como foram incluídos no estudo apenas os indivíduos que estavam em casa no momento da coleta de dados, é possível que o viés de seleção tenha influenciado os resultados.

A prevalência de asma autorreferida no presente estudo foi semelhante à prevalência de asma na população adulta brasileira (12,4%) avaliada pelo questionário da Pesquisa Mundial de Saúde em um estudo multinacional.<sup>(5)</sup> Por outro lado, a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 revelou baixa prevalência de diagnóstico médico de asma relatado pelo próprio paciente (4,4%); é possível que isso tenha ocorrido em virtude de não se ter usado uma ferramenta de triagem para avaliar o desfecho.<sup>(6)</sup>

Em um estudo transversal baseado em inquéritos domiciliares realizados no Brasil em 2003, 2008 e 2013, a prevalência de asma foi consistentemente maior em mulheres,<sup>(1)</sup> como em nosso estudo. É possível que isso tenha ocorrido em virtude de diferenças biológicas, tais como hormônios sexuais e aumento da hiper-reatividade

1. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Amazonas, Manaus (AM) Brasil.

3. University of California San Diego, San Diego (CA) USA.

4. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Sorocaba, Sorocaba (SP) Brasil.

**Tabela 1.** Características dos participantes do estudo e correspondentes razões de prevalência ajustadas de asma (com IC95%) na região metropolitana de Manaus (AM) em 2015 (N = 4.001).

Variável	n	%	RP (IC95%)	p
Sexo				< 0,001
Masculino	1.888	47,2	1,00	
Feminino	2.113	52,8	1,84 (1,52-2,22)	
Faixa etária, anos				0,189
18-24	838	20,9	1,00	
25-34	1.152	28,8	0,83 (0,65-1,06)	
35-44	843	21,1	0,88 (0,68-1,15)	
45-59	772	19,3	0,71 (0,53-0,93)	
≥ 60	396	9,9	0,74 (0,53-1,03)	
Estado civil				0,033
Casado(a)	1.409	35,2	1,00	
Separado(a)	157	3,9	0,82 (0,53-1,26)	
Divorciado(a)	103	2,6	0,35 (0,17-0,72)	
Viúvo(a)	159	4,0	0,96 (0,70-1,31)	
Solteiro(a)	2.173	54,3	0,76 (0,64-0,90)	
Escolaridade				0,679
Ensino superior ou maior	158	4,0	1,00	
Ensino médio completo	1.903	47,5	1,07 (0,67-1,69)	
Ensino fundamental completo	649	16,2	1,12 (0,69-1,82)	
Ensino fundamental incompleto ou menor	1.291	32,3	0,98 (0,62-1,56)	
Classe socioeconômica				0,026
A/B	629	15,7	1,00	
C	2.285	57,1	0,96 (0,73-1,22)	
D/E	1.087	27,1	1,19 (0,91-1,57)	
Plano de saúde				0,150
Sim	523	13,0	1,00	
Não	3.478	87,0	1,22 (0,93-1,61)	
Uso de serviços de saúde nos últimos 12 meses <sup>a</sup>				
Médico	3.066	76,6	1,13 (0,92-1,39)	0,247
Dentista	1.435	35,9	<sup>a,b</sup>	<sup>a,b</sup>
Hospitalização	273	6,8	1,22 (0,96-1,54)	0,099
Local de residência				0,001
Outras cidades da área metropolitana de Manaus	522	13,2	1,00	
Na cidade de Manaus	3.479	86,9	1,70 (1,23-2,37)	
Doença crônica <sup>a</sup>				
DPOC	99	2,5	2,45 (1,93-3,10)	< 0,001
Depressão	214	5,4	1,52 (1,20-1,93)	0,001
Hipertensão	787	19,7	1,39 (1,16-1,68)	< 0,001
Diabetes	245	6,2	0,78 (0,59-1,02)	0,073
Hipercolesterolemia	596	14,9	1,33 (1,12-1,65)	0,002
Estado de saúde				< 0,001
Muito bom	471	11,9	1,00	
Bom	2.175	54,3	1,34 (0,90-1,98)	
Regular	1.108	27,7	2,26 (1,51-3,38)	
Ruim	193	4,9	3,30 (2,11-5,15)	
Muito ruim	54	1,4	2,66 (1,54-4,63)	

RP: razão de prevalência. <sup>a</sup>A ausência desta variável foi usada como referência para o cálculo da RP. <sup>b</sup>Não incluída na análise ajustada (p = 0,234 na análise bivariada).

brônquica, e fatores sociais, tais como percepções diferentes de obstrução do fluxo aéreo e adesão aos medicamentos.<sup>(7)</sup> Além disso, as mulheres buscam assistência médica e relatam problemas de saúde com mais frequência que os homens.<sup>(2)</sup>

No presente estudo, a prevalência de asma foi maior nos indivíduos que residiam em Manaus do que naqueles residiam em outras cidades da área metropolitana de Manaus. Em um estudo transversal realizado no Peru em 2000-2008, a prevalência de asma foi investigada

em dois diferentes contextos e foi maior na capital Lima (área urbana) do que na cidade de Tumbes (rural; 12% e 3% respectivamente).<sup>(8)</sup>

Adultos com asma geralmente relatam outras doenças crônicas. Uma meta-análise na qual foram comparados 117.548 pacientes com asma e 443.948 indivíduos sem a doença (grupo controle) mostrou que asma, diabetes, doenças cardiovasculares, hipertensão, transtornos psiquiátricos, doenças neurológicas, câncer e doenças respiratórias além da asma compartilham diversos fatores de risco, tais como tabagismo, obesidade e falta de atividade física.<sup>(9)</sup> Como tanto a asma quanto a DPOC são doenças pulmonares, havia risco de colinearidade entre as duas em nosso estudo. No entanto, a multicolinearidade foi descartada pelo FIV. No presente estudo, a asma apresentou relação com pior estado de saúde, o que está de acordo com um estudo no qual foram observados problemas graves relacionados com sintomas, comprometimento funcional e qualidade de vida em 167 pacientes com asma.<sup>(10)</sup>

Em suma, mais de um décimo dos adultos que vivem na região metropolitana de Manaus têm asma, cuja

prevalência foi maior em mulheres, indivíduos que vivem na cidade de Manaus, indivíduos com doenças crônicas e indivíduos cujo estado de saúde é pior.

### APOIO FINANCEIRO

Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo n. 404990/2013-4 e 448093/2014-6).

### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Silva MT e Galvao TF projetaram o estudo, analisaram e interpretaram os dados e revisaram criticamente o manuscrito. Tiguman GMB analisou e interpretou os dados e redigiu o artigo. Alencar RRFR e Penha AP analisaram e interpretaram os dados e revisaram criticamente o manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão a ser publicada e concordaram em ser responsáveis por todos os aspectos do estudo, a fim de garantir que quaisquer questões relacionadas à exatidão ou integridade do estudo sejam investigadas e resolvidas adequadamente.

### REFERÊNCIAS

1. Santos FMD, Viana KP, Saturnino LT, Lazaridis E, Gazzotti MR, Stelmach R, et al. Trend of self-reported asthma prevalence in Brazil from 2003 to 2013 in adults and factors associated with prevalence. *J Bras Pneumol.* 2018;44(6):491-497. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000328>
2. Silva MT, Galvão TF. Use of health services among adults living in Manaus Metropolitan Region, Brazil: population-based survey, 2015. *Epidemiol Serv Saude.* 2017;26(4):725-734. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000400005>
3. Andrade E. Validação do questionário de triagem de asma do inquérito de saúde respiratória da Comunidade Européia (ECRHS) na cidade de Manaus-AM [thesis]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.
4. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5 Suppl 1(Suppl 1):S11-S16. <https://doi.org/10.1002/alr.21557>
5. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health.* 2012;12:204. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-204>
6. Menezes AM, Wehrmeister FC, Horta B, Szwarcwald CL, Vieira ML, Malta DC. Prevalence of asthma medical diagnosis among Brazilian adults: National Health Survey, 2013. *Rev Bras Epidemiol.* 2015;18 Suppl 2:204-213. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500060018>
7. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(3):19. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0686-1>
8. Robinson CL, Baumann LM, Gilman RH, Romero K, Combe JM, Cabrera L, et al. The Peru Urban versus Rural Asthma (PURA) Study: methods and baseline quality control data from a cross-sectional investigation into the prevalence, severity, genetics, immunology and environmental factors affecting asthma in adolescence in Peru. *BMJ Open.* 2012;2(1):e000421. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000421>
9. Su X, Ren Y, Li M, Zhao X, Kong L, Kang J. Prevalence of Comorbidities in Asthma and Nonasthma Patients: A Meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(22):e3459. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003459>
10. Peters JB, Rijssenbeek-Nouwens LH, Bron AO, Fieten KB, Weersink EJ, Bel EH, et al. Health status measurement in patients with severe asthma. *Respir Med.* 2014;108(2):278-286. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.11.012>





## Devemos abordar todos os pacientes com COVID-19 da mesma forma?

Caio Julio Cesar dos Santos Fernandes<sup>1,2,3</sup> 

### AO EDITOR,

Desde os primeiros relatos ocorridos em Wuhan, na China, ficou claro que a manifestação clínica mais grave da *coronavirus disease* (COVID-19), doença causada pelo novo coronavírus e identificada em 2019, é a insuficiência respiratória hipoxêmica.<sup>(1)</sup> Foi a alta incidência de casos de *severe acute respiratory syndrome* (SARS, síndrome respiratória aguda grave) ou de *acute respiratory distress syndrome* (ARDS, síndrome do desconforto respiratório agudo), em um curto período de tempo, em pacientes que haviam tido algum contato epidemiológico com o mesmo local (no caso, o mercado de frutos do mar de Wuhan) que suscitou a possibilidade de um quadro infeccioso altamente contagioso como agente causador da doença, o que viria a ser confirmado pouco tempo depois com a identificação do novo coronavírus denominado SARS-CoV-2.<sup>(2)</sup>

A gravidade da insuficiência respiratória causada, a alta capacidade de transmissão do vírus e o grande número de mortos decorrente do quadro respiratório de COVID-19 fizeram com que houvesse uma corrida a diferentes modalidades terapêuticas. A identificação do agente etiológico e de mecanismos fisiopatológicos da lesão causada pelo vírus no parênquima pulmonar fez com que houvesse uma divisão nas perspectivas terapêuticas: tratamentos que visam a redução da carga e replicação viral (remdesivir e uso de plasma de pacientes recuperados de COVID-19) e aqueles que visam reduzir a resposta inflamatória pulmonar ao SARS-CoV-2 (cloroquina, corticoides, tocilizumab [anti-IL-6], entre outros).<sup>(3)</sup> Todos esses tratamentos, no entanto, ainda carecem de comprovação de eficácia em ensaios clínicos controlados.

Mais recentemente, uma terceira linha de perspectiva de tratamento da COVID-19 foi aventada na literatura médica: o tratamento da patologia vascular pulmonar induzida pelo SARS-CoV-2. Alguns estudos de necropsia identificaram a presença de endotelite<sup>(4)</sup> e mesmo de trombose na microvasculatura pulmonar.<sup>(5)</sup> Elevações de dímero D correlacionaram-se com pior prognóstico nos pacientes com COVID-19,<sup>(6)</sup> demonstrando a relevância da patologia vascular no curso clínico da doença. Gattinoni et al.<sup>(7)</sup> demonstraram também que a complacência pulmonar nos casos de ARDS induzida por COVID-19 é relativamente preservada, frente à magnitude da hipoxemia encontrada. No entanto, a fração de *shunt* vascular encontrado nesses mesmos casos foi surpreendentemente elevada, diferentemente de outras causas de ARDS, sugerindo novamente a contribuição

da doença vascular na gravidade da patologia. Torna-se tentador, neste cenário, considerar o tratamento da patologia vascular da COVID-19. Um estudo retrospectivo chinês demonstrou que é possível que a heparina possua um papel nesse contexto,<sup>(8)</sup> mas, novamente, o uso dessa modalidade terapêutica ainda carece de estudos prospectivos controlados.

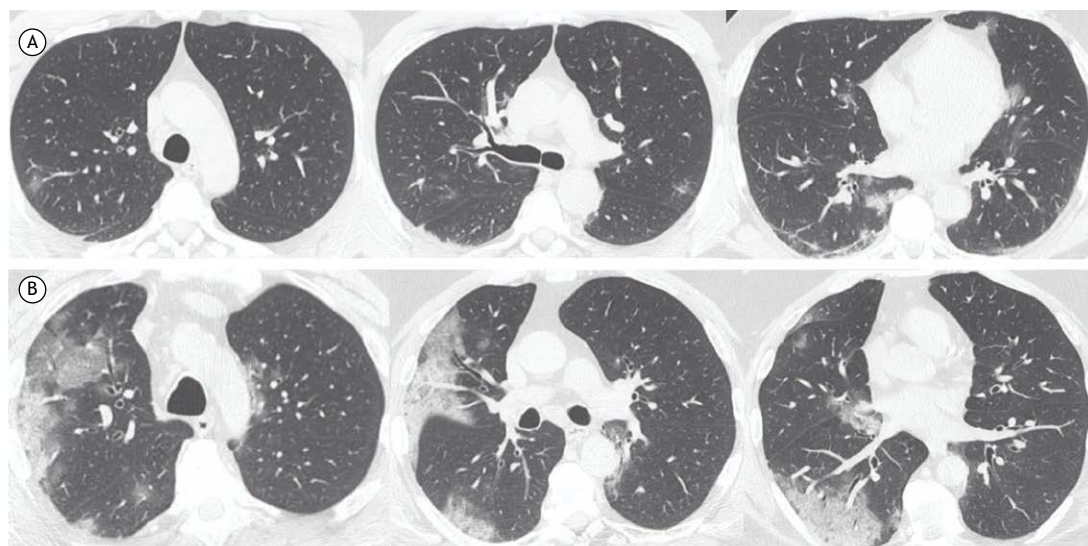
A COVID-19 chegou ao Brasil em meados de março de 2020, e a experiência clínica com essa condição demonstrou a heterogeneidade de apresentações pulmonares dessa patologia.<sup>(9,10)</sup> Considerar o tratamento da patologia vascular em pacientes com predomínio do acometimento parenquimatoso pode ser inadequado, tanto na inclusão de pacientes para ensaios clínicos aleatorizados quanto para o manejo clínico. A individualização dos pacientes para inclusão em estudos prospectivos, no suporte clínico e na terapêutica específica pode ser fundamental para atingir o resultado esperado. A Figura 1 mostra TCs de tórax de dois pacientes. O paciente A apresenta grande hipoxemia sem alteração parenquimatosa que justifique a mesma, assim como elevação acentuada do dímero D, sugerindo a presença de doença vascular concomitante como etiologia básica da hipóxia. Seria adequado associar a esse caso terapias capazes de interferir no processo inflamatório parenquimatoso, sendo que o problema básico nessa situação parece ser vascular pulmonar? Tal paciente foi manejado com internação, suporte com oxigênio e dose profilática de heparina. Por outro lado, o paciente B apresentou alteração em grande superfície do seu parênquima pulmonar, sem hipoxemia ou elevação do dímero D. Nesse caso, o manejo clínico ocorreu com o paciente em domicílio. Se não há patologia vascular evidente, vale a pena considerar a anticoagulação? Ambos os pacientes evoluíram com boa resposta clínica em torno do décimo dia da terapêutica e encontram-se hoje clinicamente bem. Esses exemplos sugerem que há variações fenotípicas da COVID-19 que podem interferir no seu manejo clínico. No entanto, essa individualização de condutas a partir do fenótipo apresentado de COVID-19 (parenquimatoso ou vascular) ainda carece de evidências na literatura.

Como múltiplas vias fisiopatológicas estão envolvidas na COVID-19, o tratamento da mesma de forma indiscriminada e sem individualização pode resultar tanto em resultados negativos de estudos clínicos quanto em desfechos clínicos individuais insatisfatórios. Identificar adequadamente o mecanismo fisiopatológico de lesão pulmonar do paciente com COVID-19 pode se provar fundamental no seu adequado manejo clínico e na interpretação dos resultados

1. Grupo de Circulação Pulmonar, Departamento de Cardiopneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

3. Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.



**Figura 1.** TCs de tórax de dois pacientes com COVID-19, ambos apresentando sintomas respiratórios há cerca de 10 dias. Em A, paciente do sexo masculino, 48 anos, sem comorbidades, com SpO<sub>2</sub> de 89% em ar ambiente e nível de dímero D de 2.600 ng/mL. Em B, paciente do sexo masculino, 62 anos, hipertenso e diabético, com SpO<sub>2</sub> de 95% em ar ambiente e nível de dímero D de 420 ng/mL.

dos ensaios clínicos atualmente em andamento. Vale a pena enfatizar, entretanto, que qualquer estratégia terapêutica para o tratamento de COVID-19, além de

suporte ventilatório, requer a comprovação de sua eficácia e segurança, que só virão dos resultados dos ensaios clínicos prospectivos em andamento.

## REFERÊNCIAS

1. 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 online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
2. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 [published online ahead of print, 2020 Apr 1]. *Nature*. 2020;10.1038/s41586-020-2196-x. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
3. Md Insiat Islam Rabby. Current Drugs with Potential for Treatment of COVID-19: A Literature Review. *J Pharm Pharm Sci*. 2020;23(1):58-64. <https://doi.org/10.18433/jpps31002>
4. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis [published online ahead of print, 2020 Apr 26]. *Clin Chim Acta*. 2020;507:167-173. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.027>
5. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, Ferraz da Silva LF, Pierre de Oliveira E, Nascimento Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *J Thromb Haemost*. 2020;10.1111/jth.14844. <https://doi.org/10.1111/jth.14844>
6. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 19]. *J Thromb Haemost*. 2020;10.1111/jth.14859. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
7. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1299-1300. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE>
8. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
9. Araujo-Filho JAB, Sawamura MVY, Costa AN, Cerri GG, Nomura CH. COVID-19 pneumonia: what is the role of imaging in diagnosis?. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20200114. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200114>
10. Chate RC, Fonseca EKUN, Passos RBD, Teles GBDS, Shoji H, Szarf G. Presentation of pulmonary infection on CT in COVID-19: initial experience in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20200121. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200121>



## Endometriose pulmonar: um caso incomum de hemoptise

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

### AO EDITOR:

Uma mulher de 29 anos foi encaminhada ao nosso hospital com histórico de tosse há cinco meses e episódios mensais de hemoptise com duração de 2-3 dias. A hemoptise foi associada a seu ciclo menstrual. Seu histórico médico era significativo, pois incluía dois abortos induzidos. O exame físico e os resultados dos exames laboratoriais foram normais. A TC de tórax realizada no período menstrual mostrou dois pequenos nódulos escavados, contendo opacidades em vidro fosco, um em cada um dos lobos inferiores (Figuras 1A e 1B). Outra TC de tórax, adquirida duas semanas depois (entre as menstruações), demonstrou que essas anormalidades haviam desaparecido, exceto por uma pequena cavidade de paredes finas no lobo inferior direito (Figuras 1C e 1D). Uma fibrobroncoscopia realizada durante a menstruação mostrou sangue fresco na entrada do brônquio do lobo inferior direito. A suspeita diagnóstica era de endometriose pulmonar. A paciente foi submetida a cirurgia toracoscópica videoassistida com ressecção de ambos os nódulos. O exame histopatológico revelou células endometriais uterinas com componentes estromais (achados típicos da endometriose). O pós-operatório transcorreu sem intercorrências. Até o momento da escrita, a paciente estava assintomática há mais de 18 meses após a cirurgia, sem tratamento farmacológico adjuvante.

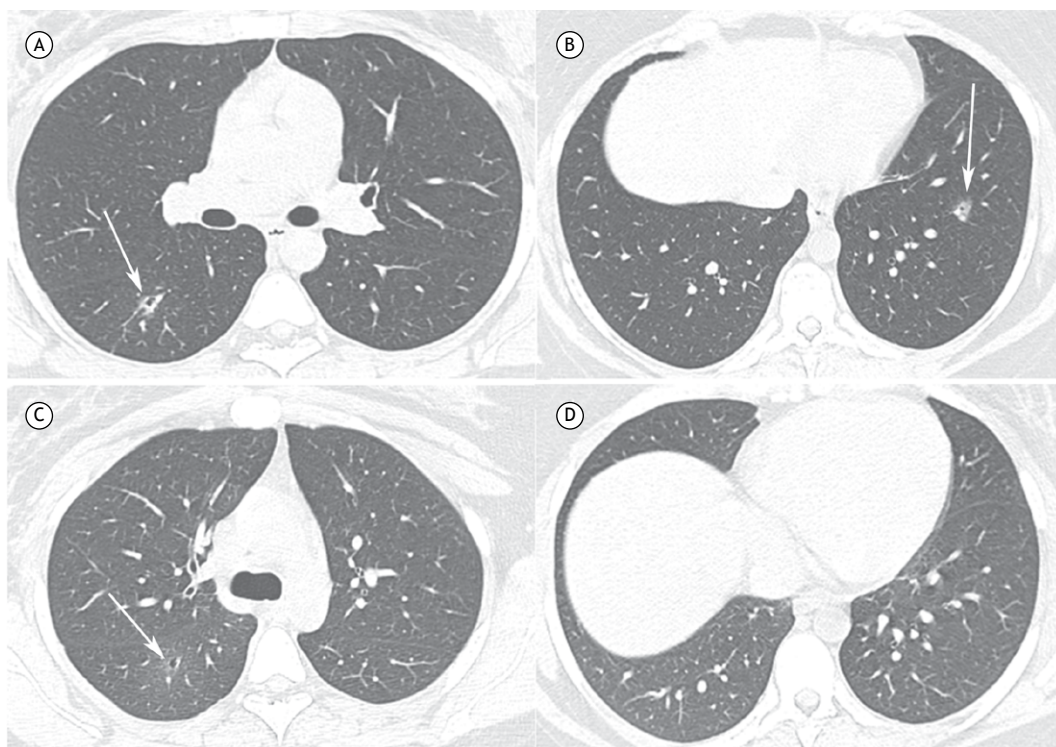
A endometriose é caracterizada pela presença de tecido endometrial em locais que não a cavidade uterina. Essa condição afeta mais frequentemente mulheres em idade reprodutiva com histórico de cirurgia pélvica, parto ou procedimentos cirúrgicos envolvendo a cavidade uterina.<sup>(1-3)</sup> A endometriose torácica, envolvendo a pleura e o parênquima pulmonar, pode ocorrer, manifestando-se como as bem reconhecidas entidades clínicas de pneumotórax catamenial, hemotórax catamenial e hemoptise catamenial, bem como nódulos na pleura ou no pulmão. Embora os achados tomográficos da endometriose torácica sejam relativamente inespecíficos, a TC continua sendo o método de imagem de primeira linha, pois pode ser usado para descartar outros diagnósticos e mapear lesões para cirurgia. O exame por TC é mais sensível durante a menstruação, pois as lesões podem variar de tamanho ou até desaparecer durante outras fases do ciclo menstrual. As imagens adquiridas pela TC também podem mostrar pneumotórax, hidrotórax ou hidropneumotórax. Pneumotórax espontâneos recorrentes ocorrem entre 24 h antes e 72 h depois do início da menstruação. O hemitórax direito está envolvido em mais de 90% de todas as formas de endometriose torácica.<sup>(4)</sup>

Estudos demonstraram que a ressonância magnética (RM) desempenha um papel importante na avaliação de pacientes com endometriose torácica, uma vez que essa é mais capaz do que a TC para caracterizar tecidos hemorrágicos e detectar nódulos endometrióticos. Além disso, a RM é bastante útil na detecção de produtos de degradação da hemoglobina no nível do diafragma ou da cavidade pleural, o que, no contexto da endometriose, é de grande valor. Nódulos endometrióticos exibem componentes sanguíneos distintos que podem aparecer como hiperintensos em imagens ponderadas em T1 e T2, em alguns casos acompanhados por derrame pleural hemorrágico, que também pode mostrar um sinal hiperintenso nas imagens ponderadas em T1. Os nódulos endometrióticos são geralmente hiperintensos quando estão localizados na superfície pleural, embora a intensidade do sinal possa diferir entre imagens ponderadas em T1 e T2.<sup>(4-6)</sup> Uma das técnicas de evolução mais rápida no campo da RM é a imagem ponderada em difusão (IPD). Em alguns casos, a difusão restrita observada na IPD pode ser útil para a detecção de pequenos endometriomas, que mostram graus variáveis de difusão restrita, dependendo da idade da lesão.<sup>(4,5)</sup> Portanto, a RM é uma opção viável para a caracterização de nódulos endometrióticos pleurais e derrame pleural hemorrágico.<sup>(4-6)</sup>

A endometriose pleural é mais comum do que a endometriose pulmonar.<sup>(1-3,7,8)</sup> Na maioria dos casos, acredita-se que a endometriose pulmonar resulte da embolização do tecido endometrial no parênquima pulmonar. A ruptura de capilares ou alvéolos dentro da lesão durante a menstruação pode resultar em hemoptise ou pneumotórax. Além disso, o sangue invade o interstício do pulmão e se espalha para a área circundante. A absorção das lesões hemorrágicas ocorre entre as menstruações.<sup>(1-3,8)</sup> O diagnóstico de endometriose pulmonar é estabelecido com base em hemoptise recorrente sincronizada com o ciclo menstrual, juntamente com focos persistentes e patologicamente confirmados de endometriose. Os sintomas se manifestam durante a menstruação e depois desaparecem.<sup>(1,2,7,8)</sup> Na TC, a endometriose pulmonar pode ser caracterizada por pequenas áreas de consolidação ou atenuação em vidro fosco, lesões nodulares ou cavidades de paredes finas, cuja aparência muda ao longo do ciclo menstrual. Pode-se presumir que esses achados representem hemorragia pulmonar. O tamanho e a gravidade das lesões durante a menstruação diferem significativamente daqueles no período entre as menstruações.<sup>(1,3,8)</sup> Os achados histopatológicos incluem células endometriais uterinas

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

2. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.



**Figura 1.** Em A e B, TC de tórax adquirida no período menstrual mostrando espessamento da parede do nódulo e presença de outro nódulo com aparência semelhante no lobo inferior esquerdo (setas). O nódulo no lobo inferior esquerdo não era evidente na imagem adquirida entre a menstruação (em D). Em C e D, TC de tórax adquirida duas semanas após a menstruação, mostrando um pequeno nódulo escavado localizado no segmento apical do lobo inferior direito (seta em C).

com características de endométrio proliferativo ou secretório.<sup>(8)</sup> Os tratamentos incluem terapia hormonal e ressecção cirúrgica. A ressecção cirúrgica é considerada o tratamento mais eficaz, embora geralmente seja considerada apenas quando a terapia hormonal falha.<sup>(1,3,7)</sup> O sucesso do tratamento da endometriose

pulmonar requer diagnóstico preciso e localização da lesão. A aquisição de TCs durante e duas semanas após a menstruação pode ajudar a confirmar o diagnóstico e facilitar a localização da endometriose pulmonar parenquimatosa.

## REFERÊNCIAS

1. Chung SY, Kim SJ, Kim TH, Ryu WG, Park SJ, Lee DY, et al. Computed tomography findings of pathologically confirmed pulmonary parenchymal endometriosis. *J Comput Assist Tomogr.* 2005;29(6):815-818. <https://doi.org/10.1097/01.rct.0000176014.37051.c7>
2. Tong SS, Yin XY, Hu SS, Cui Y, Li HT. Case report of pulmonary endometriosis and review of the literature. *J Int Med Res.* 2019;47(4):1766-1770. <https://doi.org/10.1177/0300060518800868>
3. Suwatanapongched T, Boonsarngsuk V, Amornputtisathaporn N, Leelachaikul P. Thoracic endometriosis with catamenial haemoptysis and pneumothorax: computed tomography findings and long-term follow-up after danazol treatment. *Singapore Med J.* 2015;56(7):e120-e123. <https://doi.org/10.11622/smedj.2015115>
4. de Paula MC, Escussato DL, Belém LC, Zanetti G, Souza Jr AS, Hochhegger B, et al. Focal pleural tumorlike conditions: nodules and masses beyond mesotheliomas and metastasis. *Respir Med.* 2015;109(10):1235-1243. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.06.004>
5. Marchiori E, Zanetti G, Rodrigues RS, Souza LS, Souza Jr AS, Francisco FA, et al. Pleural endometriosis: findings on magnetic resonance imaging. *J Bras Pneumol.* 2012;38(6):797-802. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000600017>
6. Pessoa FM, de Melo AS, Souza AS Jr, de Souza LS, Hochhegger B, Zanetti G, et al. Applications of Magnetic Resonance Imaging of the Thorax in Pleural Diseases: A State-of-the-Art Review. *Lung.* 2016;194(4):501-509. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9909-9>
7. Fang HY, Jan CI, Chen CK, Chen WT. Catamenial pneumothorax due to bilateral pulmonary endometriosis. *Respir Care.* 2012;57(7):1182-1185. <https://doi.org/10.4187/respcare.01256>
8. Fujimoto K, Kasai H, Suga M, Sugiura T, Terada J, Suzuki H, et al. Pulmonary Endometriosis which Probably Occurred through Hematogenous Metastasis after Artificial Abortion. *Intern Med.* 2017;56(11):1405-1408. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.8265>



## Resumo dos anais de uma reunião sobre o tratamento da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em populações-alvo no Brasil

Valeria Rolla<sup>1</sup> , Anete Trajman<sup>2,3</sup> , Masae Kawamura<sup>4</sup> , Solange Cavalcante<sup>1,5</sup> , Elizabeth Soares<sup>5</sup> , Filipe de Barros Perini<sup>6</sup> , Anna Cristina Caçada Carvalho<sup>7</sup> , Julio Croda<sup>8,9</sup> , Jose Roberto Lapa e Silva<sup>3</sup> ; LTBI Brazilian discussion group\*

### AO EDITOR:

Uma visão geral do diagnóstico e tratamento da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTb) foi produzida durante uma reunião de especialistas em tuberculose na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, em 18 de julho de 2018. Os especialistas discutiram as ferramentas para o diagnóstico da ILTB e as políticas em evolução sobre o método preferido de testagem, seja o *interferon-gamma release assay* (IGRA, teste de liberação de interferon-gama), seja o teste tuberculínico (TT), sendo esse último o método padrão para o diagnóstico de ILTB no Brasil. Diretrizes brasileiras atuais recomendam o tratamento de todos os contatos de casos de tuberculose pulmonar nos quais a ILTB seja detectada com base em um TT ou IGRA positivo, independentemente da idade, após a exclusão de tuberculose ativa.<sup>(1)</sup> Embora os IGRAs estejam disponíveis comercialmente no Brasil, eles não foram incorporados ao Sistema Único de Saúde.

Em 2015 e 2018, a Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu políticas sobre o gerenciamento de ILTB que deixaram de proibir o uso de IGRAs para o diagnóstico de ILTB em países de baixa e média renda para afirmar que os IGRAs são intercambiáveis com TTs para o diagnóstico de ILTB.<sup>(2)</sup>

As proteínas da tuberculina se sobrepõem às proteínas presentes na vacina BCG, resultando em TTs com baixa especificidade, estimada em 59% entre as pessoas vacinadas com BCG.<sup>(3)</sup> O QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus), um IGRA de quarta geração, tem um tubo adicional de células T CD8+, com melhorias na fabricação e opções flexíveis de coleta de sangue. Dados recentes mostram uma sensibilidade aprimorada do QFT-Plus na tuberculose ativa comprovada por cultura quando comparada à versão anterior, conhecida como ensaio QuantiFERON-TB Gold-in-Tube.<sup>(4)</sup> Estudos demonstraram uma correlação das respostas CD8 com tuberculose ativa e exposição recente ao patógeno.

Na reunião de especialistas em tuberculose, foram discutidos os prós e contras do uso de IGRAs. As vantagens dos ensaios QFT sobre os TTs incluem maior especificidade, o que reduz o número de pessoas erroneamente diagnosticadas com ILTB e, conseqüentemente, o número necessário para tratar. Além disso, os IGRAs não precisam de uma segunda visita do paciente ao serviço para se obter resultados. Ainda, diferentemente dos TTs, os testes QFT não induzem um efeito booster se um indivíduo for testado novamente. Adicionalmente, o resultado do QFT é objetivo e não é afetado pela vacinação prévia com BCG. Finalmente, o controle de qualidade dos resultados dos testes é mais facilmente alcançado com os ensaios QFT.<sup>(3)</sup> No entanto, a desvantagem dos IGRAs é seu preço mais alto, menor custo-efetividade no Brasil em comparação com os TTs<sup>(5)</sup> e a necessidade de uma rede de laboratórios para executar os testes no setor público.

Apesar das vantagens oferecidas pelos testes QFT, houve consenso entre os participantes de que QFT e TT são testes razoavelmente bons para a detecção de ILTB, apesar de suas limitações. Embora a especificidade do TT seja menor em populações vacinadas com BCG,<sup>(6)</sup> especialmente entre indivíduos revacinados após o primeiro ano de vida, a vacinação com BCG pode ter um impacto menor no Brasil, pois quase todas as crianças no país são vacinadas apenas uma vez, no primeiro mês de vida. Portanto, um TT positivo (ou IGRA) em um contato com um paciente com tuberculose pulmonar ou em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) deve ser considerado como alta probabilidade de ILTB e deve ser tratado como tal, quando aplicável. O valor preditivo superior dos IGRAs é controverso, e meta-análises apresentaram resultados conflitantes. Em crianças, os TTs também têm sido úteis para diagnosticar tuberculose ativa como parte de um sistema de pontuação. Acima de tudo, o benefício derivado do tratamento de ILTB em PVHA com base em um TT positivo foi demonstrado em vários estudos.<sup>(7)</sup> No entanto, existem poucos dados

1. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

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

4. Medical and Scientific Affairs, QIAGEN Inc., Hilden, Germany.

5. Secretaria Municipal da Saúde, Prefeitura do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

6. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, Ministério da Saúde, Brasília (DF) Brasil.

7. Laboratório de Inovações em Terapias, Ensino e Bioprodutos, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

8. Fundação Oswaldo Cruz Mato Grosso do Sul, Campo Grande (MS) Brasil.

9. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande (MS) Brasil.

\*LTBI Brazilian discussion group: Carolina Arana Stanis Schmalz, Flavia Marinho Sant'Anna, Mayara Bastos, Adriano Gomes, Betina Durovni, Valeria Saraceni, Elisângela Silva, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Marcelo Cordeiro dos Santos, Marcia Pinto, Marisa Santos, Fernando Augusto Dias e Sanches, and Sandra Maria do Valle Leone de Oliveira.

sobre o uso de IGRAs na predição de pacientes que se beneficiarão do tratamento para ILTB.

A OMS recomenda que o tratamento para ILTB seja oferecido a indivíduos em alguns grupos de alto risco, como crianças menores de 5 anos e PVHA, sem testagem ou independentemente do resultado do teste, a fim de se evitar oportunidades perdidas.<sup>(2)</sup> Os principais obstáculos do sistema de saúde, as barreiras políticas e os desafios para o uso mais amplo do tratamento da ILTB incluem a falta de recomendações robustas, a escassez de testes diagnósticos e medicamentos, a necessidade de um sistema de vigilância/notificação mais robusto e o financiamento insuficiente.

Na reunião, dados sobre co-infecção tuberculose/HIV foram apresentados por um representante do Ministério da Saúde do Brasil, que afirmou que a tuberculose continua sendo a principal causa de morte por um agente infeccioso entre PVHA no Brasil. Dos aproximadamente 70.000 novos casos de tuberculose notificados anualmente, aproximadamente 9,5% ocorrem em PVHA. Apesar do aumento na proporção de novos casos de tuberculose testados para infecção por HIV nos últimos anos (76,3% em 2016), uma testagem abrangente para HIV ainda é um desafio. Diretrizes brasileiras publicadas em junho de 2018<sup>(4)</sup> recomendam que todos os pacientes com HIV com uma contagem de células CD4+ < 350 células/mm<sup>3</sup> sejam tratados para ILTB, assumindo-se que a tuberculose ativa tenha sido excluída, sem a necessidade de um TT ou IGRA.

Pessoas privadas de liberdade são candidatas plausíveis à triagem de tuberculose porque são “amplificadores institucionais” da tuberculose. As evidências genotípicas dão suporte à ligação da transmissão entre casos de tuberculose nas prisões e a população em geral.<sup>(8)</sup>

A seguir, é apresentado um resumo dos principais pontos discutidos na reunião de especialistas em tuberculose no Rio de Janeiro:

1. Uma rede de contatos próximos de cada caso de tuberculose pulmonar deve ser registrada para que os contatos possam ser rastreados e tratados para ILTB.
2. Cada instituição de saúde deve usar dados locais para identificar grupos de risco como alvos e criar uma cascata de diagnóstico e tratamento de ILTB.
3. Todas as iniciativas de novas políticas e variáveis para cada etapa da cascata de diagnóstico e tratamento de ILTB devem ser monitoradas para avaliar o desempenho e o progresso do programa.
4. Os resultados dos testes, incluindo TTs e radiografias de tórax, não devem criar uma barreira ao acesso à terapia preventiva para as populações mais vulneráveis, como as PVHA e crianças com menos de 5 anos de idade.
5. A contagem de células CD4+ não deve criar uma barreira para o acesso ao tratamento de ILTB para as PVHA.
6. Os ensaios de QFT podem desempenhar um papel importante no caso de escassez contínua de TTs como uma alternativa aos TTs em alguns contextos e para populações-alvo, como as PVHA. Há uma necessidade de uma rede de laboratórios para promover a incorporação futura de ensaios QFT na rotina dos serviços públicos de saúde e uma atualização das análises de custo-efetividade, bem como análises econômicas em relação a outras populações-alvo.
7. As crianças se beneficiarão de esquemas de curta duração com rifampicina para ILTB. Um curso de quatro meses de rifampicina é mais seguro do que o tratamento apenas com isoniazida ou com qualquer outro esquema<sup>(9,10)</sup> e foi incluído como uma opção nas diretrizes nacionais brasileiras.
8. Oferecer à população privada de liberdade tratamento para ILTB no momento de sua libertação da prisão poderia ser uma abordagem prioritária de inovação para reduzir o impacto da transmissão da tuberculose na comunidade.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
2. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. PMID: 30277688
3. Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence. *Pulm Med*. 2013;2013:601737. <https://doi.org/10.1155/2013/601737>
4. Sotgiu G, Saderi L, Petruccioli E, Aliberti S, Piana A, Petrone L, et al. QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2019;79(5):444-453. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.08.018>
5. Steffen RE, Caetano R, Pinto M, Chaves D, Ferrari R, Bastos M, et al. Cost-effectiveness of QuantiFERON®-TB Gold-in-Tube versus tuberculin skin testing for contact screening and treatment of latent tuberculosis infection in Brazil. *PLoS One*. 2013;8(4):e59546. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059546>
6. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med*. 2011;8(3):e1001012. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001012>
7. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(1):CD000171. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000171.pub3>
8. 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>
9. Diallo T, Adjibimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J, et al. Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. *N Engl J Med*. 2018;379(5):454-463. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714284>
10. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(6):419-428. <https://doi.org/10.7326/M14-1019>



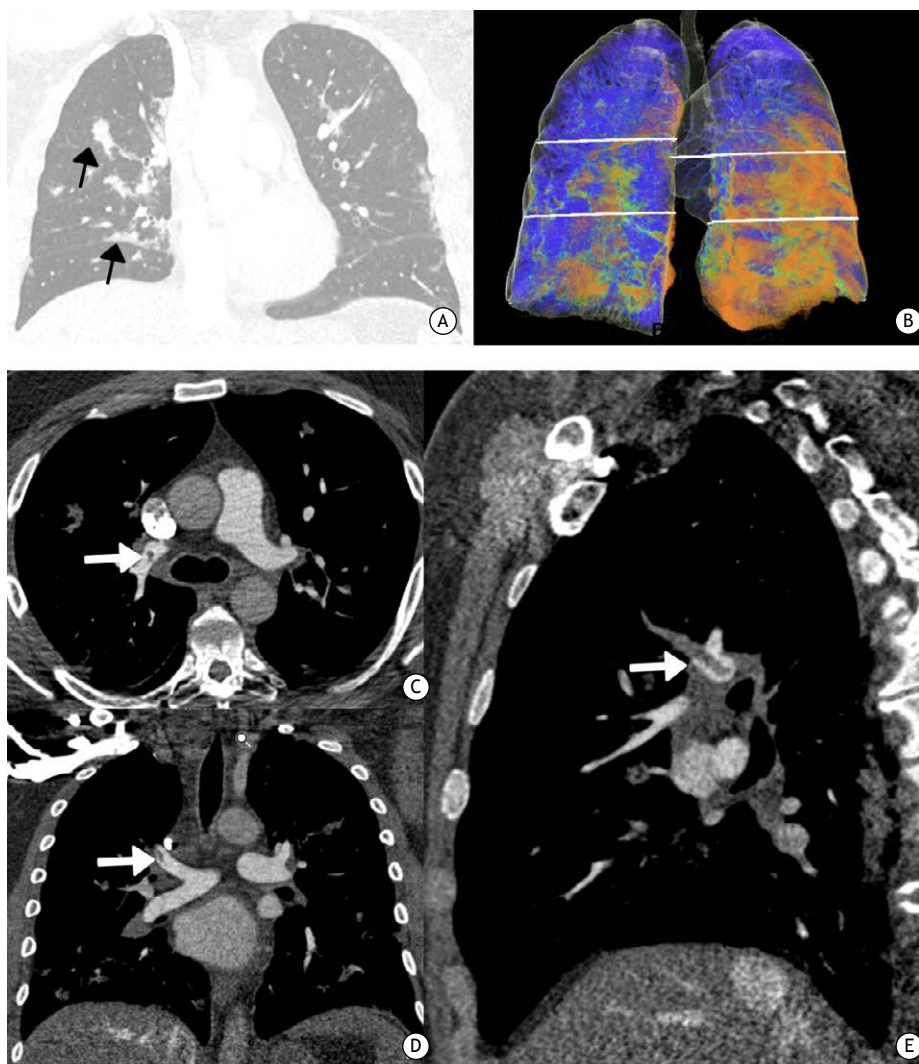
## Pneumonia por COVID-19: um fator de risco para tromboembolismo pulmonar?

Dany Jasinowodolinski<sup>1</sup>, Mariana Marins Filisbino<sup>1</sup>, Bruno Guedes Baldi<sup>2,3</sup>

Em dezembro de 2019 um novo vírus foi descoberto em Wuhan, China, caracterizado como um coronavírus, sendo o responsável pela pandemia de COVID-19. Uma pequena parcela dos afetados desenvolve síndrome respiratória aguda grave e outras complicações, dentre elas, e mais recentemente em evidência, tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo.<sup>(1)</sup> O mecanismo pelo qual a infecção viral

aumenta o risco de TEP agudo ainda não está totalmente esclarecido, porém pode estar relacionado com a lesão endotelial determinada pela ação viral.<sup>(1)</sup>

Objetiva-se com o presente relato mostrar a possível relação causal entre pneumonia por COVID-19 e TEP agudo. Paciente masculino, 40 anos, obeso, diagnosticado com COVID-19 inicialmente leve, que evoluiu com piora



**Figura 1.** TC do tórax demonstrando focos de consolidação (em A), após imagem inicial da semana anterior, que apresentava somente opacidades com atenuação em vidro fosco, compatível com a evolução habitual da pneumonia por COVID-19. Projeção posterior da reconstrução 3D (em B) demonstrando uma extensão de 34,7% de acometimento do parênquima pulmonar, com predomínio posterior. Angiotomografia computadorizada do tórax evidenciando falha de enchimento central — setas brancas em C (axial), D (coronal) e E (sagital) — no ramo lobar superior da artéria pulmonar direita, compatível com tromboembolismo pulmonar agudo.

1. Departamento de Radiologia, Hospital do Coração, São Paulo (SP), Brasil.  
2. Serviço de Pneumologia, Hospital do Coração, São Paulo (SP), Brasil.  
3. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – HC-FMUSP – São Paulo (SP), Brasil.

da dispneia sete dias após o início dos sintomas, com elevação do dímero-D de 700 para 7.000 ng/mL. A angiotomografia de tórax na admissão hospitalar evidenciou padrão típico de pneumonia viral<sup>(2)</sup> e TEP (Figura 1). Não havia hipoxemia. A ultrassonografia Doppler venosa de membros inferiores foi negativa para trombose venosa profunda, e o ecocardiograma era normal. Diante da ausência de fatores de risco maiores

para trombose venosa nesse paciente portador de pneumonia por COVID-19, reforça-se a pneumonia viral como o potencial fator desencadeante de TEP agudo.<sup>(3)</sup>

### CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

DJ: desenho do estudo, escrita e revisão final do manuscrito. MMF e BGB: escrita e revisão final do manuscrito.

---

### REFERÊNCIAS

1. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? [published online ahead of print, 2020 Mar 30]. *Eur Heart J*. 2020;ehaa254. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa254>.
2. Lei J, Li J, Li X. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020;295(1):18. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200236>.
3. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. *Radiol Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(2):e200067. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200067>.





## EDITAL DE SELEÇÃO

Brasília, 26 de junho de 2020

No período entre 01 de julho e 15 de setembro de 2020 estarão abertas as inscrições para candidatos ao cargo de Vice-Editor do Jornal Brasileiro de Pneumologia, com atuação no biênio 2021-2022. O Vice-Editor eleito assumirá a posição de Editor-Chefe em 2023.

Os interessados ao posto deverão ter experiência prévia como editor de periódicos de circulação internacional e enviar à administração da SBPT, em Brasília, suas propostas de gestão e Curriculum Vitae na plataforma Lattes. As propostas dos candidatos deverão abranger os campos administrativo, científico e orçamentário, e deverão ser apresentadas em relação ao período de dois anos como Vice-Editor e aos quatro anos previstos para o futuro mandato como Editor-Chefe.

Os candidatos deverão conhecer as normas relativas à seleção do Vice-Editor e o funcionamento do Jornal Brasileiro de Pneumologia, descritas em seu regulamento, que pode ser obtido por meio de contato com a secretaria do JBP em Brasília.

Dr. José Miguel Chatkin  
Presidente da SBPT

Dr. Bruno Guedes Baldi  
Editor-Chefe Jornal Brasileiro de Pneumologia



**O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713**, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal ([www.jornaldepneumologia.com.br](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>.

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

#### Exemplos:

#### Artigos regulares

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

#### Resumos

3. Rubin AS, 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: Tadeu Peixoto Lopes  
Secretário: Artur Gomes Neto  
Endereço: Rua Professor José Silveira Camerino, nº 1085/ Sala 501, Pinheiro, 57057-250- Maceió – AL  
CEP: (82) 30321967  
Telefone: sociedadealagoana.dt@gmail.com  
E-mail: tadeupl@hotmail.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 69020030- Manaus – AM  
CEP: (92) 2101-2586, (92) 98120-4400  
Telefone: aapctmanaus@gmail.com  
E-mail: ms-fonseca@uol.com.br

## ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA - ACAPTI

Presidente: Antônio César Cavallazzi  
Vice Presidente: Roger Pirath Rodrigues  
Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 - Saco Grande  
CEP: 88.032 - 005 - Florianópolis – SC  
Telefone: (48)32310314  
E-mail: acapti@acapti.org.br | acavallazzi@uol.com.br  
Site: www.acapti.org.br

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

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

## ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

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

## ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: José Tadeu Colares Monteiro  
Secretária: Lilian França dos Santos Monteiro Pereira  
Endereço: Passagem Bolonha, 134, Bairro Nazaré  
CEP: 66053-060 - Belém – PA  
Telefone: (91)989346998  
E-mail: spapnt@gmail.com | tadeucolares@hotmail.com

## ASSOCIAÇÃO PARANAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (APPT)

Presidente: Irinei Melek  
Secretário: Áquila Andrade Carneiro  
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10º andar Batel  
CEP: 80240-000 - Curitiba – PR  
Tel/fax: (41) 3342-8889  
E-mail: contato@pneumopr.org.br  
Site: www.pneumopr.org.br

## ASSOCIAÇÃO PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Adriana Vellozo Gonçalves  
Secretária: Danielle Cristina Silva Climaco  
Endereço: Rua João Eugênio de Lima, 235 - Boa Viagem  
CEP: 51030-360 - Recife – PE  
Tel/fax: (81)988817435 -  
E-mail: pneumopernambuco@gmail.com  
adrianaaveloz@hotmail.com

## SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

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

## SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Ricardo Coelho Reis  
Secretário: Ivan Guerra De Araújo Freitas  
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota  
CEP: 60160-230 - Fortaleza – CE  
Telefone: (85) 3092-0401/3264-9466  
E-mail: assessoria@sapt.org.br ; amc@amc.med.br  
Site: www.sapt.org.br

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Rosana Nunes de Abreu Franco  
Secretária: Larissa Voss Sadiursky  
Endereço: ABM - Rua Baependi, 162, Sala 03 - Terreo- Ondina  
CEP: 40170-070 - Salvador – BA  
Tel/fax: (71) 33326844  
E-mail: pneumoba@gmail.com | spba@outlook.com.br

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO - SPES

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

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

Presidente: Carlos Fernando Gossn Garcia  
Secretária: Karla de Moura Carlos  
Endereço: Av. Miguel Sutil, n 8000, Ed. Santa Rosa Tower, sala 1207 78040-400- Cuiabá – MT  
CEP: (65)999681445  
Telefone: cftgarcia@yahoo.com.br  
E-mail:

## 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 79020-300- Campo Grande - MS  
CEP: (67)981628382 – (67)33274110  
Telefone: especialidades@amms.com.br  
E-mail:

## 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 22221-020 - Rio de Janeiro – RJ  
CEP: (21) 3852-3677  
Tel/fax: soperterj@soperterj.com.br  
E-mail: www.soperterj.com.br  
Site:

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

Presidente: Gustavo Chatkin  
Vice Presidente: Paulo Roberto Goldenfum  
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403  
CEP: 90.610-001 - Porto Alegre – RS  
Telefone: (51) 3384-2889  
E-mail: spt.rs.secretaria@gmail.com  
Site: www.spt.rs.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: sgpt2007@gmail.com | karlacurado1@hotmail.com  
E-mail:

## 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  
Tel/fax: smpct@smpct.org.br  
E-mail: www.smpct.org.br  
Site:

## SOCIEDADE PARAIBANA DE TISIOLOGIA E PNEUMOLOGIA

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

## SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

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

## SOCIEDADE 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  
E-mail:

## SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Edson Franco Filho  
Secretário: Almir Alves de Oliveira Sobrinho  
Endereço: Av. Gonçalves Prado Rollemberg, 211, Sala 206-Centro Médico - Bairro São José 49050-370- Aracaju - SE  
CEP: (79) 999814482  
Telefone: edac@uol.com.br  
E-mail:



# Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia

SBPT Virtual 10 a 12 | Outubro | 2020



40° Congresso Brasileiro de  
**Pneumologia e Tisiologia**

16° Congresso Brasileiro de  
**Endoscopia Respiratória**

11° Congresso Luso-Brasileiro de  
**Pneumologia**

12 a 16 de outubro de 2022  
Centro de Convenções Royal Hall  
**CAMPINAS / SP**



# Jornal Brasileiro de Pneumologia

## Novo Fator de Impacto



[www.jornaldepneumologia.com.br](http://www.jornaldepneumologia.com.br)

