

ANDRÉA DA SILVA MUNHOZ

**Aspectos clínicos, laboratoriais e de custos da
população de crianças e adolescentes em
oxigenoterapia domiciliar acompanhados pelo
Instituto da Criança HC-FMUSP**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção de título de Mestre em Ciências

Programa de: Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Joaquim Carlos Rodrigues

**SÃO PAULO
2010**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Munhoz, Andréa da Silva

Aspectos clínicos, laboratoriais e de custos da população de crianças e adolescentes em oxigenoterapia domiciliar acompanhados pelo Instituto da Criança HC-FMUSP / Andréa da Silva Munhoz. -- São Paulo, 2010.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.

Orientador: Joaquim Carlos Rodrigues.

Descritores: 1.Oxigenoterapia 2.Custos de cuidados de saúde 3.Criança
4.Adolescente 5.Lactente

USP/FM/DBD-254/10

“Então, formou o Senhor Deus ao homem do pó da terra e lhe soprou nas narinas o fôlego de vida, e o homem passou a ser alma vivente.”

Gênesis 2:7

DEDICATÓRIA

Às crianças, nossos maiores mestres.

Aos meus pais Reinaldo e Maria Alice, por todo apoio na minha trajetória profissional.

Aos meus irmãos Fábio e Márcio, pelo companheirismo.

Aos meus sobrinhos Davi e Sofia, fontes de eterna alegria.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Joaquim Carlos Rodrigues por todo apoio, incentivo para a concretização desse estudo, e pela generosidade e paciência com que me orientou.

À Dra. Fabíola Villac Adde e à Dra. Cleyde Miriam A. Nakaie pelo apoio e contribuição na realização dessa pesquisa.

Ao Dr. Ulysses Doria Filho pela gentileza em realizar de forma tão atenciosa a análise estatística.

Ao Dr. André Alexandre Osmo, pela contribuição relativa à parte de custos.

À Maria Inês Lopes e à Vanessa de Araújo Lopes, técnicas do Laboratório de Provas de Função Pulmonar do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, pela colaboração na localização de exames laboratoriais.

À Gabriela Fernanda Sotero Leandro, oficial administrativa do Arquivo Médico do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, pela eficiência na busca de prontuários.

À Mariza Kazue U. Yoshikawa, bibliotecária do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, pelo auxílio na obtenção de periódicos.

Aos meus primos Gustavo e Guilherme Giacchetto Silva pela colaboração na digitação dessa dissertação.

À toda equipe da Pneumologia Pediátrica pelo carinho com que me receberam.

A todos meus amigos pela paciência e incentivo durante toda essa fase.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de quadros	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Diferenças entre a ODP em Adultos e Crianças	3
1.2 Fisiopatologia	5
1.3 Hipertensão Pulmonar Secundária a Pneumopatia.....	7
1.4 Importância da ODP	8
1.5 Critérios de Indicação.....	10
1.6 Tipos de ODP	12
1.7 Avaliação e Acompanhamento.....	14
1.8 Sistemas Provedores de O ₂	15
1.9 Dispositivos de administração de O ₂	18
1.10 Custos	21
2 OBJETIVOS.....	23
3 MÉTODOS	25
3.1 Análise Estatística	27
3.2 Análise de Custos.....	29
4 RESULTADOS	31
5 DISCUSSÃO.....	43
6 CONCLUSÕES.....	57
7 ANEXO.....	59
8 REFERÊNCIAS	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2,3 DPG	- 2,3 difosfoglicerase
ATP	- Adenosina trifosfato
CO	- Monóxido de carbono
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
FiO ₂	- Fração inspirada de oxigênio
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	- Vírus da imunodeficiência humana
HP	- Hipertensão pulmonar
HPS	- Hipertensão pulmonar secundária
L/min	- Litros por minuto
Na ⁺ / K ⁺	- Sódio e potássio
O ₂	- Oxigênio
ODP	- Oxigenoterapia domiciliar prolongada
POD/NADI	- Programa de Oxigenoterapia Domiciliar do Núcleo de Assistência Domiciliar Interdisciplinar
SatO ₂	- Saturação de oxigênio da oxihemoglobina

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais indicações da ODP em crianças	3
Quadro 2 - Tipos de Hipóxia.....	5
Quadro 3 - Critérios para indicação de ODP em lactentes e crianças.....	11
Quadro 4 - Critérios para indicação de ODP em adultos.....	12
Quadro 5 - Classificação da ODP segundo a Thoracic Society of Australia and New Zealand	12
Quadro 6 - Classificação da ODP segundo a British Thoracic Society.....	13
Quadro 7 - Características dos sistemas provedores de oxigênio.....	16
Quadro 8 - Dispositivos de administração do oxigênio	19
Quadro 9 - Custo relativo ao uso do cilindro e concentrador de O ₂ (de julho de 2007 a junho de 2008)	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - (A) Cilindros de O ₂ , (B) Concentrador de O ₂ e (C) Oxigênio líquido	15
Figura 2 - (A) Concentrador portátil e (B) Compressor domiciliar de O ₂ e concentrador	17
Figura 3 - (A) Cateter nasal e (B) Cânula nasal simples	18
Figura 4 - (A) Cânula nasal simples e (B) Máscara simples.....	18
Figura 5 - (A) Máscara de Venturi e (B) Cateter transtraqueal.....	18
Figura 6 - (A) Máscara com reservatório e (B) Máscara para traqueostomia	19
Figura 7 - Dispositivo inalatório (Oxyarm [®])	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo o local de procedência	32
Tabela 2 - Distribuição de idade de início da ODP dos 165 pacientes	33
Tabela 3 - Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo o diagnóstico da doença de base	34
Tabela 4 - Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo o período de uso diário	34
Tabela 5 - Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo a intensidade do fluxo	35
Tabela 6 - Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo o dispositivo usado para administração do O ₂	35
Tabela 7 - Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo o sistema usado como provedor de O ₂	35
Tabela 8 - Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo resultados obtidos na prova de função pulmonar	37
Tabela 9 - Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo sua classificação em normais, anêmicos e policitêmicos, através de seus níveis de hemoglobina	38
Tabela 10 - Distribuição dos 134 pacientes em ODP submetidos ao exame ecocardiográfico segundo a presença ou ausência de hipertensão pulmonar	38
Tabela 11 - Distribuição dos pacientes em ODP com e sem hipertensão pulmonar segundo o período de uso diário de oxigênio	39
Tabela 12 - Distribuição dos pacientes em ODP com e sem hipertensão segundo a intensidade do fluxo de oxigênio	39

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo sexo	32
Gráfico 2 -	Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo sexo	33
Gráfico 3 -	Tempo de uso do O ₂ dos 165 pacientes em ODP	36
Gráfico 4 -	Tempo de sobrevivência dos 165 pacientes em ODP	37
Gráfico 5 -	Tempo de uso de O ₂ dos grupos de pacientes em ODP, com e sem hipertensão pulmonar.....	40
Gráfico 6 -	Tempo de sobrevivência dos grupos de pacientes com e sem hipertensão pulmonar em ODP	41

RESUMO

Munhoz AS. *Aspectos clínicos, laboratoriais e de custos da população de crianças e adolescentes em oxigenoterapia domiciliar acompanhados pelo Instituto da Criança HC-FMUSP* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

A oxigenoterapia domiciliar é uma terapêutica de extrema importância na faixa etária pediátrica que visa garantir o desenvolvimento pômbero-estatural e cognitivo de crianças hipoxêmicas, bem como prevenir e atenuar o desenvolvimento da hipertensão pulmonar secundária (HPS). **OBJETIVO:** Descrever a população de crianças e adolescentes em oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP), quanto às suas características demográficas, clínicas, laboratoriais, relativas ao uso do oxigênio (O₂) e tempo de sobrevida após início da ODP. Comparar os grupos de pacientes com e sem HPS, em relação às características supracitadas e analisar comparativamente os custos em relação ao uso do concentrador versus cilindro de O₂. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo de uma coorte de 165 pacientes, cujos dados relativos a um período 2002-2009 foram coletados de prontuários e de questionários aplicados aos pacientes e/ou acompanhantes. Os dados sobre custos foram cedidos pelo Núcleo de Assistência Domiciliar Interdisciplinar do HC-FMUSP. A variável contínua (idade de início do uso de O₂) foi descrita através de sua mediana, valores máximo e mínimo. As demais variáveis (nominais), foram descritas através de suas frequências. As análises do tempo de uso do O₂ e sobrevida foram feitas através da curva de Kaplan-Meier. Na comparação dos subgrupos com e sem HPS, as frequências (período de uso do O₂ e intensidade do fluxo) foram comparadas através do teste do Qui-quadrado; e as curvas de Kaplan-Meier, por meio do teste Logrank. Nas análises, foi usado o software estatístico SPSS 13.0 e adotado um nível de significância de 5%. O custo médio mensal do programa foi calculado a partir das médias mensais de pacientes, segundo o tipo de sistema utilizado (concentrador ou cilindro) no período de um ano. **RESULTADOS:** A maioria dos pacientes (68%) residia no Município de São Paulo; 53% eram do sexo masculino e a idade de início da ODP variou de 0,1 a 21, 5 anos (mediana: 3,6 anos), sendo que cerca de um terço da casuística iniciou o uso do O₂ no primeiro ano de vida. Os principais diagnósticos da doença crônica de base foram: fibrose cística (22%), displasia broncopulmonar (19%), bronquiolite obliterante (15%) e neuropatias crônicas (12%). A ODP foi contínua em 65% dos pacientes, sendo que 87% utilizavam fluxos inferiores a 2 L/min. O dispositivo para administração de O₂ mais utilizado foi a cânula nasal (87%), e o sistema

provedor foi o concentrador de O₂ (58%). A mediana do tempo de uso do O₂ foi de 7 anos. A mediana do tempo de sobrevida dos 165 pacientes após início da ODP foi de 13,4 anos. Dos 33 pacientes submetidos aos testes de função pulmonar, 70% apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo grave. O hemograma foi realizado em 150 pacientes. Destes, 37% eram anêmicos e 17%, policitêmicos; os demais apresentaram valores hematimétricos normais. O ecocardiograma foi realizado em 134 pacientes; destes, 51% apresentaram hipertensão pulmonar secundária (HPS). Foi encontrada associação estatisticamente significativa entre presença de hipertensão pulmonar e necessidade de maiores fluxos de oxigênio ($p = 0,011$) bem como presença de hipertensão pulmonar e tempo de uso do O₂ mais prolongado ($p = 0,0001$). O tempo de sobrevida dos grupos com e sem HPS após início da ODP não apresentou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,3445$). No tocante aos custos relativos ao tipo de sistema provedor de O₂ utilizado, o custo médio mensal do programa utilizando concentradores foi de R\$ 4.176,80 e utilizando cilindros foi de R\$ 9.396,00. **CONCLUSÕES:** Nesta casuística a ODP foi empregada em distintas doenças crônicas, com maior frequência de pacientes na faixa etária de lactentes e período pré-escolar. As doenças predominantes foram: fibrose cística, displasia broncopulmonar e bronquiolite obliterante. O tempo de ODP para os pacientes com estas patologias foi relativamente prolongado. A HPS foi frequente nos pacientes em ODP, e a sua presença, comparativamente aos pacientes sem HPS, ocasiona a necessidade de maiores períodos de tratamento e incremento de fluxos de oxigênio, sem interferência na sobrevida. Possivelmente o uso de concentradores de O₂, ao invés de cilindros, em programas de ODP para pacientes pediátricos, reduza os custos de maneira significativa.

Descritores: Oxigenoterapia. Custos de cuidados de saúde. Criança. Adolescente. Lactente.

SUMMARY

Munhoz AS. *Clinical, laboratory and costs aspects of the children and adolescents population in home oxygen therapy followed by Instituto da Criança HC-FMUSP* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

The home oxygen therapy is extremely important in the pediatric age group that aims to ensure the weight, height and cognitive development of hypoxemic children, as well as prevent and mitigate the development of secondary pulmonary hypertension (SPH). **OBJECTIVE:** This study aimed to describe the population of children and adolescents in prolonged home oxygen therapy (LTOT) as their demographic characteristics, clinical, laboratory, concerning the use of O₂, and survival time after onset of ODP. Compare patient groups with and without SPH in relation to the characteristics mentioned above and analyze comparatively the costs in relation to the use of concentrator versus O₂ cylinder. Cost data were provided by the Interdisciplinary Center for Home Care. **METHODS:** This is a retrospective descriptive study of a cohort of 165 patients, whose data covering a period from 2002 to 2009 were collected from medical records and questionnaires applied to patients or caregivers. The continuous variable (age of onset of O₂) was described by its median, maximum and minimum values. The other variables (nominal), were described by their frequencies. Analyses of time use of O₂ and survival were evaluated by the Kaplan-Meier method. In comparing the groups with and without SPH, the frequency (period of use of O₂ and intensity of flow) were compared using the Chi-square and Kaplan-Meier, using log rank test. In the analysis, we used the statistical software SPSS 13.0 and adopted a significance level of 5%. The average monthly cost of the program was calculated from the monthly average of patients, according to the type of system (concentrator or cylinder) during one year. **RESULTS:** Most patients (68%) resided in Sao Paulo city, 53% were male. The age of onset of LTOT ranged from 0.1 to 21,5 years (median 3.6 years), and about a third of the series initiated the use of O₂ in the first year of life. The main diagnoses of chronic illness were: cystic fibrosis (22%), bronchopulmonary dysplasia (19%), bronchiolitis obliterans (15%) and chronic neuropathies (12%). The ODP was continuous in 65% of patients, 87% used flows of less than 2 L/min. The device for administration of O₂ consisted of a nasal cannula (87%), and the system provider was the O₂ concentrator (58%). The median duration of use of O₂ was 7 years. The median survival time of 165 patients after initiation of LTOT was 13.4 years. Of the 33 patients tested for lung function, 70% had severe

obstructive respiratory disorder. Blood counts were performed in 150 patients. Of these, 37% were anemic, 17% polycythemic, and the others showed normal hematological values. Echocardiography was performed in 134 patients, of which 51% had SPH. Statistically significant association was found between the presence of pulmonary hypertension and need for greater flows of oxygen ($p = 0.011$) and presence of pulmonary hypertension and longer duration of O₂ use ($p = 0.0001$). The survival time of patients with and without HPS after initiating LTOT was not statistically significant ($p = 0.3445$). Concerning the costs for the type of O₂ system provider used, the average monthly cost of the program using concentrators was R\$ 4,176.80 and using cylinder was R\$ 9,396.00. **CONCLUSIONS:** In this sample LTOT has been employed in various chronic diseases with a greater frequency of patients in the age range of infants and preschool period. The predominant diseases were: cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and bronchiolitis obliterans. The period of LTOT for patients with these diseases was relatively prolonged. The SPH was common in patients on LTOT, and their presence compared to patients without SPH, causes the need for greater periods of treatment and increase the flow of oxygen, without interference on survival. Possibly the use of O₂ concentrators, instead of cylinders in LTOT programs for pediatric patients, may reduce costs significantly.

Descriptors: Oxygen inhalation therapy. Child. Adolescent. Infant. Health care costs.

1 INTRODUÇÃO

O número de pacientes que necessitam de oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP) vem aumentando a cada ano¹.

A ODP para pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que apresentam hipoxemia grave, tem sido considerada a melhor opção terapêutica em relação aos custos e eficácia, se comparada a outros tratamentos clínicos e cirúrgicos².

Para esse grupo de pacientes, a ODP melhora a qualidade de vida, funções neuropsiquiátricas e prolonga a sobrevida^{3,4}.

Na faixa etária pediátrica, essa modalidade terapêutica vem sendo utilizada com maior frequência em diversas doenças pulmonares crônicas, com o intuito de reduzir a morbidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes⁵⁻⁸. Esta prática permite otimizar a ocupação dos leitos, reduzir o período e o número de internações e, conseqüentemente, os custos hospitalares⁷⁻¹¹.

A redução do tempo de hospitalização minimiza o risco de infecção hospitalar e proporciona também uma maior interação do paciente com a família^{10,12}.

São diversas as doenças em que se indica a ODP para crianças e adolescentes. As principais doenças em crianças estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1 - Principais indicações da ODP em crianças^{6,7,9}

Principais indicações
- Displasia Broncopulmonar
- Bronquiolite Obliterante
- Fibrose Cística
- Doença Pulmonar Intersticial
- Hipertensão Pulmonar Secundária à Doença Pulmonar
- Cardiopatia Congênita com Hipertensão Pulmonar
- Bronquiectasias de etiologias diversas
- Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono
- Doenças Neuromusculares
- Deformidades da Parede Torácica

1.1 Diferenças entre a ODP em Adultos e Crianças

A começar pela avaliação dos pacientes quanto à indicação da ODP, no caso dos adultos, esta é prescrita na assistência médica primária, secundária e terciária, diferentemente das crianças e adolescentes, para os quais a indicação é feita por especialistas atuantes em centros de referência terciária¹³.

Na faixa etária pediátrica, o foco da ODP é garantir o crescimento pondo-estatural e desenvolvimento neurológico adequados¹³. Em adultos, tem-se como meta evitar internações frequentes, aumentar a tolerância aos exercícios, melhorar os sintomas neuropsiquiátricos e prolongar o tempo de sobrevida¹⁴.

Em crianças, opta-se por realizar somente a oximetria de pulso por sua segurança e acurácia, e evita-se a gasometria arterial por ser um exame invasivo e doloroso, o que causa distorções nos resultados, devido à agitação e choro durante a coleta, na grande maioria dos casos¹³. Ressalta-

se ainda que vários estudos na literatura mostram uma alta correlação entre a saturação de O₂ da oxihemoglobina (SatO₂) comparativamente com a pressão arterial de O₂ pela gasometria arterial, quando realizados de forma correta¹⁴⁻¹⁸.

Na faixa etária pediátrica, são necessários fluxômetros que permitam baixos fluxos de O₂ (inferiores a 0,5 L/min), principalmente em se tratando de lactentes jovens^{12,13}.

Todas as crianças necessitam de um cuidador e quase todas requerem equipamentos portáteis de O₂, devendo-se ainda considerar a provisão de O₂ nas escolas ou creches^{12,13}.

Muitas crianças, principalmente pré-escolares, usam O₂ menos de 15 horas diárias, o que é incomum na população adulta, cujos pacientes usam o O₂ de forma contínua, mesmo porque, em revisão sistemática publicada recentemente, concluiu-se que a ODP noturna não prolonga a sobrevida de adultos portadores DPOC com dessaturações durante o sono^{12,13,19}.

Em relação ao prognóstico na infância, excetuando-se a fibrose cística e a doença neuromuscular, a tendência, na grande maioria dos casos, é a melhora clínica e suspensão da ODP. Contrariamente, em adultos, quando há indicação de ODP, a tendência é a deteriorização do quadro clínico e, geralmente, não há perspectivas de suspensão do O₂^{12,13}.

1.2 Fisiopatologia

O oxigênio é transportado dissolvido no plasma e em combinação química com a hemoglobina. Por difusão, passa através da membrana respiratória dos alvéolos para o sangue dos capilares pulmonares e, continuando pelos capilares sistêmicos, chega finalmente às células. A eficiência das trocas gasosas depende de vários fatores: área de superfície de troca, gradiente de pressão parcial, fluxo sanguíneo e fluxo de ar. Sendo assim, podem ser diversas as origens das hipóxias teciduais (Quadro 2)²⁰.

Quadro 2 - Tipos de Hipóxia²⁰

Hipóxia	Fisiopatologia	Exemplos
Hipoxêmica	Diminuição da concentração de O ₂ no sangue arterial	Hipoventilação, alteração da difusão, "shunts", alteração da relação ventilação/perfusão
Anêmica	Diminuição da concentração de hemoglobina ou de sua capacidade de transporte do O ₂	Anemias, hemorragias, hemólise, envenenamento por CO
Por aumento da afinidade da hemoglobina pelo O₂	Liberação do O ₂ para os tecidos dificultada	Deficiência de 2,3 DPG
Circulatória	Irrigação arterial insuficiente	Cardiopatias de baixo fluxo, hipotensão, doença vascular
De demanda	Consumo de O ₂ excedendo a demanda	Estados hipermetabólicos, exaustão por exercícios
Celular	Metabolização intracelular do O ₂ prejudicada	Envenenamento por cianeto

A hipoxia é uma importante causa de dano e morte celular. A diminuição da tensão de oxigênio (O_2) intracelular leva a uma diminuição da fosforilação oxidativa mitocondrial com consequente diminuição da formação de ATP. Na tentativa de aumentar a produção deste, inicia-se a glicólise anaeróbica, responsável pela queda do pH intracelular e alteração da bomba de Na^+ / K^+ , culminando com edema celular. Persistindo a hipoxia, iniciam-se danos irreversíveis como intensa vacualização mitocondrial, lesões na membrana plasmática e edema lisossomal, com posterior ruptura e autólise celular²¹.

A policitemia secundária à hipoxemia crônica aumenta a viscosidade sanguínea que, por sua vez, ocasiona um aumento da volemia e da resistência vascular pulmonar, resultando na elevação da pressão da artéria pulmonar²².

A hipoxia, além de causar broncoconstrição, também causa vasoconstrição pulmonar, resultando no aumento da pressão da artéria pulmonar e da tensão da parede dos vasos pulmonares^{18,23}. Esses fatores mecânicos deflagram a liberação de mediadores químicos em cascata, que causarão alterações celulares, iniciando, assim, o processo de remodelamento vascular²³.

1.3 Hipertensão Pulmonar Secundária a Pneumopatia

A hipertensão pulmonar (HP) é responsável por aumentar tanto a morbidade quanto a mortalidade e é considerada o principal fator de complicação da doença de base^{23,24}. Por outro lado, exacerbações da pneumopatia agravam a HP, ou seja, a HP evolui paralelamente a doença de base²³⁻²⁷.

A real incidência da HP arterial é desconhecida. A HP secundária (HPS) é mais comum que a primária (idiopática) e, geralmente, é subdiagnosticada, o que contribui para uma piora do prognóstico por retardar o início do tratamento^{25,28}.

A hipoxemia crônica e a doença pulmonar parenquimatosa estão dentre as principais causas da HPS²⁵.

Em pacientes pneumopatas, a HP está mais relacionada com a hipoxemia do que com o fator mecânico secundário à obstrução de vias aéreas²³. No entanto, não se conhece a duração precisa e grau de hipoxemia necessários para causar HP, mas sabe-se que a hipoxia alveolar crônica é o principal fator implicado no remodelamento vascular desses pacientes e que dessaturações intermitentes também causam HP^{13,23}.

A maioria dos pacientes com HP secundária à pneumopatia apresenta HP de leve a moderada e o remodelamento vascular pulmonar é mais evidente em pacientes com HP grave²³.

As alterações da vasculatura pulmonar iniciam-se nas artérias periféricas não musculares com a proliferação e diferenciação de células precursoras em células musculares lisas (neomuscularização de pequenos vasos)²³. A seguir, ocorre hipertrofia da camada média das artérias

musculares e alterações da camada íntima²⁹. Após isso, há uma progressiva redução da densidade arterial devido à perda de arteríolas e impedimento da formação de outras, com posterior dilatação arterial, lesões plexogênicas e necrose fibrinóide, culminando com obstrução luminal. Nos estágios mais avançados, essas alterações são irreversíveis^{23,24,29}.

De forma geral, a fisiopatologia da HP e as alterações histopatológicas dos vasos pulmonares na faixa etária pediátrica são semelhantes às encontradas nos adultos; porém, em crianças, há maior hipertrofia da camada média e menor grau de fibrose da íntima^{25,26}.

Na população pediátrica, comparativamente aos adultos, os vasos pulmonares são mais reativos, apresentando uma resposta mais acentuada do leito vascular aos exercícios e à hipoventilação¹². Sendo assim, há uma maior facilidade, principalmente em lactentes, de haver crises de exacerbação da HP. Por outro lado, as crianças apresentam uma melhor resposta terapêutica, o que confere a essas um melhor prognóstico^{12,25,28}.

1.4 Importância da ODP

A oxigenoterapia domiciliar prolongada, quando indicada para crianças e adolescentes, tem sua importância fundamentada no fato de proporcionar adequado desenvolvimento cognitivo e pômdero-estatural; e prevenir a morte súbita em lactentes e, sobretudo, o desenvolvimento da HP^{12,13}.

Vários estudos demonstram estabilização, diminuição e, em alguns casos, até regressão da HP em pacientes em oxigenoterapia prolongada, em virtude da elevada potência vasodilatadora do oxigênio^{18,20,23,26,30}. Soma-

se a isto evidências de que a ODP não só diminui a HP como também reduz a sobrecarga do ventrículo direito^{18,26}.

Nos casos em que se indica suplementação do oxigênio, ocorre diminuição da frequência cardíaca e respiratória no sentido de sua normalização, poupando o sistema cárdio-respiratório^{9,18,20,30}.

Um estudo francês em pacientes adultos hipoxêmicos graves portadores de DPOC, demonstrou um rápido decréscimo dos níveis de pressão da artéria pulmonar e reversão de algumas alterações da vasculatura pulmonar quando submetidos à ODP³¹.

Estudos de cateterismo em lactentes e crianças com pneumopatia crônica demonstraram relação inversa tanto entre os níveis de oxigenação e a pressão da artéria pulmonar quanto entre os níveis de oxigenação e a resistência vascular pulmonar, sendo que SatO₂ entre 88 e 90% causam HP, e superiores a 95% se correlacionam com os mais baixos níveis de pressão da artéria pulmonar^{13,18}.

Os pacientes com doença pulmonar crônica apresentam um aumento do metabolismo, o que acarreta uma demanda de O₂ maior que a oferta, ou seja, soma-se à hipoxia hipoxêmica pré-existente uma hipoxia de demanda¹³. Desta forma, adequando-se a oxigenação, há uma melhora tanto do estado nutricional como comportamental dessas crianças e se previne danos secundários da hipoxemia crônica como broncoconstrição e HP^{13,18,32}.

Sabe-se que SatO₂ inferiores a 92% podem ocasionar déficit do crescimento; e, abaixo de 85%, danos cognitivos e comportamentais¹³. A qualidade do sono diminui e o risco de morte súbita aumenta com SatO₂

abaixo de 90%, inversamente ao que ocorre com SatO₂ acima de 93%¹³. Níveis de SatO₂ acima de 90% diminuem os episódios de apnéia central e de elevações da pressão da artéria pulmonar, sendo que SatO₂ entre 90 a 95% diminuem a incidência de morte súbita em crianças e lactentes¹⁸.

A correta manutenção dos níveis de SatO₂ é essencial para preservar desenvolvimento pômbero-estatural e neurocognitivo das crianças e adolescentes, pois o sistema nervoso central depende de oxigenação contínua e em níveis ideais para que não haja interferência na liberação do hormônio de crescimento entre outras funções^{9,12,33,34}.

Sendo assim, a ODP promove o desenvolvimento pômbero-estatural das crianças portadoras de pneumopatia crônica, pois evita dessaturações intermitentes e possibilita a recuperação e desenvolvimento pulmonar, aumentando também a tolerância aos exercícios^{18,26,32}.

1.5 Critérios de Indicação

De forma geral, para crianças e lactentes, a indicação da ODP obedece aos mesmos critérios usados em pacientes com displasia broncopulmonar: níveis de SatO₂ tanto em repouso quanto durante o sono, abaixo de 93%^{12,13,35}.

Na doença falciforme, a ODP é prescrita para pacientes que apresentam dessaturações noturnas, na tentativa de se diminuir os episódios de crises álgicas, mantendo-se SatO₂ durante o sono acima de 93%; e acima de 95%, na prevenção de acidentes vasculares cerebrais¹³.

Em se tratando de pacientes fibrocísticos, deve-se manter níveis de SatO₂ acima de 90% com intuito de se obter melhora da sintomatologia e do

desempenho escolar. Nesses casos, é importante levar em conta o aspecto psicológico, pois, para o paciente, o fato de iniciar a ODP pode significar uma intensa piora de sua condição clínica, abalando-o psicologicamente. Ao iniciar a ODP nesse grupo de pacientes deve-se monitorar os níveis de dióxido de carbono¹³.

Na impossibilidade de se realizar oximetria durante o sono e durante os exercícios nos pacientes com indicação de ODP, deve-se aumentar o fluxo em 1L/min nesses períodos, pois, durante os exercícios, a demanda metabólica aumenta e, durante o sono, há certo grau de hipoventilação³⁶.

No Quadro 3, estão sintetizados os critérios para indicação da ODP em lactentes e crianças:

Quadro 3 - Critérios para indicação de ODP em lactentes e crianças^{12,13}

Critérios para indicações ODP
- Lactentes e crianças em geral: $\text{SatO}_2 < 93\%$
- Portadores de fibrose cística: $\text{SatO}_2 < 90\%$
- Portadores de doença falciforme: $\text{SatO}_2 < 94\%$ (sono) na prevenção de crises álgicas
- Portadores de doença falciforme: $\text{SatO}_2 \leq 95\%$ (sono) na prevenção de acidente vascular cerebral

Em adolescentes, os critérios para indicação de ODP são os mesmos usados para adultos descritos no Quadro 4.

Quadro 4 - Critérios para indicação de ODP em adultos³⁰

Oxigenoterapia	Pressão arterial de O ₂ (mmHg) SatO ₂ (%)	Condições
Contínua	≤ 55 mmHg ou ≤ 88%	Em repouso
	Entre 56 e 59 mmHg ou = 89%	Edema por insuficiência cardíaca e/ou evidência de cor pulmonale e/ou hematócrito ≥ 56%
Durante os exercícios	≤ 55 mmHg ou ≤ 88%	Documentada por registro
Noturna	≤ 55 mmHg ou ≤ 88%	Documentada por registro
	Queda ≥ 5%	Sinais e sintomas de hipoxemia ^{##}

^{##} embotamento do processo cognitivo, fadiga ou insônia

1.6 Tipos de ODP

A ODP pode ser indicada de forma contínua, quando é necessário, no mínimo, 15 horas por dia de oxigênio; ou intermitente, usada somente durante os exercícios; ou noturna. Há ainda a possibilidade de ser usada de forma paliativa, no caso de pacientes terminais com expectativa de vida inferior a três meses (Quadro 5)⁵.

Quadro 5 - Classificação da ODP segundo a Thoracic Society of Australia and New Zealand⁵

Classificação	
Contínua	≥ 15 horas/dia
Intermitente	Noturna
Paliativa	Durante exercícios físicos

Mais recentemente, o estudo em crianças sobre ODP publicado pela British Thoracic Society classificou-a em: contínua, com duração de 24 horas por dia, relacionada ao sono (noturna ou sempre ao dormir), intermitente e paliativa¹³. Subdividiu-se a forma intermitente em dois tipos: um, quando há episódios recorrentes de infecção pulmonar em crianças neuropatas com necessidade de ODP por um período de uma a duas semanas durante alguns meses do ano; e outro, intermitente emergencial no caso de asmáticos que apresentam crises graves com risco de morte, necessitando, durante as mesmas, do uso de O₂ até receberem assistência médica domiciliar (Quadro 6). A forma paliativa é oferecida para crianças hipoxêmicas com prognóstico reservado, que, ao fazerem uso do O₂, apresentam alívio sintomático como melhora da cefaléia, da fadiga e da irritabilidade secundárias à hipoxia¹³.

Quadro 6 - Classificação da ODP segundo a British Thoracic Society¹³

Classificação	
Contínua	24 horas/dia
Relacionada ao sono	noturna sempre ao dormir
Intermitente	necessidades recorrentes necessidades emergenciais
Paliativa	

1.7 Avaliação e Acompanhamento

Os pacientes a serem avaliados para uma possível indicação de oxigenoterapia devem estar clinicamente estáveis para serem submetidos à oximetria de pulso e/ou à gasometria arterial e, posteriormente, à titulação de O₂, se indicada a ODP.

Uma vez indicada a ODP, os pacientes devem retornar em um a dois meses após o início, e, posteriormente, no mínimo a cada seis meses, para avaliar, através da oximetria de pulso, a SatO₂ em repouso e, se possível, durante o sono, alimentação e atividade física^{9,14,18}.

Nos pacientes em ODP deve-se procurar manter a SatO₂ diurna entre 90 e 96%, a depender da doença de base e da presença de hipertensão pulmonar, e, preferencialmente maior ou igual a 95 % no caso de lactentes e crianças^{5,35,37}. A SatO₂ noturna deve ser mantida entre 93 a 95%³².

Pacientes em vigência de ODP ou que receberam alta nos últimos seis meses antes de realizarem viagens aéreas de duração superior a uma hora devem ser submetidos ao teste pré-vôo ("fitness-to-fly" test) para quantificação do fluxo de O₂ que necessitarão durante o vôo^{13,32}. Esse exame é feito em um pletismógrafo, usado como câmara hipobárica, simulando condições de vôo como redução na pressão atmosférica e redução na FiO₂ (fração inspirada de oxigênio)³⁸. Caso não seja possível realizar o exame, deve-se aumentar em 0,25 L/min o fluxo dos pacientes que ainda se encontram em ODP, e ofertar 0,25 L/min para os pacientes cuja ODP tenha sido suspensa nos últimos três meses^{13,32,38}.

Crianças em ODP contínua (24 horas) com indicação de suspensão devem ser submetidas à oximetria durante o sono, pois, devido à alteração dos mecanismos pulmonares e respiração irregular durante o sono, não é incomum haver necessidade desses pacientes continuarem recebendo O₂ durante a noite até a suspensão total¹⁸.

Não há consenso sobre a melhor estratégia de retirada do O₂. Este pode ser descontinuado totalmente; ou progressivamente, como, por exemplo, suspenso primeiramente no período diurno e, a seguir, no noturno^{13,32}.

Após suspensão, o sistema de O₂ deve permanecer durante três meses na residência do paciente¹³.

1.8 Sistemas Provedores de O₂

Há três sistemas de fornecimento de oxigênio no ambiente domiciliar (Figuras 1), cada qual com características diferentes, que devem ser levadas em conta no momento da indicação da ODP, conforme as necessidades de cada paciente (Quadro 7).

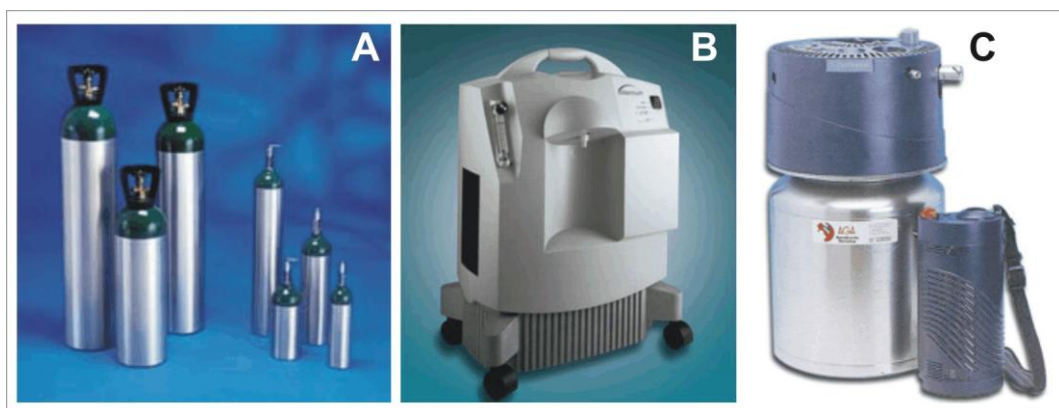


Figura 1 - (A) Cilindros de O₂, (B) Concentrador de O₂ e (C) Oxigênio líquido

Quadro 7 - Características dos sistemas provedores de oxigênio^{5,6,22,39}

	Cilindro de oxigênio	Oxigênio líquido	Concentrador de oxigênio
Locomoção	Possível com pequenos cilindros	Possível com refil portátil	Possível com modelo portátil
Recarga	Frequente (armazenado por longo tempo sem perdas)	Muito frequente, sofre perdas espontâneas	Não necessita
Fluxo (L/min)	0,01 a 30,0	0,25 a 6,0	0,25 a 5,0 2,0 a 10,0
Concentração de O₂	100%	100%	≥ 95% a f ≤ 2 L/min ≥ 90% a f 3-5 L/min > 90% a f > 5 L/min
Custo	Alto e variável (conforme o consumo do paciente)	Alto e variável (conforme o consumo do paciente)	Baixo e fixo
Desvantagens	Pesado e não pode sofrer quedas. Risco de explosões	Risco de queimaduras durante a recarga	Necessita de energia elétrica e cilindro de O ₂ reserva. Ruído e vibração

f = fluxo

O oxigênio líquido pode ficar armazenado por até 50 dias no reservatório central e 60 horas no reservatório portátil. A partir de então, começa a haver perdas espontâneas⁴⁰. Sua vantagem é permitir armazenar grandes volumes de O₂ a 100% em pequeno espaço físico^{12,40}.

Nos últimos anos, houve um grande desenvolvimento dos sistemas provedores de O₂ a fim de propiciar menor dependência, maior conforto e interação social para esses pacientes, bem como minimizar custos.

Atualmente há cilindros portáteis de alumínio que pesam 3,2 kg e são capazes de durar até três horas e 50 minutos a um fluxo de 2 L/min. A unidade portátil de oxigênio líquido com este fluxo dura aproximadamente oito horas⁴¹.

Os concentradores portáteis, por sua vez, usam baterias com duração que variam de três a oito horas⁴⁰. Em alguns países, foram aprovados alguns modelos para utilização em viagens aéreas^{40,42}. Foram também desenvolvidos concentradores capazes de carregar refis portáteis de oxigênio líquido e cilindros (Figura 2)⁴².



Figura 2 - (A) Concentrador portátil e (B) Compressor domiciliar de O₂ e concentrador

Em se tratando de comodidade para locomoção, a unidade portátil do oxigênio líquido é a melhor escolha, pois, além de ser menor e mais leve que os cilindros portáteis, sua duração em relação à oferta de O₂ também é maior⁴¹.

Vale lembrar que, em termos ambientais, o cilindro de O₂ e o oxigênio líquido, por não liberarem calor para o ambiente, são melhores alternativas que o concentrador de oxigênio.

1.9 Dispositivos de administração de O₂

Os dispositivos de administração de O₂ estão descritos no Quadro 8 (Figuras 3, 4 e 5).

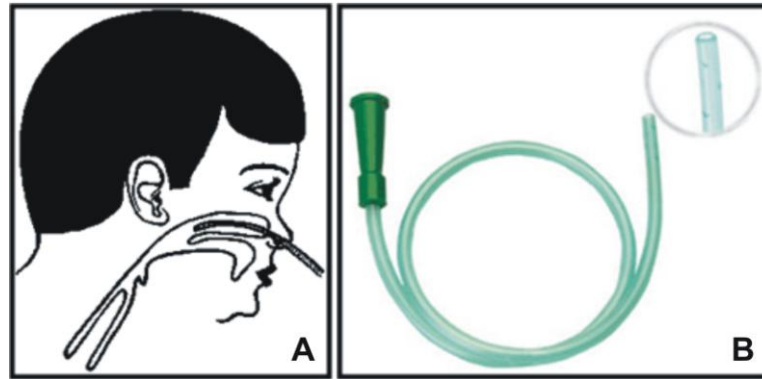


Figura 3 - (A) Cateter nasal e (B) Cânula nasal simples

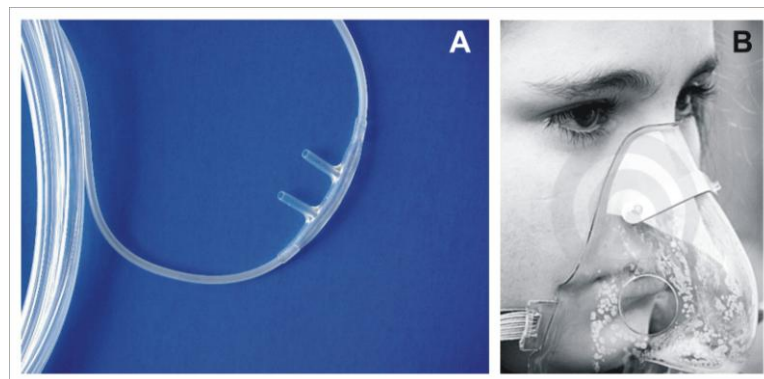


Figura 4 - (A) Cânula nasal simples e (B) Máscara simples

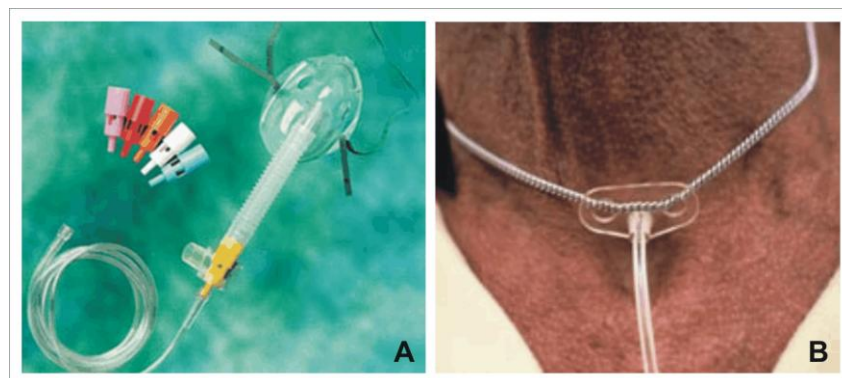


Figura 5 - (A) Máscara de Venturi e (B) Cateter transtraqueal

Quadro 8 - Dispositivos de administração do oxigênio^{12-14,22,33,34}

	Cateter Nasal	Cânula Nasal	Máscara Simples	Máscara de Venturi	Cateter transtraqueal
Necessidade de retirada[#]	Não	Não	Sim	Sim	Não
Menor desperdício de O₂	Sim	Não	Não	Sim	Sim
Concentração de O₂ (FiO₂)	24 a 44%	24 a 40%	45 a 50%	24%,28%, 31%,35%, 40% e 50%	Até 80%
Fluxo (L/min)	≤ 6,0	≤ 6,0 ^v	5,0 a 10,0	5,0 a 15,0	≤ 15,0
Conforto	Não	Sim	Pouco	Pouco	Sim
Desvantagens	Lesão em mucosa; deslocamento do cateter; revezamento das narinas a cada 8 horas	Sangramento nasal Umidificar em altos fluxos (>4 L/min)	Poucos modelos e tamanhos; Reinalação, risco de aspiração	Úlceras de pressão em face e orelhas	Complicações pós-procedimento de colocação do cateter, tosse, tampão mucoso

[#] para se alimentar, tossir, conversar

Além dos dispositivos citados no quadro acima, há máscaras providas de reservatório com ou sem válvula, que ofertam, respectivamente, fluxos de 6 a 10 L/min (FiO₂ de 40 a 70%) e superiores a 10 L/min (FiO₂ de 60 a 80%). Em se tratando de pacientes traqueostomizados, usa-se a máscara para traqueostomia (Figura 6)¹².

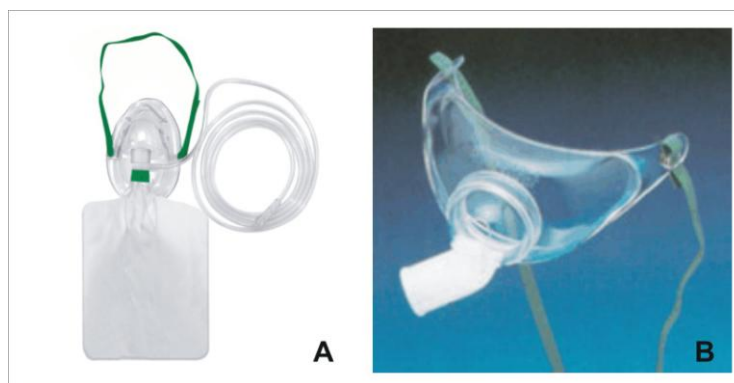


Figura 6 - (A) Máscara com reservatório e (B) Máscara para traqueostomia

A maioria dos serviços prefere a cânula em detrimento da máscara, pois, além de ser mais confortável, permite oxigenação mais constante, uma vez que pode ser usada durante a alimentação e manipulação das crianças, obtendo, dessa forma, melhores resultados em relação ao crescimento e desenvolvimento pômbero-estatural¹⁸.

Recentemente, foram desenvolvidas cânulas nasais que permitem administrar altos fluxos (acima de 15 L/min) confortavelmente, pelo menos para adolescentes e adultos, pois, geralmente, as crianças menores não suportam fluxos acima de 2 L/min por cânula⁴¹.

Para pacientes que necessitam de fluxos maiores de 4 L/min e não toleram a cânula nem a máscara, a mais nova alternativa é um dispositivo sem contato facial, que oferece fluxos que variam de 1 a 15 L/min (Figura 7)⁴¹.



Figura 7 - Dispositivo inalatório (Oxyarm®)

1.10 Custos

A ODP é reconhecidamente uma terapêutica de alto custo, e, como já referido previamente, vem sendo utilizada com frequência crescente tanto em adultos como em crianças e adolescentes^{1,5-8}.

Um estudo brasileiro publicado no ano 2000 cita uma grande variação da prevalência de pacientes em ODP em diversos países, e infere que, no Brasil, aproximadamente 65.000 pacientes deveriam estar em ODP, evitando, dessa forma, maiores gastos com internações¹⁴. Foi estimado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia que, nesse mesmo ano, aproximadamente 4000 pacientes do Município de São Paulo apresentavam indicação de ODP⁴³.

Como será explicitado a seguir, há uma grande diversidade quanto à indicação do tipo de sistema provedor de O₂ em cada país⁴⁵.

Nos Estados Unidos da América, país que apresenta uma das maiores incidências de pacientes em ODP, e na Suíça, o concentrador é o principal sistema provedor de O₂ utilizado^{3,44}.

Na Itália, usa-se predominantemente o oxigênio líquido, ao contrário do Reino Unido, onde esse tipo de sistema, por não ser reembolsado, não é usado⁴⁵.

O concentrador e o cilindro são os sistemas provedores de O₂ mais utilizados na Dinamarca; e, na Alemanha, os quais são frequentemente usados associadamente²⁵.

Na França, 78% dos pacientes em ODP usam concentradores; 14%, cilindros; e somente 8% usam oxigênio líquido⁴⁶.

Embora haja uma ampla diversidade de escolha do tipo de sistema provedor utilizado nos vários países, o cilindro de O₂ é o sistema mais utilizado no mundo, principalmente nos países subdesenvolvidos, onde mais de 90% dos pacientes o utilizam, contrariamente aos países mais desenvolvidos como no caso do Japão, América do Norte e oeste europeu, onde menos de 10% dos pacientes fazem uso dele⁴⁰.

Em alguns países como Alemanha, França, Itália, Reino Unido e Dinamarca, os custos com ODP são reembolsados pelo governo⁴⁵.

No Brasil, já começam a surgir iniciativas no sentido de responsabilizar o setor público pelos gastos com energia elétrica decorrentes do uso do concentrador, como no caso de um município do estado de Minas Gerais onde, por ordem judicial, ficou estabelecido que o município arcaria com os custos da energia elétrica necessária para utilização do concentrador de O₂⁴⁷.

Apesar dos inúmeros benefícios proporcionados pela ODP, existem, em nosso meio, poucos estudos pediátricos com caracterização da população que utiliza esse recurso terapêutico descrevendo as principais patologias associadas ao seu uso como: formas de administração, tempo de utilização e quantificação de custos. Com esta finalidade, elaboramos um projeto de pesquisa com o intuito de descrever e caracterizar a população de crianças e adolescentes acompanhadas no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) que fizeram uso deste recurso terapêutico, bem como discutir os custos envolvidos na sua disponibilização.

2 OBJETIVOS

a) Descrever as características demográficas, clínicas e laboratoriais das crianças e adolescentes em ODP acompanhadas no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

b) Descrever comparativamente os grupos de pacientes com e sem hipertensão pulmonar secundária, em relação às características supracitadas.

c) Estimar o custo médio mensal deste programa domiciliar, utilizando concentradores versus cilindros de O₂.

3 MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo de uma coorte de 165 pacientes acompanhados pela Unidade de Pneumologia Pediátrica do Instituto da Criança HC-FMUSP, no período de 2002 a 2009, que foram submetidos à oxigenoterapia domiciliar através do Programa de Oxigenoterapia Domiciliar do Núcleo de Assistência Domiciliar Interdisciplinar (POD/NADI) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O POD/NADI conta com a participação dos Serviços de Pneumologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas e do Instituto da Criança.

Todas as crianças e adolescentes em ODP foram avaliados pela Unidade de Pneumologia Pediátrica do Instituto da Criança quanto à indicação inicial de oxigênio, tendo uma segunda avaliação após três meses, e, a seguir, a cada seis meses, aproximadamente, para indicação da continuidade, suspensão ou alteração da quantidade de O₂ administrada.

A cada avaliação, foi medida a SatO₂ com oxímetro de pulso, modelo 8000AA da marca NONIN, durante 20 minutos, em repouso e em ar ambiente, com posterior reavaliação da quantidade de O₂ necessária para manutenção de níveis adequados da SatO₂.

Para crianças e lactentes, a suplementação de O₂ foi indicada quando a SatO₂ era inferior a 90 %; e, nos casos de pacientes com displasia broncopulmonar, quando a SatO₂ era inferior a 92%^{13,35,48}. Os critérios

utilizados para indicação de ODP em adolescentes estão especificados no Quadro 1, previamente apresentado.

A suspensão do O₂ foi indicada quando o paciente apresentava SatO₂ em ar ambiente igual ou superior a 92%, e maior ou igual a 95% nos casos com hipertensão pulmonar associada⁶.

Foram considerados critérios diagnósticos para hipertensão pulmonar: pressão sistólica da artéria pulmonar acima de 35 mmHg, ou então pressão média da artéria pulmonar maior que 25 mmHg, mensuradas através do exame de ecocardiograma bidimensional transtorácico com Doppler^{13,25,28}.

As informações sobre características demográficas, clínicas e laboratoriais foram obtidas dos prontuários e mediante aplicação de questionário (Anexo A) aos pacientes e/ou responsáveis, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo B).

3.1 Análise Estatística

As variáveis de interesse selecionadas foram: procedência, sexo, idade de início da ODP, doença de base, presença de hipertensão pulmonar secundária, diagnóstico relativo aos níveis de hemoglobina, diagnóstico relativo à prova de função pulmonar, variáveis relativas à administração do O₂ (período de uso diário, fluxo, dispositivo de administração, sistema provedor, tempo de uso) e sobrevida após início da ODP.

Os pacientes para os quais a avaliação de HPS havia sido realizada foram divididos em dois subgrupos, com (n = 69) e sem (n = 65) HPS e foram comparados em relação às variáveis descritas anteriormente.

A idade de início do uso de O₂, variável contínua, foi descrita através de sua mediana, valores máximo e mínimo. As variáveis nominais (procedência, sexo, diagnóstico de doença de base, presença de hipertensão pulmonar, período de uso diário de O₂, intensidade de fluxo de O₂, dispositivo de administração de O₂, sistema provedor de O₂, diagnóstico relativo aos níveis de hemoglobina, diagnóstico relativo à prova de função pulmonar) foram descritas através de suas frequências. As análises do tempo de uso do O₂ e sobrevida após início da ODP foram feitas através da curva de Kaplan-Meier. Na comparação dos subgrupos com e sem hipertensão pulmonar, as frequências (período de uso do O₂ e intensidade do fluxo) foram comparadas através do teste do Qui-quadrado; e as curvas de Kaplan-Meier, por meio do teste Logrank. Nas análises, foi usado o software estatístico SPSS 13.0 e adotado um nível de significância de 5%.

3.2 Análise de Custos

Os custos da oxigenoterapia domiciliar foram determinados segundo dados cedidos pelo Núcleo de Assistência Domiciliar Interdisciplinar do HC-FMUSP.

Optou-se por calcular o custo médio mensal do programa de ODP a partir das médias mensais de pacientes, segundo o tipo de sistema utilizado (cilindro ou concentrador) no período de um ano, compreendido entre julho de 2007 a junho de 2008.

Como o custo relativo ao uso do cilindro varia conforme a quantidade de O₂ consumida foi necessário calcular o consumo médio mensal de O₂ no período de um ano (julho/2007 a junho/2008) em metros cúbicos, multiplicando o consumo médio mensal de O₂ por paciente pela média mensal de pacientes em uso do cilindro nesse mesmo período.

$$\text{CMM de O}_2 \text{ (m}^3\text{)} = \text{CMM de O}_2 \text{ por paciente UC} \times \text{MM paciente UC}$$

Onde: CMM = Consumo médio mensal
UC = Uso de cilindro
MM = Médio mensal

Foi então calculado o custo médio mensal do programa, relativo ao uso do cilindro, pela multiplicação do consumo médio mensal de O₂ (em metros cúbicos), no período de um ano, pelo valor em reais do m³ do O₂ nesse período.

$$\text{Custo MM do PC} = \text{Consumo MM de O}_2 \text{ (m}^3\text{)} \times \text{Custo do m}^3 \text{ O}_2$$

Onde: MM = Médio mensal
PC = Programa com cilindro
MM = Médio mensal

O custo médio mensal do programa, relativo ao uso do concentrador, foi calculado multiplicando-se a média mensal de pacientes em uso do concentrador, no período de um ano (julho/2007 a junho/2008), pelo valor de locação mensal do mesmo em reais.

$$\text{Custo MM do ProgC} = \text{Paciente UCon} \times \text{Custo LocMCon}$$

Onde: MM = Médio mensal
ProgC = Programa com concentrador
UCon = Uso do concentrador
LocMCon = Custo da locação mensal do concentrador

4 RESULTADOS

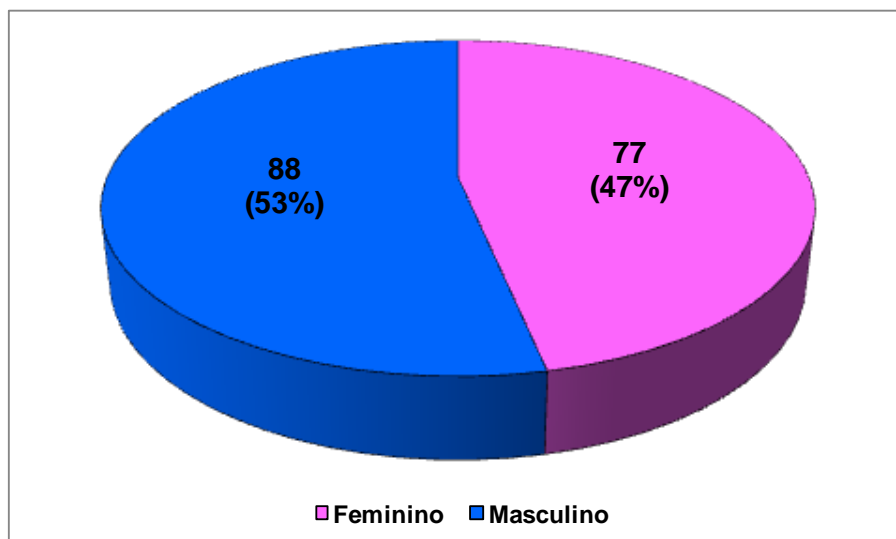
A maioria dos pacientes era procedente do Município de São Paulo (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo o local de procedência

Procedência	N	%
Município de São Paulo	113	68
Estado de São Paulo	50	30
Outros estados	2	1
Total	165	100

Dos 165 pacientes estudados, 88 (53%) eram do sexo masculino e 77 (47%) eram do sexo feminino (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo sexo

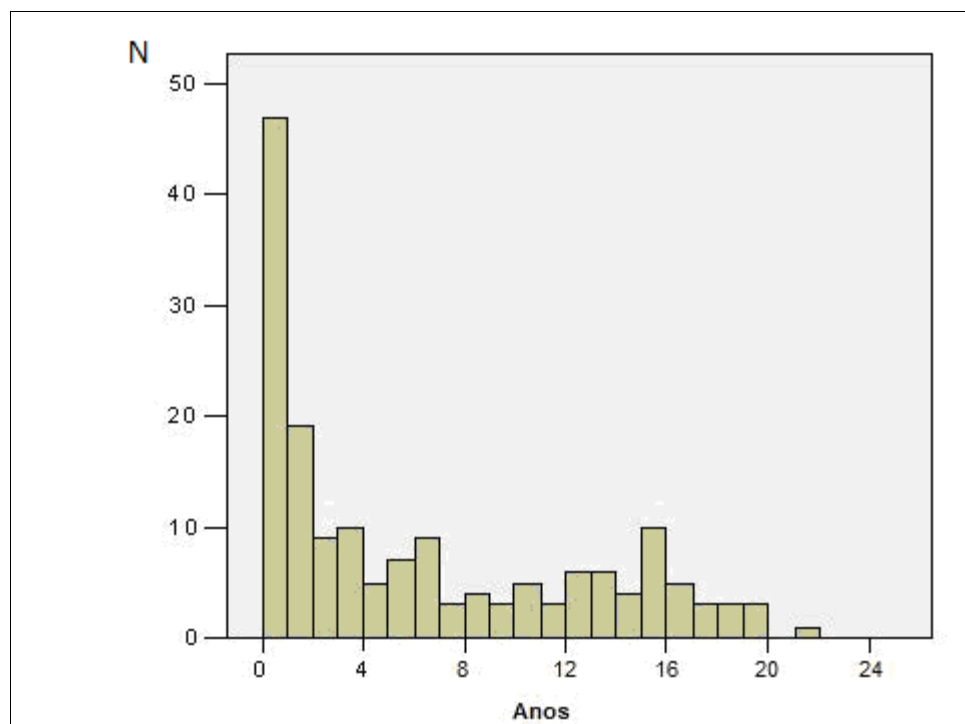


A distribuição da idade (em anos) de início da ODP dos 165 pacientes (88M, 77F) está apresentada na Tabela 2 e Gráfico 2.

Tabela 2 - Distribuição de idade de início da ODP dos 165 pacientes

Idade (n=165)	Mediana	Valor mínimo	Valor máximo
Anos	3,6	0,1	21,5

Gráfico 2 - Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo sexo



Em relação à doença de base, a frequência de diagnósticos encontrada está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo o diagnóstico da doença de base

Diagnóstico	N	%
Fibrose Cística	36	22
Displasia Broncopulmonar	31	19
Bronquiolite Obliterante	25	15
Neuropatia	16	10
Pneumopatia crônica aspirativa	14	8
Cardiopatia	9	5
Malformações Pulmonares	8	5
Bronquiectasias	6	4
Distúrbios da Parede Torácica	3	2
Doença Neuromuscular	3	2
Hipertensão Pulmonar Primária	1	1
Outros diagnósticos*	13	8
Total	165	100

*Discinesia ciliar (n=2), doença de depósito (n=2), síndrome hepatopulmonar (n=2), doença pulmonar veno-oclusiva (n=1), deficiência de alfa-1 antitripsina (n=1), pneumopatia crônica relacionada a ventilação mecânica prolongada (n=1), pneumonite intersticial linfocítica associada ao vírus da imunodeficiência humana (n=1), síndrome de Prader-Willi (n=1), encarceramento pulmonar (n=1) e anemia falciforme (n=1)

O período de uso diário foi contínuo em 65% dos pacientes (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo o período de uso diário

Período de uso diário do O₂	N	%
Contínuo	108	65
Noturno	57	35
Total	165	100

Houve predominância do uso de fluxos menores ou iguais a 2 L/min (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo a intensidade do fluxo

Fluxo (L/min)	N	%
0,5 – 2	143	87
> 2,0	22	13
Total	165	100

A grande maioria dos pacientes (87%) fez uso da cânula nasal (Tabela 6.)

Tabela 6 - Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo o dispositivo usado para administração do O₂

Dispositivos de administração do O ₂	N	%
Cânula nasal	144	87
Máscara de traqueostomia	19	12
Máscara simples	2	1
Total	165	100

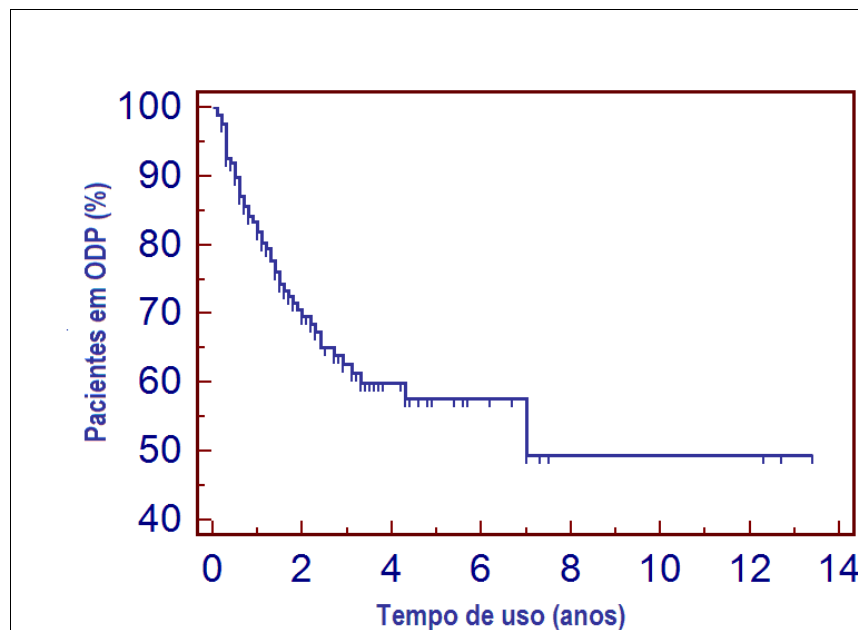
O sistema mais utilizado foi o concentrador (58%), como apresentado na Tabela 7.

Tabela 7 - Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo o sistema usado como provedor de O₂

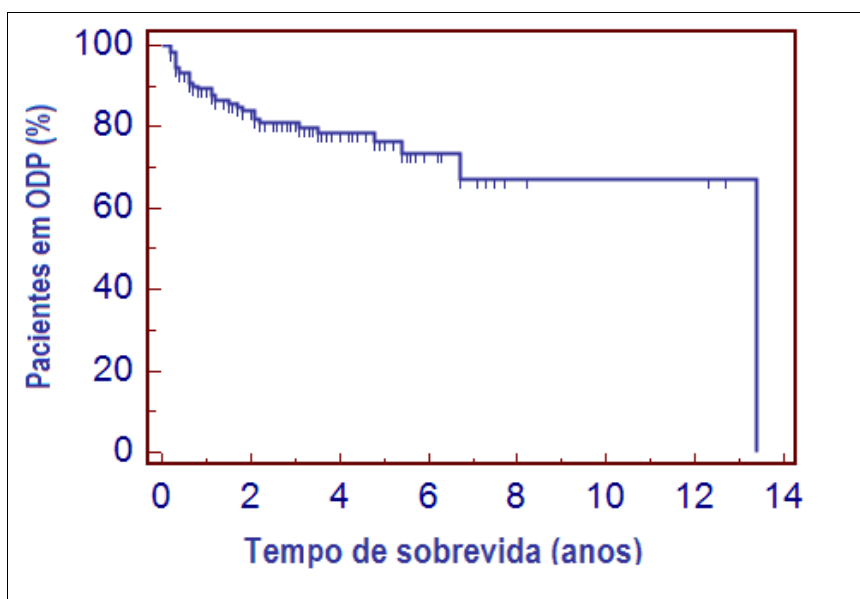
Sistemas provedores de O ₂	N	%
Cilindro	70	42
Concentrador	95	58
Total	165	100

O Gráfico 3 (Kaplan-Meier) apresenta o tempo de uso do O₂ em anos. O valor obtido para a mediana do tempo de uso do O₂ dos 165 pacientes foi de sete anos.

Gráfico 3 - Tempo de uso do O₂ dos 165 pacientes em ODP



O Gráfico 4 (Kaplan-Meier) apresenta o tempo de sobrevivência dos pacientes em anos, após início da ODP. O valor obtido para a mediana de sobrevivência foi de 13,4 anos, sendo que, ao final do estudo, 67% dos pacientes estavam vivos.

Gráfico 4 - Tempo de sobrevida dos 165 pacientes em ODP

Foi realizada prova de função pulmonar (espirometria e/ou pletismografia) em 33 pacientes, sendo que 23 (70%) apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo grave (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo resultados obtidos na prova de função pulmonar

Prova de Função Pulmonar	N	%
Normal	1	3
Distúrbio Ventilatório Obstrutivo Leve	1	3
Distúrbio Ventilatório Obstrutivo Moderado	2	6
Distúrbio Ventilatório Obstrutivo Grave	23	70
Distúrbio Ventilatório Restritivo Leve	3	9
Distúrbio Ventilatório Combinado Moderado	1	3
Distúrbio Ventilatório Combinado Grave	2	6
Total	33	100

*Para a realização dos exames foram seguidas as normas da *American Thoracic Society*⁴⁹

Cento e cinquenta pacientes realizaram hemograma. Destes, 37% apresentaram anemia e 17%, policitemia (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição dos 165 pacientes em ODP segundo sua classificação em normais, anêmicos e policitêmicos, através de seus níveis de hemoglobina⁵⁰

Classificação dos pacientes em normais, anêmicos e policitêmicos segundo seus níveis de Hb *	N	%
Normais	70	47
Anêmicos	55	37
Policitêmicos	25	17
Total	150	100

*A classificação foi baseada nos níveis de hemoglobina de referência para as diferentes faixas etárias

Dos 165 pacientes, 134 foram submetidos ao exame de ecocardiograma bidimensional transtorácico com Doppler (Tabela 10). Destes, 69 (51,49%) apresentaram hipertensão pulmonar secundária (HPS).

Tabela 10 - Distribuição dos 134 pacientes em ODP submetidos ao exame ecocardiográfico segundo a presença ou ausência de hipertensão pulmonar

Hipertensão Pulmonar	N	%
Presente	69	51
Ausente	65	49
Total	134	100

A associação (Tabela 11) entre período de uso de oxigênio e presença de hipertensão pulmonar não foi estatisticamente significativa (Qui-quadrado - $p=0,928$).

Tabela 11 - Distribuição dos pacientes em ODP com e sem hipertensão pulmonar segundo o período de uso diário de oxigênio

Período	Com HPS	Sem HPS	Total
Contínuo	43 (62,3%)	41 (63,1%)	84
Noturno	26 (37,7%)	24 (36,9%)	50
Total	69 (100%)	65 (100%)	134

Qui-quadrado: $p=0,928$

Foi encontrada associação estatisticamente significativa entre presença de hipertensão pulmonar e intensidade do fluxo de oxigênio (Qui-quadrado - $p=0,011$), conforme Tabela 12.

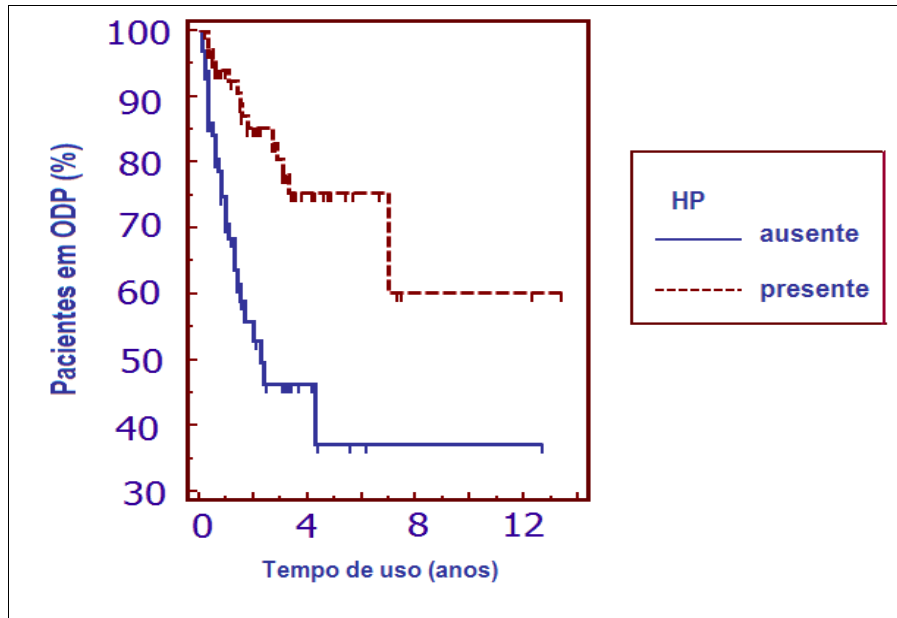
Tabela 12 - Distribuição dos pacientes em ODP com e sem hipertensão segundo a intensidade do fluxo de oxigênio

Fluxo (L/min)	Com HPS	Sem HPS	Total
0,5 – 2,0	56 (81,2%)	62 (95,4%)	118
> 2,0	13 (18,8%)	3 (4,6%)	16
Total	69 (100%)	65 (100%)	134

Qui-quadrado: $p=0,011$

O Gráfico 5 (Kaplan-Meier) apresenta o tempo de uso do O₂ em anos nos grupos com e sem HPS. O grupo sem HPS apresentou mediana de 2,3 anos. A diferença entre as curvas resultou estatisticamente significativa (Logrank - $p = 0,0001$).

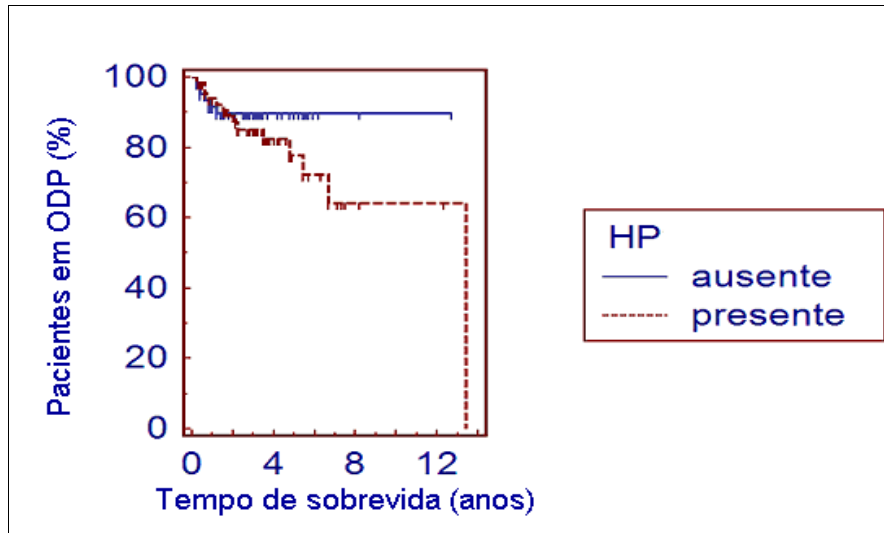
Gráfico 5 - Tempo de uso de O₂ dos grupos de pacientes em ODP, com e sem hipertensão pulmonar



Não foi possível calcular a mediana do tempo de uso para o grupo com HPS porque menos de 50% dos pacientes obtiveram alta.

O Gráfico 6 (Kaplan-Meier) apresenta o tempo de sobrevivência em anos dos grupos com e sem HPS após início da ODP. O grupo com HPS apresentou mediana de 13,4 anos. A diferença entre as curvas não resultou estatisticamente significativa (Logrank - $p=0,3445$).

Gráfico 6 - Tempo de sobrevida dos grupos de pacientes com e sem hipertensão pulmonar em ODP



Não foi possível calcular a mediana do tempo de sobrevida para o grupo sem HPS porque menos de 50% dos pacientes desse grupo foram a óbito.

Em relação aos custos, os valores médios mensais, por paciente em uso do concentrador e do cilindro foram, respectivamente, R\$ 181,60 e R\$ 391,50, conforme Quadro 9.

O custo médio mensal do programa, utilizando concentradores, foi de R\$ 4.176,80; e, utilizando cilindros, foi de R\$ 9.396,00, conforme Quadro 9.

Quadro 9 - Custo relativo ao uso do cilindro e concentrador de O₂ (de julho de 2007 a junho de 2008)

Consumo/Custo	
Cilindro	
CONSUMO MÉDIO EM M ³ POR PACIENTE	33
Custo do m ³ de O ₂	R\$ 12,00
Custo médio mensal por paciente	R\$ 391,50
Custo médio mensal do programa	R\$ 9.396,00
Concentrador	
CUSTO MÉDIO MENSAL POR PACIENTE	R\$ 181,60
Custo médio mensal do programa	R\$ 4.176,80

O percentual de redução de custo do uso do concentrador em substituição ao cilindro foi de 54%.

5 DISCUSSÃO

A oxigenoterapia domiciliar é reconhecidamente uma terapêutica de extrema importância na faixa etária pediátrica que visa garantir o desenvolvimento pômbero-estatural e cognitivo das crianças portadoras de doenças crônicas de diferentes etiologias com um determinante fisiopatológico comum, a hipoxemia, bem como prevenir e atenuar o desenvolvimento da hipertensão pulmonar secundária¹³.

Este estudo teve por objetivo traçar o perfil clínico e laboratorial dos pacientes em ODP, atendidos ambulatorialmente pela unidade de pneumologia pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, que presta assistência de nível terciário em patologias de alta complexidade. O intuito foi descrever essa população de crianças e adolescentes em relação às suas características demográficas (procedência, sexo), clínicas (doença de base, presença de hipertensão pulmonar secundária), laboratoriais (níveis de hemoglobina, prova de função pulmonar), relativas à administração do O₂ (sistema, fluxo, idade de início, período de uso, tempo de uso), e evolução do tratamento (sobrevida após início da ODP). Também se propôs a analisar comparativamente os custos em relação ao uso do concentrador versus cilindro como sistema provedor de oxigênio.

Trata-se de um estudo retrospectivo de uma coorte de 165 pacientes, cujos dados relativos a um período de 8 anos (2002 - 2009) foram coletados

de prontuários e pela aplicação de questionários aos pacientes e/ou acompanhantes. A maioria dos pacientes (68%) residia no Município de São Paulo; 53% eram do sexo masculino e a idade de início da ODP variou de 0,1 a 21, 5 anos (mediana: 3,6 anos), sendo que cerca de um terço da casuística iniciou o uso do O₂ no primeiro ano de vida. Os principais diagnósticos da doença crônica de base foram, em ordem de maior frequência: fibrose cística (22%), displasia broncopulmonar (19%), bronquiolite obliterante (15%) e neuropatias crônicas (10%).

A ODP foi contínua em 65% dos pacientes, sendo que 87% utilizavam fluxos inferiores a 2 L/min. O dispositivo para administração de O₂ mais utilizado foi a cânula nasal (87%), e o sistema provedor foi o concentrador de oxigênio (58%). A mediana do tempo de uso do O₂ foi de 7 anos. A mediana do tempo de sobrevivência dos 165 pacientes após início da ODP foi de 13,4 anos.

Dos 33 pacientes que conseguiram realizar testes de função pulmonar, 70% apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo grave. O hemograma foi realizado em 150 pacientes. Destes, 37% eram anêmicos e 17% policitêmicos; os demais apresentavam valores hematimétricos normais.

O ecocardiograma foi realizado em 134 pacientes; destes, 51% apresentaram hipertensão pulmonar secundária (HPS). Foi encontrada associação estatisticamente significativa entre presença de hipertensão pulmonar e necessidade de maiores fluxos de oxigênio (Qui-quadrado - $p = 0,011$) bem como presença de hipertensão pulmonar e tempo de uso do O₂ mais prolongado (Logrank - $p = 0,0001$). O tempo de sobrevivência dos grupos

com e sem HP após início da ODP não apresentou diferença estatisticamente significativa (Logrank - $p = 0,3445$).

No tocante aos custos relativos ao tipo de sistema provedor de O₂ utilizado, o custo médio mensal do programa utilizando concentradores foi de R\$ 4.176,80 e utilizando cilindros foi de R\$ 9.396,00, ou seja, o uso do concentrador em substituição ao cilindro poderia propiciar uma redução de 54% nos custos.

Até o presente momento, dentre as publicações nacionais da literatura médica, esse é o estudo descritivo de maior casuística englobando crianças e adolescentes em ODP. Grande parte dos estudos existentes sobre ODP foi conduzida em adultos e a maioria das publicações sobre ODP em crianças tem como foco os lactentes broncodisplásicos^{10,18,32,51}.

Em relação à procedência, a maioria (68%) dos pacientes reside no município de São Paulo, mas há um grande contingente (30%) que provém de outros municípios. Isto pode ser explicado pelo fato de o Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP ser centro de referência de alta complexidade em saúde da criança para todo o Estado.

Este fato aponta a necessidade de se criar um fluxo de intercomunicação que permita melhor interação do nosso serviço com as equipes que prestam assistência médica primária e/ou secundária nas diferentes regiões onde residem esses pacientes, a fim de possibilitar um acompanhamento médico participativo e integrado com as condições locais. Também porque muitos deles encontram-se em condições clínicas de maior gravidade e necessitam, muitas vezes, de uma abordagem multidisciplinar.

No estudo em questão, houve um discreto predomínio do sexo masculino (53%) e a idade de início da ODP variou de 0,1 a 21, 5 anos (mediana: 3,6 anos), sendo que a maioria (28%) iniciou o uso do O₂ no primeiro ano de vida, dado este também encontrado por Mocelin et al. que estudou retrospectivamente um total de 40 crianças em ODP⁵².

A displasia broncopulmonar foi o diagnóstico mais prevalente dentre as doenças de base dos pacientes que iniciaram a ODP no primeiro ano de vida. Apesar de a displasia ser considerada a principal indicação de ODP em crianças, em nosso estudo, essa foi a segunda doença de base de maior frequência (19%), sendo precedida apenas pela fibrose cística (22%), o que pode ser justificado pelo fato de o Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP ser um serviço de referência para esta doença^{12,53}.

Neste, como em outros estudos, a maioria dos pacientes com displasia broncopulmonar recebeu O₂ por um período inferior a um ano (mediana de 11 meses); porém um pouco maior que o encontrado em outros trabalhos científicos (medianas de três a oito meses)^{13,51-53}.

Em nosso estudo, a bronquiolite obliterante foi a terceira doença de base mais frequente (15%) com mediana do tempo de uso do O₂ de um ano. De forma semelhante, Norzila *et al.*⁵³ em seu estudo (n = 12), encontrou uma frequência de 17%, sendo a mediana do tempo de uso do O₂ (2,3 anos) aproximadamente duas vezes maior que o encontrado em nossa casuística. Outro estudo prospectivo chileno acompanhou 18 crianças com diagnóstico de bronquiolite obliterante durante cinco anos;

destas, 27,8% necessitaram de ODP e após um ano houve suspensão em 100% dos casos⁵⁴.

Com relação às neuropatias crônicas, o principal objetivo da ODP é melhorar a qualidade de vida e não necessariamente alcançar níveis ideais de SatO₂¹³. Dados da literatura apontam como sendo esta a segunda doença de base em crianças para as quais mais frequentemente se indica a ODP¹³. Porém, em nosso estudo, a neuropatia foi a quarta doença mais frequente entre os diagnósticos de base (10%).

A doença pulmonar intersticial crônica na infância apresenta baixa incidência, contrastando com a população de adultos na qual esta é a segunda patologia pulmonar com maior indicação da ODP⁵⁵⁻⁵⁸. No presente estudo, houve somente uma paciente de 12 anos com pneumonite intersticial linfocítica associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Em dezembro de 2008, o banco de dados da British Thoracic Society, que inclui registros da Inglaterra e País de Gales, apresentou uma casuística de 828 crianças em ODP¹³. Desta amostra, os principais diagnósticos foram: broncodisplasia (60%), neuropatia (7%), doença neuromuscular (7%), cardiopatia (5%), e doença pulmonar intersticial (2%)¹³. Deste banco de dados, somente o diagnóstico de cardiopatia apresentou igual frequência à encontrada no nosso estudo (5%).

Pelo exposto anteriormente, nota-se que cada estudo apresentou diferentes frequências de diagnósticos relativos à doença de base. Este fato pode estar relacionado às características próprias de cada centro, como, por

exemplo, ser referência para determinado tipo de doença e/ou adotar diferentes critérios de indicação e alta do programa de ODP.

No Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP adota-se a estratégia de retirada do O₂ de forma gradual, ou seja, antes da suspensão total da ODP nos pacientes em uso diário contínuo, o uso do O₂ é mantido somente no período noturno. Por esta razão, do total de pacientes que estavam em ODP noturna (35%), uma grande porcentagem deles (56%) estava em processo de retirada. No entanto, o período de uso diário do O₂ foi contínuo na maioria dos casos (65%) com predomínio de fluxos inferiores a 2 L/min por cânula nasal (87%), o que equivale a uma FiO₂ de 28%. Em um estudo realizado em crianças com bronquiolite pós-infecciosa em uso de ODP, demonstrou-se também que baixas concentrações de O₂ (FiO₂: 25 a 40%) foram suficientes para alcançar níveis ideais de SatO₂ na maioria dos pacientes⁵⁹. Em decorrência dos baixos fluxos utilizados, a cânula nasal, como na maioria dos outros serviços, é, sem dúvida, o dispositivo de administração de O₂ mais utilizado tanto em adultos como em crianças e adolescentes, mesmo porque é mais confortável que a máscara e garante oxigenação constante^{13,18}.

Dois estudos referem que a maioria dos pacientes ficou em ODP por longos períodos, mesmo assim menores do que o encontrado em nosso estudo (mediana de sete anos). Em um deles, a amostra contemplava somente pacientes com bronquiolite obliterante (mediana de 3,2 anos); e no outro (mediana de um ano), 75% dos pacientes apresentavam esse mesmo

diagnóstico. Nestes dois trabalhos, os autores referem que, ao final do estudo, a maioria dos pacientes apresentou boa evolução clínica^{52,59}.

Diversos estudos em adultos mostraram que a ODP é responsável tanto por uma melhora da qualidade de vida como da sobrevida^{3,4}.

Um dos grandes diferenciais entre o nosso estudo e os demais publicados em âmbito nacional e internacional se refere à abordagem da sobrevida em crianças e adolescentes em ODP, já que até o momento não encontramos publicações científicas sobre esse tema. Outro aspecto relevante dessa questão está no fato de termos utilizado para essa análise o método de Kaplan-Meier, que permite incluir indivíduos que entraram no estudo em diferentes momentos, o que, por outro método, não seria possível, pois os indivíduos que iniciaram o tratamento depois da data de início do estudo ou que saíram por qualquer motivo antes do término do mesmo deveriam ser excluídos, o que implicaria em significativa redução da casuística⁶⁰. Em nosso estudo, evidenciamos que a mediana de sobrevida dos 165 pacientes após início da ODP foi de 13,4 anos, sendo que 67% dos pacientes sobreviveram até o final do estudo.

No que diz respeito aos testes funcionais, dos 33 pacientes que realizaram a prova de função pulmonar, a maioria apresentou distúrbio ventilatório obstrutivo grave (70%). Isto pode ser explicado pelo fato de que na sua maioria, os pacientes eram fibrocísticos ou portadores de bronquiolite obliterante, com uma mediana de idade de 16 anos. Nesta situação, a doença encontra-se em fase mais avançada, principalmente nos doentes com fibrose cística, o que justifica o resultado obtido pela espirometria.

Surpreendentemente, houve mais pacientes anêmicos (37%) que policitêmicos (17%). Este fato paradoxal em pacientes hipoxêmicos pode estar relacionado ao seu estado nutricional, cuja análise não foi o enfoque deste estudo. Cabe, em estudo posterior, uma análise do estado nutricional em relação aos seus índices hematimétricos, particularmente dos pacientes com fibrose cística com doença avançada.

O alto percentual de pacientes com diagnóstico de HPS (51,49%) ao ecocardiograma chama atenção no sentido de que há incidência considerável de HPS em adolescentes e crianças que necessitam de ODP. O quadro clínico da HP é inespecífico; crianças menores podem apresentar letargia, irritabilidade, taquipnéia, taquicardia e déficit de crescimento; crianças maiores podem referir fadiga, cefaléia, dor torácica, desconforto respiratório e síncope aos esforços²⁵. Infelizmente o diagnóstico de HPS geralmente é tardio e, com frequência, essa doença é subdiagnosticada, piorando, assim, o prognóstico, por retardar seu tratamento²⁵.

Apesar de o cateterismo cardíaco ser considerado padrão ouro para diagnóstico da HP, o ecocardiograma com Doppler é um exame de triagem não invasivo e de alta sensibilidade para diagnóstico da HP^{25,26,29}. Considerando-se que pacientes pneumopatas crônicos hipoxêmicos na faixa etária pediátrica são pouco tolerantes a procedimentos invasivos, anestésicos e sedativos, o ecocardiograma é o exame de eleição para o diagnóstico de HP nestes casos^{24,29}. Nestes pacientes, o acompanhamento ecocardiográfico deveria idealmente ser realizado a cada dois meses, associado ao eletrocardiograma, tal como sugerido por um estudo espanhol

(2009) sobre ODP em crianças¹². Ressalta-se também a importância da correta prescrição da oxigenoterapia durante viagens aéreas para esses pacientes²⁵.

A hipertensão pulmonar não é uma complicação comum em crianças com fibrose cística nas fases iniciais de desenvolvimento da doença e tornou-se menos frequente na medida em que melhoraram os recursos terapêuticos. Porém, em nosso estudo, 53% dos pacientes com fibrose cística apresentavam HPS, fato que talvez possa estar relacionado à progressão e gravidade da doença, pois a mediana de idade desses pacientes foi de 17,4 anos. Em pacientes com displasia pulmonar, a HP é uma complicação comum, o que pode ser constatado no estudo em questão, já que 55% dos pacientes desse grupo apresentaram HPS¹³.

A patogênese da HP relacionada ao HIV não é conhecida. Sugere-se que o vírus cause inflamação no leito vascular pulmonar de forma indireta através da liberação de fatores de crescimento, pois não há vestígios de partículas virais nas lesões dos complexos plexiformes. Uma única paciente apresentou HPS e diagnóstico de pneumonite intersticial linfocítica associada ao vírus da imunodeficiência humana. Em adultos HIV positivos, a HP é um fator de risco (independente) de mortalidade, com taxa de sobrevivência inferior a três anos em estágios avançados de HP²⁶.

A maioria dos pacientes com e sem HPS utilizou O₂ de forma contínua, e não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos com relação ao tempo de uso diário do O₂, mas houve maior porcentagem de pacientes com HPS que necessitaram de fluxos superiores

a 2 L/min e essa diferença foi estatisticamente significativa (Qui-quadrado - $p=0,011$). O grupo de pacientes com HPS também apresentou tempo de uso do O_2 mais prolongado, diferença estatisticamente significativa (Logrank - $p < 0,0001$) quando comparada ao grupo sem HPS, o que era esperado, pois a HPS é um dos fatores agravantes da doença de base. Diante desses achados nota-se que pacientes com HPS necessitam de maiores fluxos de O_2 e por períodos mais prolongados, o que, provavelmente, está relacionado ao fato de se tratar de pacientes mais graves.

O tempo de sobrevivência foi menor no grupo com HPS comparativamente ao do grupo sem HPS, mas essa diferença não resultou estatisticamente significativa (Logrank - $p = 0,3445$).

Por se tratar de um estudo retrospectivo e de longa duração, uma das limitações se refere à coleta dos dados referentes aos exames (hemograma, provas de função pulmonar e ecocardiograma). Primeiramente, nem todos os pacientes foram submetidos aos exames, e esses, quando realizados, foram feitos em diferentes momentos, o que nos impede de correlacionar esses dados com as condições clínicas dos pacientes, bem como com a fase da ODP em que se encontravam (início, término, etc...).

Em diversas doenças que acometem crianças e adolescentes, a indicação de ODP vem aumentando, como no caso da fibrose cística e prematuros extremos com displasia broncopulmonar, pois, com avanços tecnológicos, viabilizou-se um aumento da sobrevivência desses pacientes^{10,48,52,61}.

Em adultos, um estudo feito nos Estados Unidos da América comparando custos e número de pacientes em ODP nos anos de 1991, 1993, 1997 e 1998,

demonstrou claramente a tendência de aumento das indicações dessa modalidade terapêutica e, conseqüentemente, dos gastos com a mesma^{1,56}.

É importante frisar que, apesar de a ODP ser uma terapêutica de alto custo, a internação é mais onerosa quando comparada a outros recursos terapêuticos clínicos e cirúrgicos empregados para melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevivência de adultos com DPOC^{3,4}. Em adição, estudos em adultos com DPOC demonstraram que há uma diminuição na utilização dos serviços de urgência e emergência por esses pacientes após início da oxigenoterapia domiciliar^{1,36,46}.

Um estudo publicado em 2004, comparando dois serviços de assistência médica por um período de dois anos, em relação à frequência de indicação da ODP para pacientes dependentes de O₂ internados na unidade neonatal, mostrou que os custos pós-alta relativos à assistência médica eram semelhantes nos dois serviços. No entanto, o custo total se mostrou significativamente maior no serviço com menor frequência de indicação da ODP devido aos gastos com internações mais prolongadas¹⁰.

A bibliografia sobre a ODP comparando a frequência de uso dos diferentes tipos de aparelhos provedores de O₂ e custos nos diversos países é escassa. As poucas publicações não identificam um país como modelo de custo-efetividade em relação ao tipo de sistema provedor de O₂ e mostram que a escolha do tipo de sistema varia de acordo com a sua tradição local e interesses econômicos do mercado interno³⁶.

No Brasil, como nos Estados Unidos da América e em outros países desenvolvidos, o concentrador é economicamente o sistema mais

vantajoso^{1,52,12}. O uso do concentrador é economicamente mais viável, pois, além de ser aproximadamente duas vezes menos oneroso, conforme demonstrado nos resultados acima, é mais seguro que o cilindro em relação à possibilidade de acidentes. Assim como em nosso serviço, em outros centros de assistência à saúde e pesquisa, como no caso do Hospital de Crianças Santo Antonio, de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, predomina o uso do concentrador (75%)⁵².

Apesar da questão dos gastos com energia elétrica não ser o foco do presente estudo, é oportuno relatar que há países que reembolsam os gastos dos pacientes relativos à ODP integralmente. No Brasil, salvo raras exceções, os gastos com energia elétrica dos pacientes que fazem uso do concentrador em seu domicílio não são reembolsados pelo governo.

Atualmente há um grande empenho no desenvolvimento de tecnologias para a diminuição dos gastos relativos a essa terapêutica. Há diversos tipos de dispositivos poupadores de O₂ para uso junto ao cilindro ou ao oxigênio líquido que chegam a reduzir o consumo do gás em 50 a 70%, prolongando o tempo de uso em até quatro vezes⁴⁵. Na faixa etária pediátrica, o uso de tais dispositivos é reservado somente para crianças maiores e adolescentes comprovadamente capazes de deflagrar a liberação do O₂ durante a inspiração¹³.

Por serem escassos os estudos sobre ODP em crianças e adolescentes, falta consenso em vários aspectos desta modalidade terapêutica nessa população. Sendo assim, muitas das recomendações propostas pelas diretrizes¹³, sobre ODP em crianças publicadas

recentemente (2009) pela British Thoracic Society são baseadas na prática clínica dos autores. Frente a esse fato, fazem-se necessários estudos mais amplos como ensaios multicêntricos em relação a ODP nessa faixa etária¹².

Seria interessante também estudos avaliando a aderência desses pacientes, tema que em adultos continua sendo extensivamente focado dado à sua importância com relação à evolução clínica dos pacientes após início da ODP, bem como, com relação a parte de custos. Faltam estudos nacionais descrevendo prevalência da ODP nos diversos estados e municípios e quantificação de custos.

6 CONCLUSÕES

a) Nesta casuística, referente ao Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, a ODP foi empregada em distintas doenças crônicas para correção da hipoxemia e da hipertensão pulmonar secundária, com maior frequência de pacientes na faixa etária de lactentes e período pré-escolar.

b) As doenças predominantes das crianças e adolescentes em ODP, nesta casuística, foram: fibrose cística, displasia broncopulmonar e bronquiolite obliterante. O tempo de ODP para os pacientes com estas patologias foi relativamente prolongado.

c) A HPS foi frequente nos pacientes em ODP, e a sua presença, comparativamente aos pacientes sem HPS, ocasiona a necessidade de maiores períodos de tratamento e incremento de fluxos de oxigênio, sem interferência na sobrevida.

d) É possível que o uso de concentradores ao invés de cilindros de O₂, em programas de ODP para pacientes pediátricos e adolescentes, possa ser vantajoso em reduzir os custos de maneira significativa.

7 ANEXO

Antecedentes Patológicos Neonatais:

- Prematuridade
- Peso nascimento
- Surfactante
- Intubação orotraqueal
- Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CEPAP)
- Tabagismo gestação

Antecedentes familiares:

- Asma: Pai Mãe Irmãos
- Tuberculose: Pai Mãe Irmãos
- DPOC: Pai Mãe Irmãos
- Óbitos: Pai Mãe Irmãos

Condição socioeconômica:

- Ensino fundamental incompleto: Pai Mãe Paciente
- Ensino fundamental completo: Pai Mãe Paciente
- Ensino médio incompleto: Pai Mãe Paciente
- Ensino médio completo: Pai Mãe Paciente
- Ensino técnico incompleto: Pai Mãe Paciente
- Ensino técnico completo: Pai Mãe Paciente
- Ensino superior completo: Pai Mãe Paciente
- Ensino superior incompleto: Pai Mãe Paciente
- Renda familiar:
- Ocupação: Pai: Mãe:
- Condições de habitação:
- Poluição ambiental:
- Tabagismo domiciliar: Pai Mãe Outros

Oxigenoterapia:

- Idade de início:
- Sistema: cilindro concentrador
- Meio de fornecimento: cateter nasal máscara simples de traqueostomia
- Fluxo: l/min.
- Tempo de uso: diurno noturno contínuo

Dados Laboratoriais (+ recentes):

- Peso: Estatura:
- Hemograma: Data: / /
Hb: Ht:
- Oximetria: Data: / /
Frequência cardíaca: SatO2:
- Prova de função pulmonar: Data: / /
Capacidade vital forçada (CVF): %
Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁): %
VEF1/CVF: Fluxo expiratório forçado entre 25% - 75% da CVF (FEF₂₅₋₇₅):
- Ecocardiograma: Data: / /
Pressão média da artéria pulmonar:
Pressão sistólica da artéria pulmonar:

Anexo B - Aprovação do Comitê de Ética



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 01/08/2007, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0357/07**, intitulado: "**ASPECTOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E DE CUSTOS DA POPULAÇÃO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES EM OXIGENOTERAPIA DOMICILIAR ACOMPANHADOS PELO INSTITUTO DA CRIANÇA HC-FMUSP.**" apresentado pelo **DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Joaquim Carlos Rodrigues**

Pesquisador (a) Executante: **Andréa da Silva Munhoz**

CAPPesq, 08 de Agosto de 2007

Prof. Dr. Eduardo Massad
**Presidente da Comissão
de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa**

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 255, 5º andar - CEP 05403
010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br /
secretariacappesq2@hcnet.usp.br - sol

8 REFERÊNCIAS

1. Dunne PJ. The demographics and economics of long-term oxygen therapy. *Respir Care*. 2000; 45(2):223-8.
2. Oba Y. Cost-effectiveness of long-term oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Manag Care*. 2009; 15(2):97-104.
3. Andersson A, Strom K, Brodin H, Alton M, Boman G, Jakobsson P, Lindberg A, Uddenfeldt M, Walter H, Levin LA. Domiciliary liquid oxygen versus concentrator treatment in chronic hypoxaemia: a cost-utility analysis. *Eur Respir J*. 1998; 12(6):1284-9.
4. Oba Y, Salzman GA, Willsie SK. Reevaluation of continuous oxygen therapy after initial prescription in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2000; 45(4):401-6.
5. McDonald CF, Crockett AJ, Young IH. Adult domiciliary oxygen therapy. Position statement of the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Med J Aust*. 2005; 182(12):621-6.
6. Balfour-Lynn IM, Primhak RA, Shaw BN. Home oxygen for children: who, how and when? *Thorax*. 2005; 60(1):76-81.

7. Silverman M. Domiciliary oxygen therapy for children. Summary of a report of a working group of the Committee on Thoracic Medicine of the Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond.* 1992; 26(2):125-7.
8. Thilo EH, Comito J, McCulliss D. Home oxygen therapy in the newborn. Costs and parental acceptance. *Am J Dis Child.* 1987; 141(7):766-8.
9. MacLean JE, Fitzgerald DA. A rational approach to home oxygen use in infants and children. *Paediatr Respir Rev.* 2006; 7(3):215-22.
10. Greenough A, Alexander J, Burgess S, Chetcuti PA, Cox S, Lenney W, Turnbull F, Shaw NJ, Woods A, Boorman J, Coles S, Turner J. High versus restricted use of home oxygen therapy, health care utilisation and the cost of care in chronic lung disease infants. *Eur J Pediatr.* 2004; 163(6):292-6.
11. Petty TL, Casaburi R. Recommendations of the Fifth Oxygen Consensus Conference. Writing and Organizing Committees. *Respir Care.* 2000; 45(8):957-61.
12. Paredes MCL, Cruz OA, Aznar IC, Carrasco MCM, Agüero MIBG, Ruiz EP, Frias JP. Fundamentos de la oxigenoterapia en situaciones agudas y crónicas: indicaciones, métodos, controles y seguimiento. *An Pediatr (Barc).* 2009; 71(2):161-74.

13. Balfour-Lynn IM, Field DJ, Gringras P, Hicks B, Jardine E, Jones RC, Magee AG, Primhak RA, Samuels MP, Shaw NJ, Stevens S, Sullivan C, Taylor JA, Wallis C; Paediatric Section of the Home Oxygen Guideline Development Group of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for home oxygen in children. *Thorax*. 2009; 64 Suppl 2:ii1-26.
14. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Oxigenoterapia domiciliar prolongada. *J Pneumol*. 2000; 26:341-50.
15. Hay WW, Jr., Thilo E, Curlander JB. Pulse oximetry in neonatal medicine. *Clin Perinatol*. 1991; 18(3):441-72.
16. Kulick RM. Pulse oximetry. *Pediatr Emerg Care*. 1987; 3(2):127-30.
17. Fanconi S, Doherty P, Edmonds JF, Barker GA, Bohn DJ. Pulse oximetry in pediatric intensive care: comparison with measured saturations and transcutaneous oxygen tension. *J Pediatr*. 1985; 107(3):362-6.
18. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, Gaultier C, Geggel R, Greenough A, et al. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168(3):356-96.

19. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (4):CD001744.
20. Guglielmi AAG. Oxigenoterapia. In: Rozov T. *Doenças pulmonares em pediatria: diagnóstico e tratamento.* São Paulo: Atheneu; 1999. p.586-94.
21. Cotran RS, Kumar V, Collins T, Robbins S.L. *Robbins pathologic basis of disease.* 5ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994. p.1-11.
22. Machado MCLO. Oxigenioterapia domiciliar. In: Fernandes ALG, Mendes ESPS, Terra Filho M (Eds.). *Atualização e reciclagem em pneumologia.* São Paulo: Atheneu; 1999. p.127-42.
23. Presberg KW, Dincer HE. Pathophysiology of pulmonary hypertension due to lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2003; 9(2):131-8.
24. Hawkins A, Tulloh R. Treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5(2):509-24.
25. Ricachinevsky CP, Amantea SL. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr (Rio J).* 2006; 82(5 Suppl):S153-S165.

26. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P; Document Reviewers, Sechtem U, Al Attar N, Andreotti F, Aschermann M, Asteggiano R, Benza R, Berger R, Bonnet D, Delcroix M, Howard L, Kitsiou AN, Lang I, Maggioni A, Nielsen-Kudsk JE, Park M, Perrone-Filardi P, Price S, Domenech MT, Vonk-Noordegraaf A, Zamorano JL.. 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). *Eur Heart J*. 2009; 30(20):2493-537.
27. Haworth SG. The management of pulmonary hypertension in children. *Arch Dis Child*. 2008; 93(7):620-5.
28. Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J*. 2003; 21(1):155-76.

29. Tulloh R. Etiology, diagnosis, and pharmacologic treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Paediatr Drugs*. 2009; 11(2):115-28.
30. Zeferino MT, Silva AS. *Diretrizes para oxigenoterapia domiciliar*. São Paulo: Segmento Farma Editores; 2004. p.17-35.
31. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 131(4):493-8.
32. Fitzgerald DA, Massie RJ, Nixon GM, Jaffe A, Wilson A, Landau LI, Twiss J, Smith G, Wainwright C, Harris M. Infants with chronic neonatal lung disease: recommendations for the use of home oxygen therapy. *Med J Aust*. 2008; 189(10):578-82.
33. Groothuis JR, Rosenberg AA. Home oxygen promotes weight gain in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child*. 1987; 141(9):992-5.
34. Bass JL, Corwin M, Gozal D, Moore C, Nishida H, Parker S, Schonwald A, Wilker RE, Stehle S, Kinane TB. The effect of chronic or intermittent hypoxia on cognition in childhood: a review of the evidence. *Pediatrics*. 2004; 114(3):805-16.

35. Poets CF. When do infants need additional inspired oxygen? A review of the current literature. *Pediatr Pulmonol*. 1998; 26(6):424-8.
36. Doherty DE, Petty TL, Bailey W, Carlin B, Cassaburi R, Christopher K, Kvale P, Make B, Mapel D, Selecky P, Tiger J.. Recommendations of the 6th long-term oxygen therapy consensus conference. *Respir Care*. 2006; 51(5):519-25.
37. Kotecha S, Allen J. Oxygen therapy for infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002; 87(1):F11-F14.
38. Bossley C, Balfour-Lynn IM. Taking young children on aeroplanes: what are the risks? *Arch Dis Child*. 2008; 93(6):528-33.
39. Brack T, Senn O, Russi EW, Bloch KE. Transtracheal high-flow insufflation supports spontaneous respiration in chronic respiratory failure. *Chest*. 2005; 127(1):98-104.
40. Kacmarek RM. Delivery systems for long-term oxygen therapy. *Respir Care*. 2000; 45(1):84-92.
41. Duck A. Cost-effectiveness and efficacy in long-term oxygen therapy. *Nurs Times*. 2006; 102(7):46-50.
42. Casaburi R. Long-term oxygen therapy: state of the art. *Pneumonol Alergol Pol*. 2009; 77(2):196-9.

43. Silvestre IC, Machado MC, Pimentel MCM, Silva PMAG, Abreu RCS, Silva R. *Diretrizes para oxigenoterapia domiciliar*. São Paulo: Secretaria Municipal de São Paulo; 2007. p. 4.
44. Reisfield GM, Wilson GR. The cost of breathing: an economic analysis of the patient cost of home oxygen therapy. *Am J Hosp Palliat Care*. 2004; 21(5):348-52.
45. Garattini L, Cornago D, Tediosi F. A comparative analysis of domiciliary oxygen therapy in five European countries. *Health Policy*. 2001; 58(2):133-49.
46. Pelletier-Fleury N, Lanoe JL, Fleury B, Fardeau M. The cost of treating COPD patients with long-term oxygen therapy in a French population. *Chest*. 1996; 110(2):411-6.
47. Oliveira LM. Responsabilidade municipal pela prestação do serviço de oxigenoterapia domiciliar e seus contornos. *Rev Direito Sanit*. 2009; 10(1):39-50.
48. Monte LF, Silva Filho LV, Miyoshi MH, Rozov T. Bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81(2):99-110.
49. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152(3):1107-36.

-
50. Verrastro T, Lorenzi TF, Neto SW. *Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clinica*. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 19
 51. McAleese KA, Knapp MA, Rhodes TT. Financial and emotional cost of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Pediatr (Phila)*. 1993; 32(7):393-400.
 52. Mocelin HT, Fischer GB, Ranzi LC, Rosa RD, Philomena MR. Oxigenoterapia domiciliar em crianças: relato de sete anos de experiência. *J Pneumologia*. 2001; 27(3):148-52.
 53. Norzila MZ, Azizi BH, Norrashidah AW, Yeoh NM, Deng CT. Home oxygen therapy for children with chronic lung diseases. *Med J Malaysia*. 2001; 56(2):151-7.
 54. Castro-Rodriguez JA, Daszenies C, Garcia M, Meyer R, Gonzales R. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up. *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41(10):947-53.
 55. Crockett AJ, Alpers JH, Moss JR. Home oxygen therapy: an audit of survival. *Aust N Z J Med* 1991 Apr;21(2):217-21.
 56. Chaney JC, Jones K, Grathwohl K, Olivier KN. Implementation of an oxygen therapy clinic to manage users of long-term oxygen therapy. *Chest*. 2002; 122(5):1661-7.

57. Clement A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J*. 2004; 24(4):686-97.
58. Paiva MA, Amaral SM. Chronic interstitial lung disease in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(3):233-40.
59. Lobo AL, Guardiano M, Nunes T, Azevedo I, Vaz LG. Pos-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Rev Port Pneumol*. 2007; 13(4):495-509.
60. Botelho F, Silva C, Cruz F. Epidemiologia explicada - Análise de sobrevivência. *Acta Urológica*. 2009; 26; 4: 33-38.
61. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Cystic fibrosis at a Brazilian center of excellence: clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80(5):371-9.