

## DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO E A ATUAÇÃO FISIOTERAPÊUTICA: SCOOPING REVIEW

Aline Lopes Pinheiro<sup>1</sup> Maiza dos Santos Rodrigues<sup>2</sup>

**RESUMO:** **INTRODUÇÃO:** Pacientes submetidos a transplante de medula óssea alogênico, sejam eles aparentados ou não, estão sujeitos ao aparecimento de uma condição chamada DECH (doença do enxerto contra o hospedeiro). Nesta condição, as células da medula óssea ou células-tronco do doador atacam o receptor. A DECH pode ocorrer de maneira aguda ou crônica, afetando diferentes regiões do organismo, sendo a região pulmonar uma das mais gravemente atingidas. As complicações pulmonares podem ocasionar grande perda funcional e potencial evolução ao óbito. Portanto, uma abordagem precisa é imprescindível para garantir a qualidade de vida desses pacientes. **OBJETIVO:** Sintetizar as lacunas existentes na abordagem fisioterapêutica da DECH pulmonar e destacar a importância de intervenções específicas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. **METODOLOGIA:** Esta revisão exploratória verificou a literatura disponível até junho de 2024, acessando bases de dados como Scielo, PubMed e Google Acadêmico. Foram analisados estudos que abordam a DECH pulmonar e suas intervenções fisioterapêuticas. **RESULTADOS:** Os diagnósticos de DECH pulmonar são obtidos através de exames de imagem, provas de função pulmonar e avaliação clínica. Essas ferramentas não apenas auxiliam na identificação da condição, mas também na avaliação e acompanhamento da efetividade das intervenções propostas. As intervenções fisioterapêuticas podem começar de maneira específica após o diagnóstico, utilizando recursos que visam a reabilitação pulmonar e a melhora da qualidade de vida do paciente. **CONCLUSÕES:** A fisioterapia desempenha um papel fundamental na reabilitação de pacientes com DECH pulmonar, ajudando a mitigar os efeitos adversos e melhorar a funcionalidade e a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, ainda existem lacunas significativas na abordagem terapêutica que precisam ser abordadas. Investimentos em pesquisas e no desenvolvimento de protocolos específicos são essenciais para otimizar o tratamento e proporcionar uma assistência mais eficaz e centrada no paciente.

80

**Palavras-chave:** DECH. Pulmão. Fisioterapia.

**Área temática:** Fisioterapia.

### INTRODUÇÃO

A Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) crônica é uma complicação severa que afeta os receptores de Transplante de Células Hematopoiéticas (TCTH) e é considerada a principal causa de mortalidade não relacionada à recaída em pacientes transplantados. Esta

<sup>1</sup>Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). São Paulo, SP, Brasil

<sup>2</sup>Universidade do Estado de São Paulo (USP-RP). Ribeirão Preto, SP, Brasil Orcid-iD: <https://orcid.org/0009-0006-5622-8663>

condição se manifesta de várias formas, incluindo no sistema respiratório, prejudicando o funcionamento pulmonar e resultando em uma significativa deterioração da qualidade de vida.

Estudos recentes sugerem que a fisioterapia pode desempenhar um papel crucial na melhoria da capacidade funcional e na qualidade de vida dos pacientes com condições pulmonares, como os portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). A inclusão de um protocolo fisioterapêutico de exercícios para reabilitação cardiopulmonar é considerada benéfica para a restauração da qualidade de vida desses pacientes.

A manifestação pulmonar da DECH é especialmente grave, trazendo desafios significativos para a gestão clínica e o manejo hospitalar. Apesar da seriedade desta condição, há uma lacuna notável na literatura médica quanto ao papel específico e aos benefícios da fisioterapia (FT) na reabilitação desses pacientes<sup>1</sup>. Esta revisão exploratória visa sintetizar essas lacunas de abordagem fisioterapêutica na DECH pulmonar e elencar as similaridades com a DPOC, de acordo com a literatura disponível publicada até junho de 2024, ressaltando a importância de mais estudos sobre a fisioterapia como parte fundamental no tratamento desses pacientes.

Esta análise sublinha a necessidade urgente de mais estudos detalhados que explorem a eficácia e a segurança das intervenções fisioterapêuticas para esses pacientes. Além disso, o uso de exercícios de resistência pode melhorar a tolerância ao esforço físico e reduzir sintomas de dispneia<sup>2</sup>. Dispositivos de auxílio ventilatório também são destacados como ferramentas que podem aumentar a eficácia dos programas de reabilitação, permitindo uma maior adesão ao tratamento. Ao explorar estas intervenções, o estudo propõe oferecer uma base de evidências que possa abrir caminhos para novas pesquisas clínicas e melhorar os resultados para pacientes com GVHD pulmonar crônica<sup>3</sup>.

A necessidade de uma abordagem interdisciplinar e integrada para o tratamento da DECH crônica é evidente, e a fisioterapia tem o potencial de desempenhar um papel significativo na melhora dos desfechos clínicos para esses pacientes<sup>4</sup>.

## METODOLOGIA

Esta revisão exploratória tem como objetivo sintetizar as evidências disponíveis sobre a intervenção fisioterapêutica em pacientes com doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) pulmonar crônica e elencar as similaridades fisiopatológicas com a DPOC e assim justificar a necessidade da participação da fisioterapeuta como parte integrante do tratamento

desses pacientes. Para a composição do trabalho de revisão exploratória as bases de dados PubMed, Scielo e Google Scholarship foram utilizadas, tendo como termos de pesquisa utilizados as palavras “DECH pulmonar”, “and”, “fisioterapia” “or” “reabilitação pulmonar”.

A busca foi realizada em junho de 2024. Duplicatas foram removidas e os títulos e resumos dos artigos restantes foram revisados para verificar a elegibilidade, após triagem por títulos, os artigos que se enquadravam na temática pretendida foram selecionados para serem revisados na íntegra.

PLATAFORMA	ENCONTRADOS	SELECIONADOS	EXCLUÍDOS
PUBMED	150 resultados	2 artigos	0 artigos excluídos
GOOGLE SCHOLARSHIP	24 resultados	3 artigos + 1 livro	1 artigo + 1 livro
SCIELO	Não foram encontrados documentos para essa pesquisa	0 artigos selecionados	0 artigos excluídos

Os dados foram sintetizados qualitativamente, organizados em tabelas com padronização das informações extraídas, sendo elas: Dados dos autores (ano, país), Tipo de estudo, População estudada (número de participantes, características demográficas), Intervenções fisioterapêuticas descritas, Resultados principais, Conclusões dos autores. Essa padronização e sintetização em tabelas permite a comparação clara para identificar semelhanças, diferenças e lacunas na literatura.

Como esta é uma revisão de literatura de cunho exploratório, não foi necessária a aprovação de um comitê de ética. No entanto, todos os estudos incluídos na revisão foram avaliados para garantir que cumprissem com os padrões éticos apropriados.

As limitações desta revisão incluem a possível exclusão de estudos relevantes publicados em outras línguas ou fora das bases de dados selecionadas.

**Critérios de Inclusão:**

- Estudos que investigam a intervenção fisioterapêutica em pacientes com DECH pulmonar crônica;
- Estudos que abordam a fisiopatologia da DECH pulmonar;
- Artigos publicados nos últimos 20 anos (2004-2024).
- Estudos escritos em inglês, português e espanhol.
- Ensaio clínico, revisões sistemáticas, estudos observacionais e meta-análises.

**Critérios de Exclusão:**

- Estudos que não abordem diretamente a fisioterapia ou fisiopatologia em DECH;
- Estudos com amostras insuficientes ou qualidade metodológica inadequada;
- Resumos de conferências, cartas ao editor e artigos de opinião sem dados empíricos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), ou GVHD, da sigla inglesa graft versus-host-disease, é uma condição decorrente do transplante de medula óssea (TMO) alogênico aparentado, ou não. Suas manifestações podem acontecer de maneira aguda ou crônica, onde na forma aguda o quadro se inicia em até 100 dias do transplante, enquanto a DECH crônica, em geral, ocorre após este período. Interferindo de forma significativa no cotidiano do transplantado, consegue atingir cerca de 40% a 50% deste público, em locais como pele, boca, fígado, olho, genitália e pulmão, sendo a última a mais <sup>5,6</sup>.

As manifestações sistêmicas do DECH crônico de pulmão podem ser equiparadas as manifestações que ocorrem com pacientes com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), em graus de severidade de moderada a grave, tal equiparação ocorre, visto que ambas situações levam ao paciente a adotar medidas de redução de energia, diminuindo cada vez mais suas atividades, levando ao progressivo descondicionamento físico, que associado à inatividade, inicia um ciclo vicioso de piora dos quadros de dispneia e reserva aos esforços físicos, que se tornam cada vez menores, com maior sensação referida de cansaço, estando presente em atividades de vida diária (AVD's) simples, como, tomar banho, lavar louças e subir pequenos lances de escada<sup>7,8</sup>.

Sobre a qualidade de vida em indivíduos portadores de DPOC, podemos afirmar que ocorre uma perda gradual e progressiva, visto que acerca da verificação de VEF<sub>1</sub> em espirometrias de controle, evidencia-se que o quadro de gravidade de manifestação dos sintomas é inversamente proporcional aos valores de VEF<sub>1</sub>, onde a diminuição desse percentual ocorre em decorrência do aumento da gravidade da doença<sup>4</sup>.

Entre outros indicadores de qualidade de vida, independentemente do nível de severidade do quadro, a perda ponderal, que acarreta disfunção muscular periférica, principalmente de grandes grupos musculares, como quadríceps, diminuição da tolerância ao exercício, quadros de dispneia, tosse crônica, episódios de sibilância, desconforto torácico,

ilustram importante determinante de prognóstico e sobrevida<sup>9</sup>. Todos sintomas que caracterizam sintomas comuns no quadro de exacerbação de DPOC, mas que também se enquadram no dia-a-dia dos pacientes portadores de DECH pulmonar<sup>10</sup>.

O quadro de diminuição periférica de força apresentando acima, evidencia a redução da atividade enzimática aeróbica, baixa fração de fibras musculares tipo I, redução da capilaridade, presença de células inflamatórias e aumento da apoptose, o que permitem que a capacidade aeróbica diminua, permitindo a acidose láctica precoce, levando a fadiga muscular em nível de atividade de pouca intensidade e diminua a tolerância do exercício<sup>2</sup>.

Atualmente, para sua detecção, um dos recursos de avaliação utilizados, é a tomografia computadorizada (TC) de tórax, sendo o método mais comum para acompanhamento da evolução e estadiamento do quadro, visto que esse método permite o estudo das doenças intersticiais e bronquiolares do tórax, evidenciando com grande sensibilidade e especificidade alterações radiológicas esperadas<sup>3,7</sup>, como:

- Bronquiolite obliterante;
- Nódulos pulmonares;
- Espessamento de paredes brônquicas.

Dentre essas caracterizações, a bronquiolite obliterante (BO)<sup>7</sup> é uma importante sinalização compatível a quadro de DECH pulmonar. Tal quadro, manifesta-se a partir de broncopatia inflamatória, inflamando vias aéreas pequenas, causada por dano ao trato respiratório inferior, podendo apresentar também fibrose dos bronquíolos terminais e respiratórios, tendo como principal consequência a diminuição ou completa obliteração do lúmen das vias aéreas, aprisionando de maneira crônica o fluxo aéreo da região<sup>3,7</sup>. Ou seja, caracteriza-se pela presença de tecido de granulação intraluminal nas vias aéreas, podendo apresentar concomitantemente fibrose peri-bronquiolar, com estreitamento do lúmen, levando a um processo cicatricial e obstrutivo, que restringe a saída do ar inalado, podendo tal ocorrência ser evidenciada e comprovada também por diminuição da VEF<sub>1</sub>, em espirometria de controle<sup>7</sup>.

A BO é um quadro recorrente, após o TMO, sendo mais recorrente em pacientes já portadores de DECH pulmonar, ocorrendo em 6-10% dos sobreviventes de longo e com taxa de mortalidade de mais de 50%<sup>1,3,7</sup>.

Visto tais manifestações sistêmicas, podemos propor um plano de atuação fisioterapêutica, que atue em cada aresta de complicação ou manifestação sistêmica ocasionada pelo quadro de DECH pulmonar.

Atualmente, temos recursos disponibilizados pelo estudo de fisiologia do exercício, que nos permite avaliar e intervir em prol do paciente, de acordo com o princípio da especificidade, onde cada indivíduo possui um quadro de atuações benéficas ao seu estado atual, permitindo a imposição de cargas de treino adequada ao seu estado atual, evitando assim que fiquemos presos a unicamente condutas respiratórias, como preconizado pela literatura que pouco descreve a atuação fisioterapêutica nesta situação, deixando uma lacuna que abre brecha para a execução de condutas cada vez mais genéricas e centralizadas unicamente em exercícios respiratórios, que pouco benefício podem trazer ao paciente de maneira isoladas e de aplicação incorreta<sup>4,5</sup>.

A hiperinsuflação dinâmica (HD) é um dos mecanismos de alteração ventilatória que pode contribuir para a limitação das AVD's em pacientes com DPOC, e que pode ser combatido com auxílio da Ventilação não invasiva (VNI), que atua como um tratamento adjunto aos exercícios por reduzir a sobrecarga dos músculos respiratórios, bem como aumenta o tempo expiratório, permitindo um esvaziamento mais completo das unidades pulmonares<sup>7,8</sup>.

Alívio da dispneia, através da redução da hiperinsuflação dinâmica e melhora da troca gasosa, aumento da força e endurance dos músculos respiratórios e otimização do padrão tóraco-abdominal, exercícios respiratórios poderão compor um plano terapêutico. Bem como, exercícios resistidos para os membros superiores, que também possuem eficácia comprovada no auxílio a redução de dispneia, visto que alguns músculos dos membros superiores também atuam como músculos acessórios da respiração, bem como auxiliam em grande parte das atividades cotidianas.

Com base nos exercícios e benefícios ocorridos com pacientes DPOC que apresentaram redução da capacidade funcional, treinamentos que estimulem as fibras musculares do tipo II tem efeito positivo nos testes submáximos de esforço, auxiliando na melhora dos resultados obtidos, refletindo diretamente na realização das AVD's<sup>2</sup>.

Acerca da limitação as AVD's e dificuldade em realizar atividades físicas, alguns testes de limite ao esforço podem ser aplicados, são eles os testes de esforços submáximos, que a depender do nível de descondicionamento do paciente, pode ser enquadrado como nível de esforço máximo, visto a dificuldade e gasto energético maior que o paciente empenhará para realizar a atividade<sup>11,5</sup>.

O teste de caminhada de seis minutos (TC6) analisa respostas gerais sobre os sistemas envolvidos no exercício, demonstrando o nível de limitação ao esforço físico, especialmente sobre ponto de vista cardiovascular e neuromuscular<sup>8</sup>. Além disso, é uma recomendação de ferramenta fisioterapêutica de avaliação de situação cardiorrespiratória estipulada em orientação pela Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO)<sup>12</sup>.

Portanto, o nível de descondicionamento do paciente é ponto de extrema importância a ser avaliado, pois devido a limitação ao esforço, a assistência ventilatória durante o exercício pode ser requerida, tendo papel importante também na tolerância as propostas de intervenção, visto que o paciente precisará atuar em níveis oscilatórios de treinamento (baixo, moderado e alto), solicitado em alguns tipos de treino intercalados. Além disso, dispositivos auxiliares de ventilação reduzem o desconforto respiratório, através de mecanismos como a redução do drive ventilatório hipóxico, retardo da acidose metabólica e auxiliam também na redução da hiperinsuflação dinâmica. Sendo esse último, provavelmente influenciado por reduzir o drive ventilatório e a frequência respiratória. Outras formas de aumentar a sobrecarga de treino, podem incluir, estimulação elétrica do músculo (quadríceps) ou redução da massa muscular periférica, usando apenas um membro durante o treinamento<sup>2,5</sup>.

Utilizando a literatura para DPOC, podemos utilizar a VNI com pressão de suporte (PS) e PEEP (PS + PEEP ou inspiratory positive airway pressure, também conhecido como IPAP, nível acima da EPAP – expiratory positive airway pressure), onde a PS (ou IPAP) deve ser ajustada para gerar um volume corrente (VC) por volta de 6 a 8 mL/kg e frequência respiratória (FR) <30/min, respeitando a fórmula predita<sup>12</sup>.

VC Ideal para 6mL-8mL

- Homens:  $50 + 0,91 \times (\text{altura em cm} - 152,4)$ .
- Mulheres:  $45,5 + 0,91 \times (\text{altura em cm} - 152,4)$ .

A avaliação desses pacientes é muito importante para a ilustração do quadro que o paciente vive, proporcionando assim uma atuação conjunta no restabelecimento funcional do paciente, onde cada profissional pode contribuir de acordo com sua área de formação para a manutenção do bem-estar deste indivíduo<sup>12</sup>.

Os principais riscos atribuídos ao estudo é o risco de evento cardíaco e broncoespasmo induzido pelo esforço físico<sup>11</sup>. No entanto, para tal, a supervisão da prática de exercícios físicos durante toda sua totalidade, bem como a monitoração de sinais vitais, Frequência Cardíaca

(FC), Saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) e ausculta pulmonar (AP), faz-se necessária, visto que demais medidas disponíveis na unidade de internação (UI)<sup>9</sup>.

Anualmente, a incidência da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH), que pode ocorrer após um transplante de células-tronco hematopoéticas, é significativa no contexto global. Estima-se que aproximadamente 30.000 novos casos de DECH sejam diagnosticados a cada ano em todo o mundo, portanto, a necessidade de estudos específicos sobre a eficácia das intervenções fisioterapêuticas para DECH pulmonar crônica é uma necessidade comprovada, pois a ausência de protocolos padronizados para reabilitação pulmonar nesses pacientes pode implicar seriamente na qualidade de vida e sobrevida desses pacientes. Estudos de larga escala são necessários para desenvolver diretrizes clínicas robustas, focando na personalização das intervenções e na avaliação dos resultados.

As Intervenções fisioterapêuticas têm o potencial de melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes com DECH pulmonar crônica. A implementação de programas de reabilitação pulmonar personalizados pode ajudar na recuperação funcional.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As intervenções fisioterapêuticas podem representar um recurso benéfico para pacientes com DECH pulmonar crônica, apesar da limitação das evidências disponíveis. Programas de reabilitação modelados a partir de abordagens para DPOC podem ser um ponto de partida promissor.

A fisioterapia demonstra capacidade de melhorar a funcionalidade e a qualidade de vida desses pacientes, potencialmente reduzindo a mortalidade associada à DECH pulmonar crônica. No entanto, a comunidade científica e os profissionais de saúde necessitam priorizar pesquisas nesta área para desenvolver protocolos baseados em evidências que otimizem os desfechos clínicos.

A Doença do Enxerto contra o Hospedeiro crônica continua a ser uma complicação significativa e desafiadora para pacientes submetidos a Transplante de Células Hematopoiéticas. A abordagem convencional foca predominantemente em aspectos farmacológicos e cuidados gerais, negligenciando o potencial de intervenções complementares como a fisioterapia, que desempenha um papel crucial na melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

A análise realizada revela uma lacuna evidente na literatura atual sobre a eficácia e segurança das intervenções fisioterapêuticas em pacientes com GVHD crônica, especialmente aqueles com manifestações pulmonares. Embora a fisioterapia possa ser uma intervenção segura, a escassez de estudos robustos e a variabilidade nos protocolos utilizados destacam a necessidade premente de mais pesquisas para padronizar e otimizar essas abordagens.

Recomenda-se que futuros estudos se concentrem especificamente na eficácia das intervenções fisioterapêuticas. É imperativo que a comunidade científica e os profissionais de saúde continuem a explorar e a desenvolver essas intervenções, promovendo uma abordagem integrada no tratamento dessa condição desafiadora. Além disso, a elaboração de diretrizes clínicas baseadas em evidências é crucial para orientar os profissionais de saúde na implementação de programas de reabilitação eficazes e seguros.

A fisioterapia possui um potencial fundamental no cuidado de pacientes com DECH crônico, oferecendo uma alternativa valiosa para melhorar a qualidade de vida e os desfechos clínicos desses indivíduos.

## REFERÊNCIAS

1. BERNARD, S. et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. V. 158, p.629-634, 1998.
2. FERNANDES, ABS. Reabilitação Respiratória em DPOC. *Pulmão RJ* – 2009.
3. HOCHHEGGER, et al. Chest computed tomography in bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation. *Radiol Bras* vol.50 no.3 São Paulo May/June 2017 <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2017.50.3e3>
4. KAWAKAMI, L. et al. Avaliação dos fatores de comorbidade e sua relação com a qualidade de vida em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*. São Carlos, v. 9,n. 2, p. 145-150. Mai/ ago. 2005.
5. LANGER, D. et al. Guia para prática clínica: Fisioterapia em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *Rev. Bras. Fisioter.* 2009;13(3):183-204.
6. “Mais de 40% dos pacientes transplantados de medula óssea podem desenvolver doença do enxerto contra o hospedeiro”. IBCC, 2020. Disponível em: <https://ibcc.org.br/mais-de-40-dos-pacientes-transplantados-de-medula-ossea-podem-desenvolver-doenca-do-enxerto-contra-o-hospedeiro/>
7. Ralph DD, Springmeyer SC, Sullivan KM, et al. Rapidly progressive air-flow obstruction in marrow transplant recipients. Possible association between obliterative bronchiolitis and chronic graft-versus-host disease. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129:641-4.

8. RODRIGUES, S.L. Reabilitação pulmonar: Conceitos básicos. São Paulo: Manole, 2003.
9. SCANLAN, C. L.; STOLLER, J. K.; WILKINS, R. L. Fundamentos de terapia respiratória de Egan. São Paulo: Manole, 2000.
10. TARANTINO, A. B. Doenças pulmonares. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
11. RADIOPAEDIA. Graft versus host disease (pulmonary manifestations). Disponível em: <<https://radiopaedia.org/articles/graft-versus-host-disease-pulmonary-manifestations>>. Acesso em: 9 jun. 2024.
12. ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica. São Paulo: AMIB, 2013. 176 p. Disponível em: <<https://sbpt.org.br/portal/diretrizes-brasileiras-de-ventilacao-mecanica-2013/>>. Acesso em: 9 jun. 2024.
13. Research and Markets. Graft Versus Host Disease (GvHD) Epidemiology Forecast Insight [Internet]. Dublin: Research and Markets; 2021. Disponível em: <https://www.businesswire.com/news/home/20210624005599/en/Global-Graft-Versus-Host-Disease-GVHD-Epidemiology-Forecast-Report-2021-2030>. Acesso em: 19 jun. 2024.
14. Ambrozini ARP, Paschoal AMJ, Raquel DFS, Borges JBC, Quitério RJ. Associação do treinamento resistido e aeróbico em pacientes com doença pulmonar crônica. Rev. Ter. Man. 2013;11(53):327-332.
15. Funke VA, Moreira MC, Vigorito AC. Acute and chronic Graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. Rev Assoc Med Bras (1992). 2016 Oct;62 Suppl 1:44-50. doi: 10.1590/1806-9282.62.suppl1.44. PMID:27982319.
16. Mancuso EV, Rezende NA. Testes de função pulmonar no transplante de medula óssea: revisão sistemática [Pulmonary function testing in bone marrow transplantation: a systematic review]. Rev Port Pneumol. 2006 Jan-Feb;12(1):61-9. Portuguese. doi: 10.1016/s0873-2159(15)30422-0. PMID: 16572257.