



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.40, número 1, p. 1-98 Janeiro/Fevereiro 2014

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

ASMA

Fatores relacionados ao uso incorreto dos dispositivos inalatórios em pacientes asmáticos

CIRURGIA

Mortalidade, morbidade e categorização de risco para complicações perioperatórias em pacientes com câncer de pulmão

DPOC

PLATINO, estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC na cidade de São Paulo: o problema do subdiagnóstico

Incidence of pulmonary embolism during COPD exacerbation

EXPERIMENTAL

A new experimental model of cigarette smoke-induced emphysema in Wistar rats

FISIOTERAPIA

Compressão torácica com incremento da pressão em ventilação com pressão de suporte: efeitos na remoção de secreções, hemodinâmica e mecânica pulmonar em pacientes em ventilação mecânica

PEDIATRIA

Empyema and bacteremic pneumococcal pneumonia in children under five years of age

PLEURA

Can ultrasound guidance reduce the risk of pneumothorax following thoracentesis?

TERAPIA INTENSIVA

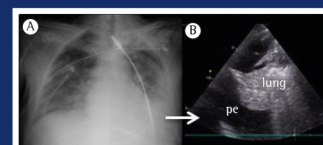
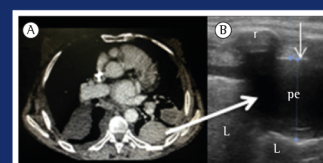
Avaliação de riscos de readmissão em UTI através do escore *Stability and Workload Index for Transfer*

TUBERCULOSE

The burden of disease due to tuberculosis in the state of Santa Catarina, Brazil

DESTAQUE

Ultrassonografia no derrame pleural



Free Full Text in English

www.jornaldepneumologia.com.br



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.40, número 1, p. 1-98 Janeiro/Fevereiro 2014

Editor Chefe

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Editores Executivos

Bruno Guedes Baldi – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Carlos Viana Poyares Jardim – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Pedro Caruso – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Rogério de Souza – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Editores Associados

Afrânio Lineu Kritski – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ

Álvaro A. Cruz – Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA

Celso Ricardo Fernandes de Carvalho – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Fábio Biscegli Jatene – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

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

Ilma Aparecida Paschoal – Universidade de Campinas, Campinas, SP

José Alberto Neder – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

Renato Tetelbom Stein – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Sérgio Saldanha Menna-Barreto – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Conselho Editorial

Alberto Cukier – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Ana C. Krieger – New York School of Medicine, New York, USA

Ana Luiza Godoy Fernandes – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

Antonio Segorbe Luis – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Brent Winston – Department of Critical Care Medicine, University of Calgary, Calgary, Canada

Carlos Alberto de Assis Viegas – Universidade de Brasília, Brasília, DF

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

Carmen Silvia Valente Barbas – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Chris T. Bolliger – University of Stellenbosch, Stellenbosch, South Africa

Dany Jasnowodolinski – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

Douglas Bradley – University of Toronto, Toronto, ON, Canadá

Denis Martinez – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Edson Marchiori – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ

Emilio Pizzichini – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC

Frank McCormack – University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, OH, USA

Gustavo Rodrigo – Departamento de Emergencia, Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo, Uruguay

Irma de Godoy – Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP

Isabela C. Silva – Vancouver General Hospital, Vancouver, BC, Canadá

J. Randall Curtis – University of Washington, Seattle, Wa, USA

John J. Godleski – Harvard Medical School, Boston, MA, USA

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

José Dirceu Ribeiro – Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brazil

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

José Roberto de Brito Jardim – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

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

Kevin Leslie – Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA

Luiz Eduardo Nery – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

Marc Miravittles – Hospital Clinic, Barcelona, España

Marcelo Alcântara Holanda – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE

Marcos Ribeiro – University of Toronto, Toronto, ON, Canadá

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

Marisa Dolnikoff – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

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

Nestor Muller – Vancouver General Hospital, Vancouver, BC, Canadá

Noé Zamel – University of Toronto, Toronto, ON, Canadá

Paul Noble – Duke University, Durham, NC, USA

Paulo Francisco Guerreiro Cardoso – Pavilhão Pereira Filho, Porto Alegre, RS

Paulo Pego Fernandes – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

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

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

Richard W. Light – Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

Rik Gosselink – University Hospitals Leuven, Bélgica

Robert Skomro – University of Saskatoon, Saskatoon, Canadá

Rubin Tudor – University of Colorado, Denver, CO, USA

Sonia Buist – Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA

Talmadge King Jr. – University of California, San Francisco, CA, USA

Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz – Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP

Vera Luiza Capelozzi – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Associação Brasileira
de Editores Científicos



Publicação Indexada em:
Latindex, LILACS, Scielo
Brazil, Scopus, Index
Copernicus, ISI Web of
Knowledge e MEDLINE

Disponível eletronicamente nas
versões português e inglês:
www.jornaldepneumologia.com.br e
www.scielo.br/jbpneu



ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS

SciELO
Brazil

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

latindex



Jornal Brasileiro de Pneumologia

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Secretaria: SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 - Brasília - DF, Brasil. Telefone (55) (61) 3245-1030/ 0800 616218. Site: www.sbpt.org.br. E-mail: sbpt@sbpt.org.br

O **Jornal Brasileiro de Pneumologia ISSN 1806-3713**, é uma publicação bimestral da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Os conceitos e opiniões emitidos nos artigos são de inteira responsabilidade de seus autores. Permitida a reprodução total ou parcial dos artigos, desde que mencionada a fonte.

Diretoria da SBPT (Biênio 2013-2014):

Presidente: Jairo Sponholz Araújo (PR)
Secretária-Geral: Raquel Melo Nunes Carvalho Feitosa (DF)
Diretor de Defesa Profissional: Mário Sérgio Nunes (DF)
Diretor Financeiro: João Daniel Bringel Rego (DF)
Diretor Científico: Emilio Pizzichini (SC)
Diretor de Ensino e Exercício Profissional: Alberto Cukier (SP)
Diretor de Comunicação: Marcelo Alcântara Holanda (CE)
Presidente do Congresso SBPT 2014: José Miguel Chatkin (RS)
Presidente Eleito (Biênio 2015/2016): Renato Maciel (MG)
Presidente do Conselho Deliberativo: Roberto Stirbulov (SP)

CONSELHO FISCAL:

Efetivos: Carlos Alberto Gomes dos Santos (ES), Clóvis Botelho (MT), Saulo Maia Davila Melo (SE)
Suplentes: Maurício Meireles Góes (MG), Ângelo Ferreira da Silva (SC), Valéria Maria Augusto (MG)

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Ações Programáticas - Alcindo Cerci Neto (PR)
Cirurgia Torácica - Darcy Ribeiro Pinto Filho (RS)
Distúrbios Respiratórios do Sono - Gleison Marinho Guimarães (RJ)
Endoscopia Respiratória - Viviane Rossi (SP)
Função Pulmonar - João Marcos Salge (SP)
Imagem - Alexandre Dias Mançano
Patologia Pulmonar - Rimarcs Gomes Ferreira (SP)
Pesquisa Clínica - Oliver Augusto Nascimento (SP)
Pneumologia Pediátrica - Paulo Cesar Kussek (PR)
Residência Médica - Alberto Cukier (SP)

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Asma - Marcia Margareth Menezes Pizzichini (SC)
Câncer Pulmonar - Ilka Lopes Santoro (SP)
Circulação Pulmonar - Daniel Waetge (RJ)
Doença Pulmonar Avançada - Valéria Maria Augusto (MG)
Doenças Intersticiais - Mariana Silva Lima (SP)
Doenças Respiratórias Ambientais e Ocupacionais - Hermano Albuquerque de Castro (RJ)
DPOC - Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren (PE)
Epidemiologia - Ricardo de Amorim Corrêa (MG)
Fibrose Cística - Marcelo Bicalho de Fuccio (MG)
Infecções Respiratórias e Micose - Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo (CE)
Pleura - Bernardo H. Maranhão (RJ)
Relações Internacionais - Mauro Musa Zamboni (RJ)
Tabagismo - Luiz Carlos Corrêa da Silva (RS)
Terapia Intensiva - Augusto Manoel de Carvalho Farias (BA)
Tuberculose - Eliana Dias Matos (BA)

SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA

Endereço: SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 - Brasília - DF, Brasil. Telefone (55) (61) 3245-1030/ 0800 616218.
Assistente Editorial: Luana Maria Bernardes Campos. E-mail: jpnepneumo@jornaldepnepneumologia.com.br
Tiragem: 1100 exemplares
Distribuição: Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas
Impresso em papel livre de ácidos

APOIO:



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



Expediente



EDITORIAL

1 - Lung ultrasound in the evaluation of pleural effusion

Ultrassom de pulmão na avaliação de derrame pleural

Elena Prina, Antoni Torres, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLES

6 - Can ultrasound guidance reduce the risk of pneumothorax following thoracentesis?

A ultrassonografia pode reduzir o risco de pneumotórax após toracocentese?

Alessandro Perazzo, Piergiorgio Gatto, Cornelius Barlascini, Maura Ferrari-Bravo, Antonello Nicolini

13 - Fatores relacionados ao uso incorreto dos dispositivos inalatórios em pacientes asmáticos

Factors related to the incorrect use of inhalers by asthma patients

Paulo de Tarso Roth Dalcin, Denis Maltz Grutcki, Paola Paganella Laporte, Paula Borges de Lima, Samuel Millán Menegotto, Rosemary Petrik Pereira

21 - Mortalidade, morbidade e categorização de risco para complicações perioperatórias em pacientes com câncer de pulmão

Morbidity, mortality, and categorization of the risk of perioperative complications in lung cancer patients

Fabiana Stanzani, Denise de Moraes Paisani, Anderson de Oliveira, Rodrigo Caetano de Souza, João Aléssio Juliano Perfeito, Sonia Maria Faresin

30 - PLATINO, estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC na cidade de São Paulo: o problema do subdiagnóstico

PLATINO, a nine-year follow-up study of COPD in the city of São Paulo, Brazil: the problem of underdiagnosis

Graciane Laender Moreira, Beatriz Martins Manzano, Mariana Rodrigues Gazzotti, Oliver Augusto Nascimento, Rogelio Perez-Padilla, Ana Maria Baptista Menezes, José Roberto Jardim

38 - Incidence of pulmonary embolism during COPD exacerbation

Incidência de embolia pulmonar durante exacerbação da DPOC

Evrin Eylem Akpinar, Derya Hoşgun, Serdar Akpinar, Gökçe Kaan Ataç, Beyza Doğanay, Meral Gulhan

46 - A new experimental model of cigarette smoke-induced emphysema in Wistar rats

Um novo modelo experimental de enfisema induzido por fumaça de cigarro em ratos Wistar

Rodrigo de las Heras Kozma, Edson Marcelino Alves, Valter Abraão Barbosa-de-Oliveira, Fernanda Degobbi Tenorio Quirino dos Santos Lopes, Renan Cenize Guardia, Henrique Vivi Buzo, Carolina Arruda de Faria, Camila Yamashita, Manzelio Cavazzana Júnior, Fernando Frei, Maria José de Oliveira Ribeiro-Paes, João Tadeu Ribeiro-Paes

55 - Compressão torácica com incremento da pressão em ventilação com pressão de suporte: efeitos na remoção de secreções, hemodinâmica e mecânica pulmonar em pacientes em ventilação mecânica

Chest compression with a higher level of pressure support ventilation: effects on secretion removal, hemodynamics, and respiratory mechanics in patients on mechanical ventilation

Wagner da Silva Naue, Luiz Alberto Forgiarini Junior, Alexandre Simões Dias, Sílvia Regina Rios Vieira

61 - The burden of disease due to tuberculosis in the state of Santa Catarina, Brazil

A carga de doença por tuberculose no estado de Santa Catarina

Glênio César Nunes Ferrer, Rosemeri Maurici da Silva, Kelian Tenfen Ferrer, Jefferson Traebert



COMUNICAÇÃO BREVE / BRIEF COMMUNICATION

69 - Empyema and bacteremic pneumococcal pneumonia in children under five years of age
Empiema e pneumonia pneumocócica bacterêmica em menores de cinco anos de idade
 Maria Regina Alves Cardoso, Cristiana Maria Costa Nascimento-Carvalho, Fernando Ferrero, Eitan Naaman Berezin, Raul Ruvinsky, Clemax Couto Sant'Anna, Maria Cristina de Cunto Brandileone, Maria de Fátima Bazhuni Pombo March, Ruben Maggi, Jesus Feris-Iglesias, Yehuda Benguigui, Paulo Augusto Moreira Camargos; the CARIBE group

73 - Avaliação de riscos de readmissão em UTI através do escore *Stability and Workload Index for Transfer*
Assessment of ICU readmission risk with the Stability and Workload Index for Transfer score
 Daiane Ferreira Oakes, Ingrid Nemitz Krás Borges, Luiz Alberto Forgiarini Junior, Marcelo de Mello Rieder

RELATO DE CASO / CASE REPORT

77 - Doença pulmonar intersticial aguda induzida por adalimumabe em paciente com artrite reumatoide
Adalimumab-induced acute interstitial lung disease in a patient with rheumatoid arthritis
 Olívia Meira Dias, Daniel Antunes Silva Pereira, Bruno Guedes Baldi, André Nathan Costa, Rodrigo Abensur Athanazio, Ronaldo Adib Kairalla, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

82 - Add-on treatment with nebulized hypertonic saline in a child with plastic bronchitis after the Glenn procedure
Tratamento adjuvante com nebulização de salina hipertônica em uma criança com bronquite plástica após operação de Glenn
 Grzegorz Lis, Ewa Cichocka-Jarosz, Urszula Jedynak-Wasowicz, Edyta Glowacka

CARTAS AO EDITOR / LETTER TO THE EDITOR

86 - Uso de tiotrópio e função pulmonar em portadores de bronquiolite constritiva
Tiotropium use and pulmonary function in patients with constrictive bronchiolitis
 Alexandre Melo Kawassaki, Leticia Kawano-Dourado, Ronaldo Adib Kairalla

89 - Pneumonia intersticial após exposição a polímeros fluorocarbonados
Interstitial pneumonia following exposure to fluorocarbon polymers
 Eduardo Algranti, Thais Mauad

92 - Pneumoconiose mista a silicatos e metais duros associada à síndrome de Sjögren primária relacionada com a sílica
Mixed pneumoconiosis due to silicates and hard metals associated with primary Sjögren's syndrome due to silica
 Pedro Gonçalo de Silva Ferreira, António Jorge Correia Gouveia Ferreira, Lina Maria Rodrigues de Carvalho, António Segorbe Luís

96 - Mounier-Kuhn syndrome: a rare and often overlooked cause of bronchial dilation and recurrent respiratory tract infections
Síndrome de Mounier-Kuhn: uma causa rara e muitas vezes negligenciada de dilatação brônquica e de infecções recorrentes do trato respiratório
 Shailendra Kapoor

97 - Respuesta de los autores
 Mauricio González-García

ERRATA / ERRATUM

98 - ERRATA

Lung ultrasound in the evaluation of pleural effusion

Ultrassom de pulmão na avaliação de derrame pleural

Elena Prina, Antoni Torres, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

In recent years, there has been an increasing interest in the use of ultrasound for the evaluation of chest diseases, especially for the study of bedridden, critically ill patients. In fact, the ultrasound method presents various advantages: it uses no radiation; it is inexpensive; it can be used at the bedside; it is noninvasive; and it can be repeated as necessary. In addition, ultrasound is starting to be a method used by professionals, other than radiologists, who have specific clinical questions,⁽¹⁾ having become an important tool for the pulmonary physician. In this context, the utility of ultrasound for the diagnosis and management of pleural effusion is well documented.

In the present issue of the Brazilian Journal of Pulmonology, Perazzo et al.⁽²⁾ present a randomized controlled trial aimed at assessing whether ultrasound-assisted thoracentesis, in contrast with a blinded method, would reduce the rate of pneumothorax. The authors also aimed to assess whether ultrasound improves the efficacy of the procedure (in terms of the number of successful fluid removal procedures and the amount of fluid removed). It is of note that, in that study, experienced operators performed both methods, following a standardized protocol, in order to focus attention on the influence of using ultrasound or not, and removed other factors that could be responsible for complications. For these purposes, 160 inpatients and outpatients with pleural effusion requiring pleural puncture were randomized into two groups. In the study group (comprising 80 patients), thoracentesis was performed with the use of ultrasound, whereas it was performed without ultrasound in the control group (also comprising 80 patients). In comparing the study and control groups, the authors observed that the former had a significantly lower pneumothorax rate (1.25% vs. 12.5%; $p = 0.009$; OR = 0.09), a higher number of patients with successful drainage (79/80 vs. 72/80), and a higher amount of fluid drained (mean $\pm$ SD: 960 $\pm$ 500 mL vs. 770 $\pm$ 480 mL). They concluded that the use of ultrasound during thoracentesis

reduced the number of cases of pneumothorax and increased the efficiency of the procedure.

The findings of Perazzo et al.⁽²⁾ corroborate data already described in the literature—thoracentesis involving the use of ultrasound is safer than is the blinded approach. Nevertheless, the study is interesting because it confirms the idea that ultrasound can provide advantages even to more experienced operators. In addition, the study is a randomized controlled trial, which increases the power of their findings.

Despite its utility, ultrasound presents some limitations. Soft tissue edema, subcutaneous emphysema, or obesity can reduce the quality of the images. We also think that physicians need adequate training in order to avoid misreading ultrasound images and, consequently, to avoid mistakes.

Ultrasound and diagnosis of pleural effusion

The first step in the evaluation of patients with suspected pleural effusion is to confirm the diagnosis, especially in the case of a white hemithorax on chest X-rays. Ultrasound is a useful method for these purposes because it allows the distinction between effusion and lung consolidations⁽³⁾ and has a higher accuracy in detecting pleural effusion in comparison with bedside chest X-rays (93% vs. 47%).⁽⁴⁾ In fact, chest X-rays can detect the presence of pleural effusion in patients in the orthostatic position only if the volume of the effusion is at least 200 mL,⁽⁵⁾ and the sensitivity of this method decreases in the supine position, whereas ultrasound can detect effusions as small as 20 mL.⁽⁶⁾

The ultrasound evaluation of a patient in a sitting position is better because it allows a more precise quantification of pleural effusion. In this position, the free fluid will collect in the dependent space, whereas it will be found in a posterior location with the patient in the supine position. In addition, ultrasound allows the identification of adjacent structures: chest wall, hemidiaphragm (over the liver or spleen), and visceral pleural surface. This is important,

especially in the case of an invasive procedure, in order to avoid organ injury (Figure 1).

A second step is the distinction between transudative and exudative pleural effusions. The aspect of pleural effusion on ultrasound can suggest the nature of the fluid, although a definitive diagnosis requires a thoracentesis in order to allow physical, chemical, and microbiological studies. According to the characteristics of the pleural effusion on ultrasound, it can appear as anechoic (black), complex nonseptated (black with white strands), complex septated (black with white septa), or homogeneously echogenic (white).⁽⁷⁾ In general, the presence of complex pleural effusion suggests exudative effusion, whereas an anechogenic effusion might be transudative. However, in contrast to what we expect, transudative effusion can also appear as complex nonseptated effusion⁽⁸⁾; this is due to the fact that transudates are not pure water,

having various components (i.e., cells, proteins, and lipids), and exudative effusions can also appear as anechogenic effusion. Homogeneous echogenic effusions are the result of hemorrhagic effusions or empyema (Table 1).

In some cases, ultrasound images other than those of the effusion can help assess the nature of the pleural effusion. For example, the presence of thickened pleura or of a pulmonary consolidation with dynamic air bronchogram (suggestive of an infectious origin) is usually indicative of an exudate. The presence of a diffuse sign of lung congestion (B lines) suggests transudative effusion during heart failure.

Laing & Filly⁽⁹⁾ reported that nearly 20% of the anechogenic images of the pleura revealed a solid lesion, not the presence of fluid. Therefore, especially in cases of small or loculated pleural effusion (Figure 2), or when thoracentesis is requested, it is important to focus on the differential diagnosis. One aspect that can facilitate the diagnosis is that pleural effusions are associated with a typical movement of the adjacent structure that determines a change in the shape of the effusion—the movement of the collapsed lung into the effusion or that of particles inside the fluid. The use of the M mode can help in the visualization of the sinusoidal movement of the collapsed lung in the fluid (sinusoid sign).⁽¹⁰⁾ However, very dense or loculated pleural effusions might present no variation in the shape.

Although various ultrasound methods have been described for the quantification of the volume of pleural effusions,⁽¹¹⁾ they all require several measurements. We believe that knowledge of the exact amount of fluid has limited usefulness in clinical practice. Therefore, we prefer a qualitative approach, which is summarized in Table 2. In addition, ultrasound can help estimate the effect of pleural effusion on the lung parenchyma by enabling the visualization of different degrees of collapse. This information, combined with clinical judgment, can help physicians in the

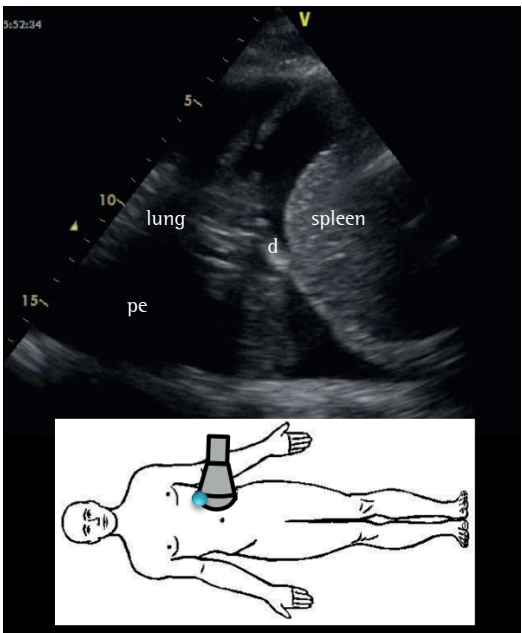


Figure 1 – Ultrasound identification of pleural effusion at a specific site (lower image). pe: pleural effusion; d: diaphragm; and c: chest wall.

Table 1 – Ultrasound patterns and the nature of pleural effusion.

Pattern	Transudative	Exudative	Hemorrhagic
Anechogenic	✓	✓	
Complex nonseptated	✓	✓	
Complex septated		✓	
Echogenic		✓	✓

decision-making process regarding thoracentesis (Figure 3).

Ultrasound and thoracentesis

The use of ultrasound in thoracentesis reduces the rate of complications (i.e., pneumothorax) and increases the successfulness of fluid removal when compared with traditional methods.⁽¹²⁾ Ultrasound is especially useful when the pleural effusion is small or loculated.

Ultrasound allows the identification of the best site to perform the puncture and the measurement of the depth of the adjacent organs in order to avoid organ injury. For experts, ultrasound allows the study of the intercostal spaces prior to needle insertion, in order to identify aberrantly positioned intercostal vessels, thus avoiding vascular injury.

On ultrasound images, the appearance of pleural effusion can also provide clues to the necessary intervention: for example, a complex septated effusion could require the use of a larger catheter. There are two different techniques employed in thoracentesis with the use of ultrasound: the landmark-based method, in which ultrasound is used in order to identify the best site of the puncture; and the ultrasound-guided method, in which the procedure is closely monitored in real time by continuous visualization of the needle. This second method requires the involvement of a professional who is more experienced in the use of ultrasound.

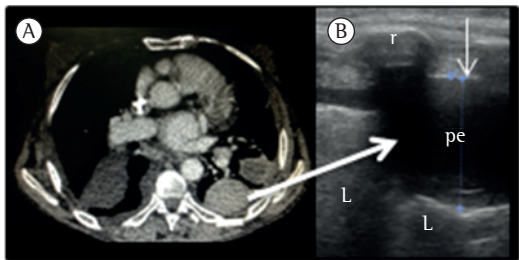


Figure 2 – CT (in A) and ultrasound (in B) revealing loculated pleural effusion. pe: pleural effusion; L: lung; and r: rib. The thin arrow indicates the parietal pleural line.

Ultrasound and pneumothorax

The use of ultrasound reduces the risk of pneumothorax following thoracocentesis from 18% to 3%.⁽¹³⁾ As shown in one retrospective study,⁽¹³⁾ that is especially true when the ultrasound-guided method is used, the rates of pneumothorax being significantly lower than when the landmark-based method is used (4% vs. 10%). In addition, Weingardt et al.⁽¹⁴⁾ demonstrated that ultrasound can be an effective rescue method in 88% of cases in which blind thoracocentesis is unsuccessful. The authors noted that, in 69% of those cases, the site of puncture chosen in the blind approach was below the diaphragm. Interestingly, ultrasound-guided thoracentesis resulted safe for use in mechanically ventilated patients as well.⁽¹⁵⁾

Ultrasound is also a more useful method to detect pneumothorax after thoracentesis than are chest X-rays using a supine anterior approach. The sensitivity of these two methods is 78.6% and 39.8%, respectively, whereas their specificity is 98.4% and 99.3%, respectively.⁽¹⁶⁾

As shown in Figure 4, the major ultrasonographic signs for the diagnosis of pneumothorax are the absence of lung sliding—movement of the pleura during respiratory excursion—which is more evident using the M mode with the stratosphere sign; the absence of B lines (negative predictive value: 100%); and the presence of the lung point (positive

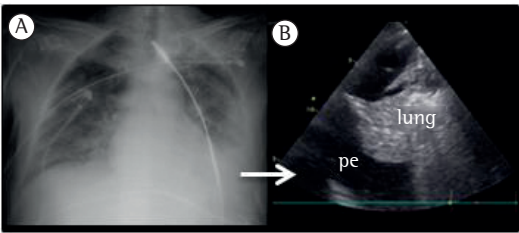


Figure 3 – X-ray (in A) and ultrasound (in B) revealing pleural effusion and lung collapse. pe: pleural effusion.

Table 2 – Ultrasound quantification of pleural effusion.

Quantification	Ultrasound visualization	Volume estimation, mL
Minimal	Costophrenic angle	≤ 100
Small	Range, one probe	100-500
Moderate	Range, two probes	500-1,500
Large or massive	Range, three or more probes	>1,500

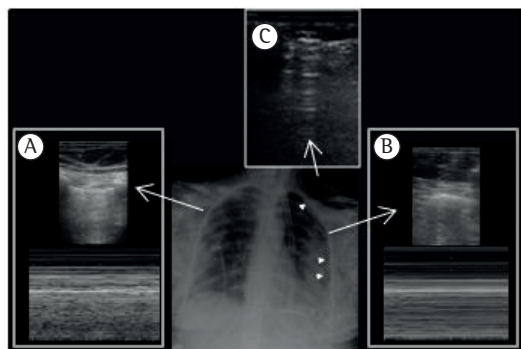


Figure 4 – Ultrasound signs of pneumothorax. In A, normal lung, showing the seashore sign in M mode. In B, pneumothorax, showing the stratosphere sign in M mode. In C, subcutaneous emphysema. Arrowheads indicate the pneumothorax.

predictive value: 100%) in the absence of massive pneumothorax.

In summary, ultrasound represents a highly useful tool for the evaluation of patients with pleural effusion during the diagnostic phase and in combination with invasive procedures.

Elena Prina*

Department of Pulmonology, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil
Institut Clínic del Tórax (ICT), Servei de Pneumologia, Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Ciber de Enfermedades Respiratorias, Barcelona, Spain

Antoni Torres

Full Professor of Pulmonology, Institut Clínic del Tórax (ICT), Servei de Pneumologia, Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Ciber de Enfermedades Respiratorias, Barcelona, Spain

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho
Full Professor of Pulmonology, Heart Institute (InCor), Hospital das Clínicas, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

References

1. Koenig SJ, Narasimhan M, Mayo PH. Thoracic ultrasonography for the pulmonary specialist. *Chest*. 2011;140(5):1332-41. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-0348>
2. Perazzo A, Gatto P, Barlaschini C, Ferrari-Bravo M, Nicolini A. Can ultrasound guidance reduce the risk of pneumothorax following thoracentesis? *J Bras Pneumol*. 2014;40(1):6-12.
3. Yu CJ, Yang PC, Wu HD, Chang DB, Kuo SH, Luh KT. Ultrasound study in unilateral hemithorax opacification. Image comparison with computed tomography. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(2):430-4. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/147.2.430>
4. Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby JJ. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2004;100(1):9-15. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200401000-00006>
5. Blackmore CC, Black WC, Dallas RV, Crow HC. Pleural fluid volume estimation: a chest radiograph prediction rule. *Acad Radiol*. 1996;3(2):103-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1076-6332\(05\)80373-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1076-6332(05)80373-3)
6. Rahman NM, Singanayagam A, Davies HE, Wrightson JM, Mishra EK, Lee YC, et al. Diagnostic accuracy, safety and utilisation of respiratory physician-delivered thoracic ultrasound. *Thorax*. 2010;65(5):449-53. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.128496>
7. Lomas DJ, Padley SG, Flower CD. The sonographic appearances of pleural fluid. *Br J Radiol*. 1993;66(787):619-24. <http://dx.doi.org/10.1259/0007-1285-66-787-619>
8. Chen HJ, Tu CY, Ling SJ, Chen W, Chiu KL, Hsia TC, et al. Sonographic appearances in transudative pleural effusions: not always an anechoic pattern. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34(3): 362-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.09.009>
9. Laing FC, Filly RA. Problems in the application of ultrasonography for the evaluation of pleural opacities. *Radiology*. 1978;126(1):211-4.
10. Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann Intensive Care*. 2014;4(1):1. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-4-1>
11. Remérand F, Dellamonica J, Mao Z, Ferrari F, Bouhemad B, Jianxin Y, et al. Multiplane ultrasound approach to quantify pleural effusion at the bedside. *Intensive Care Med*. 2010;36(4):656-64. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-1769-9>
12. Diacon AH, Brutsche MH, Soler M. Accuracy of pleural puncture sites: a prospective comparison of clinical examination with ultrasound. *Chest*. 2003;123(2):436-41. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.2.436>
13. Barnes TW, Morgenthaler TI, Olson EJ, Hesley GK, Decker PA, Ryu JH. Sonographically guided thoracentesis and rate

*Dr. Prina is a research fellow supported by the long-term research fellowship program of the European Respiratory Society.

- of pneumothorax. *J Clin Ultrasound*. 2005;33(9):442-6. <http://dx.doi.org/10.1002/jcu.20163>
14. Weingardt JP, Guico RR, Nemcek AA Jr, Li YP, Chiu ST. Ultrasound findings following failed, clinically directed thoracenteses. *J Clin Ultrasound*. 1994;22(7):419-26. <http://dx.doi.org/10.1002/jcu.1870220702>
 15. Lichtenstein D, Hulot JS, Rabiller A, Tostivint I, Mezière G. Feasibility and safety of ultrasound-aided thoracentesis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 1999;25(9):955-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340050988>
 16. Alrajab S, Youssef AM, Akkus NI, Caldito G. Pleural ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of pneumothorax: review of the literature and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(5):R208. <http://dx.doi.org/10.1186/cc13016>

Can ultrasound guidance reduce the risk of pneumothorax following thoracentesis?*,**

A ultrassonografia pode reduzir o risco de pneumotórax após toracocentese?

Alessandro Perazzo, Piergiorgio Gatto, Cornelius Barlascini,
Maura Ferrari-Bravo, Antonello Nicolini

Abstract

Objective: Thoracentesis is one of the bedside procedures most commonly associated with iatrogenic complications, particularly pneumothorax. Various risk factors for complications associated with thoracentesis have recently been identified, including an inexperienced operator; an inadequate or inexperienced support team; the lack of a standardized protocol; and the lack of ultrasound guidance. We sought to determine whether ultrasound-guided thoracentesis can reduce the risk of pneumothorax and improve outcomes (fewer procedures without fluid removal and greater volumes of fluid removed during the procedures). In our comparison of thoracentesis with and without ultrasound guidance, all procedures were performed by a team of expert pulmonologists, using the same standardized protocol in both conditions. **Methods:** A total of 160 participants were randomly allocated to undergo thoracentesis with or without ultrasound guidance ($n = 80$ per group). The primary outcome was pneumothorax following thoracentesis. Secondary outcomes included the number of procedures without fluid removal and the volume of fluid drained during the procedure. **Results:** Pneumothorax occurred in 1 of the 80 patients who underwent ultrasound-guided thoracentesis and in 10 of the 80 patients who underwent thoracentesis without ultrasound guidance, the difference being statistically significant ($p = 0.009$). Fluid was removed in 79 of the 80 procedures performed with ultrasound guidance and in 72 of the 80 procedures performed without it. The mean volume of fluid drained was larger during the former than during the latter (960 ± 500 mL vs. 770 ± 480 mL), the difference being statistically significant ($p = 0.03$). **Conclusions:** Ultrasound guidance increases the yield of thoracentesis and reduces the risk of post-procedure pneumothorax. (Chinese Clinical Trial Registry identifier: ChiCTR-TRC-12002174 [<http://www.chictr.org/en/>])

Keywords: Pneumothorax; Ultrasonography; Thoracic surgical procedures.

Resumo

Objetivo: Dentre os procedimentos realizados à beira do leito, a toracocentese é um dos mais comumente associados a complicações iatrogênicas, particularmente pneumotórax. Foram recentemente identificados vários fatores de risco de complicações associadas à toracocentese: a inexperiência do operador, a inadequação ou inexperiência da equipe de apoio, a ausência de um protocolo padronizado e a ausência de ultrassonografia para guiar o procedimento. Nosso objetivo foi determinar se a toracocentese guiada por ultrassonografia pode reduzir o risco de pneumotórax e melhorar os desfechos (menos procedimentos sem remoção de líquido e maior volume de líquido removido durante os procedimentos). Para compararmos a toracocentese guiada por ultrassonografia à toracocentese sem ultrassonografia, todos os procedimentos foram realizados pela mesma equipe de pneumologistas especialistas, os quais usaram o mesmo protocolo padronizado em ambas as condições. **Métodos:** Cento e sessenta pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: toracocentese guiada por ultrassonografia e toracocentese sem ultrassonografia ($n = 80$ por grupo). O desfecho primário foi pneumotórax após a toracocentese. Os desfechos secundários foram o número de procedimentos sem remoção de líquido e o volume de líquido drenado durante o procedimento. **Resultados:** Houve pneumotórax em 1 dos 80 pacientes submetidos a toracocentese guiada por ultrassonografia e em 10 dos 80 submetidos a toracocentese sem ultrassonografia; a diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,009$). Líquido foi removido em 79 dos 80 procedimentos guiados por ultrassonografia e em 72 dos 80 que não o foram. A média do volume de líquido drenado foi maior nos procedimentos guiados por ultrassonografia do que naqueles que não o foram (960 ± 500 mL vs. 770 ± 480 mL); a diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,03$). **Conclusões:** A ultrassonografia aumenta o rendimento da toracocentese e reduz o risco de pneumotórax após o procedimento. (Chinese Clinical Trial Registry identifier: ChiCTR-TRC-12002174 [<http://www.chictr.org/en/>])

Descritores: Pneumotórax; Ultrassonografia; Procedimentos cirúrgicos torácicos.

*Study carried out in the Department of Respiratory Diseases, Sestri Levante General Hospital, Sestri Levante, Italy.

Correspondence to: Antonello Nicolini. Via Terzi, 43, 16039, Sestri Levante, Italy.

Tel. 39 0185 329145. Fax: 39 0185 329935. Mobile: 39 3495 952294. E-mail: antonello.nicolini@fastwebnet.it

Financial support: None.

Submitted: 25 April 2013. Accepted, after review: 14 October 2013.

**A versão completa em português deste artigo está disponível em www.jornaldepneumologia.com.br

Introduction

In the United States, pleural effusion is diagnosed in approximately 1.5 million patients each year, and therapeutic thoracentesis is therefore a common medical procedure.⁽¹⁾ In addition, thoracentesis is one of the bedside procedures most commonly associated with iatrogenic complications, particularly pneumothorax.⁽²⁾ A systematic review and meta-analysis of 24 studies, including a total of 6,605 thoracenteses, showed a 6.0% overall incidence of pneumothorax, one third of the cases of pneumothorax requiring chest tube insertion.⁽²⁾

The safety of thoracentesis has been directly associated with the technical skills of the operator.⁽²⁾ Within the past several years, system and procedural variables, including a lack of real-time ultrasound imaging, operator inexperience, drainage of large volumes of fluid, and repeated thoracentesis, have been shown to increase the likelihood of complications.⁽²⁻⁴⁾ An optimal thoracentesis protocol should include the use of the best available techniques (in order to minimize procedural errors and complications) in combination with a system that improves the technical skills of the operator.^(1,5) Various risk factors for complications associated with thoracentesis (particularly pneumothorax) were described in a recent study⁽⁵⁾ and are displayed in Chart 1. Those risk factors include an inexperienced or poorly trained operator, an inadequate or inexperienced support team, nonstandardized systems, and lack of ultrasound guidance.^(2,5)

Chart 1 – Risk factors for complications associated with thoracentesis.

Patient-related factors
Small effusion (< 250 mL)
Multiloculated effusion
Obesity
Patient position (supine position)
Mechanical ventilation
Procedure-related factors
Inexperienced or poorly trained operator
Lack of ultrasound guidance
Drainage of large volumes (> 1,500 mL) of fluid
System-related factors
Inadequate or inexperienced support team
Nonstandardized system
Lack of standards of quality
Lack of routine review of physician-specific procedural outcomes

In view of these considerations, we sought to determine whether ultrasound guidance reduces the risk of pneumothorax following thoracentesis.

The primary outcome measure of the present study was to determine whether the incidence of pneumothorax following thoracentesis differed between two conditions: thoracentesis performed under ultrasound guidance by a team of expert pulmonologists (with 20 years of experience, specific physician training in the procedure, more than 500 thoracenteses performed, and training in chest ultrasound)⁽⁶⁾ using a standardized protocol and standard equipment; and thoracentesis performed without ultrasound guidance by the same team using the same protocol and equipment. Secondary outcome measures included the number of procedures during which no fluid was removed, the volume of fluid removed during each procedure, and the need for chest tube placement.

Methods

This was a prospective randomized study conducted between May of 2012 and October of 2012, involving consecutive inpatients and outpatients with pleural effusion treated in the Department of Respiratory Diseases (respiratory monitoring section, respiratory ward, or day hospital) of the Sestri Levante General Hospital, in the municipality of Sestri Levante, Italy. The inclusion criteria were as follows: presenting with pleural effusion visible on chest X-rays and requiring pleural puncture (diagnostic or therapeutic thoracentesis) on the basis of previously published criteria⁽⁷⁾; and being in the 18-85 year age bracket. We enrolled a total of 197 patients with pleural effusion due to various causes, including neoplasms, chronic heart failure, rheumatic diseases, pneumonia, and tuberculosis. Of those 197 patients, 34 declined to participate and 3 were excluded for other reasons (not recorded). Therefore, 160 patients were randomly allocated to undergo thoracentesis with ultrasound guidance (ultrasound-guided thoracentesis group) or without ultrasound guidance (control group). A flowchart of the study is shown in Figure 1.

A statistician who was not involved in the present study devised a randomization plan using a computerized random number generator. The randomization plan was given to each recruiting physician in a sealed envelope. The patients

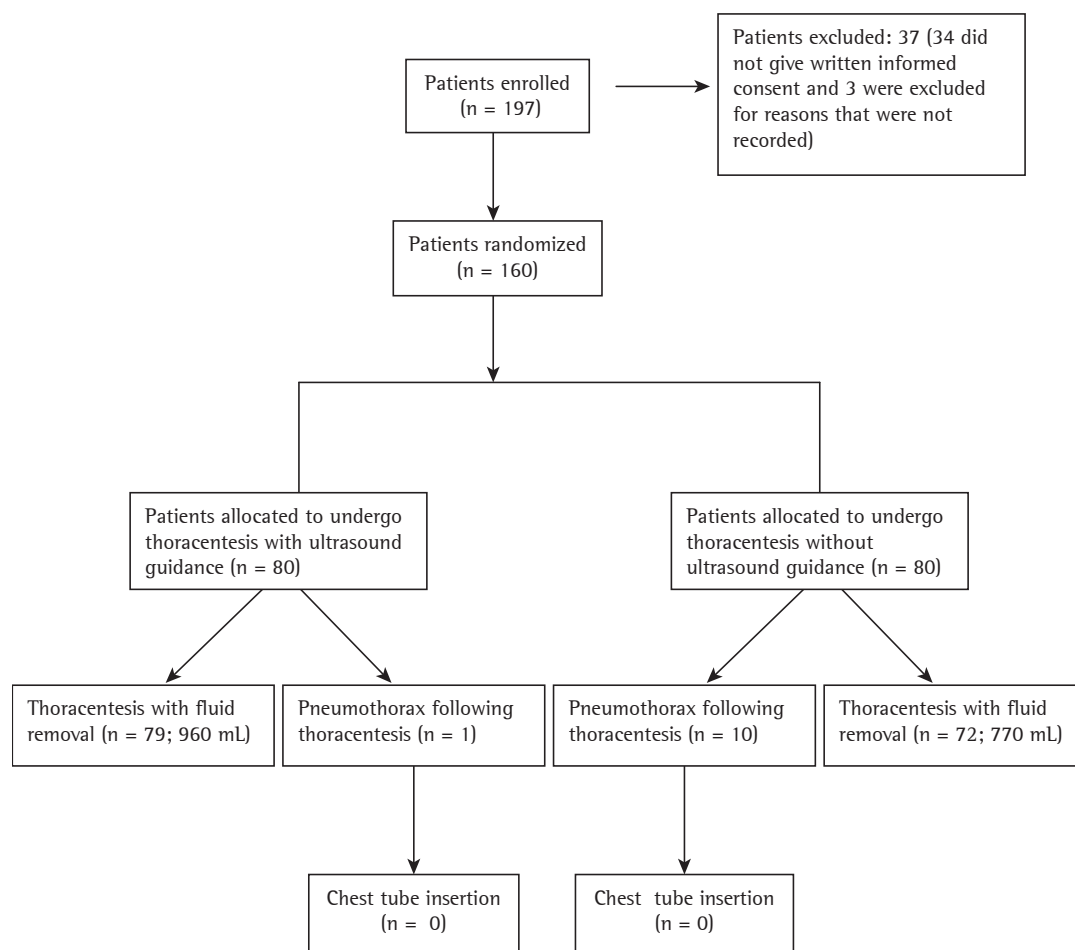


Figure 1 – Flowchart of the study.

underwent thoracentesis with or without ultrasound guidance on the basis of the randomization plan. Ultrasound was not used for real-time guidance; rather, it was used immediately before the procedure in order to identify the appropriate site. Thoracentesis was performed immediately after the site had been marked. We employed a portable ultrasound system (LOGIQ P5; GE Healthcare, Chalfont, UK) with a convex probe (3.5–5.0 MHz).

Thoracentesis was performed by one of three pulmonologists, with the patient in the sitting position, following a local protocol written in accordance with the 2010 British Thoracic Society Pleural Disease Guideline.⁽⁵⁾ In addition, we used a thoracentesis set (Chimed s.r.l., Livorno, Italy) consisting of a three-way stopcock, a large (60-mL) syringe, a 2,000-mL vacuum-free collection bag, and a 50-mm, 18-G needle. Fluid was drained either by passive drainage or by active drainage

with the 60-mL syringe connected to the three-way stopcock.

Fluid removal was terminated when there was chest pain, excessive cough, a vasovagal event, shortness of breath, or air suction. Drainage was stopped when 1.5 L of pleural fluid had been removed. Within 60 min after the procedure, posteroanterior and lateral decubitus chest X-rays were performed. The occurrence of pneumothorax was determined on the basis of the British Thoracic Society guidelines.⁽⁸⁾ The investigators involved in the analysis of the data were blinded to the complications. The primary outcome measure of the present study was the incidence of pneumothorax following thoracentesis. Secondary outcome measures included the need for chest tube drainage and the volume of fluid drained. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Research Ethics Committee of *Azienda Sanitaria Locale*

no. 4 Chiavarese, Liguria, Italy. All participating patients gave written informed consent.

The main objectives of the present study were to compare the incidence of pneumothorax following thoracentesis performed under ultrasound guidance with that of pneumothorax following thoracentesis performed without ultrasound guidance and to determine the diagnostic value (i.e., the number of procedures during which fluid was removed and the volume of fluid removed) of ultrasound-guided thoracentesis. We used logistic regression for categorical variables (incidence of pneumothorax and secondary outcomes of thoracentesis) and analysis of covariance for continuous variables. All data were analyzed with the R software, version 2.13.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Values of $p \leq 0.05$ were considered statistically significant.

Results

All 160 patients evaluated (122 males and 38 females) completed the study. All of the patients were in the 32-84 year age bracket (mean age, 67.8 ± 14.9 years).

The causes of pleural effusion were as follows: pleural mesothelioma, in 11 patients; metastatic pleural neoplasm, in 90 patients; rheumatic disease, in 6 patients; chronic heart failure, in 23 patients; pneumonia, in 20 patients; and tuberculosis, in 10 patients (Table 1). A total of 80 thoracenteses were performed without ultrasound guidance. Of those, 8 were suspended because of complications: chest pain (in 4); air suction (in 3); and excessive cough with dyspnea (in 1). Of the 80 thoracenteses performed under ultrasound guidance, only 1 was suspended (because of chest pain and shortness of breath).

Pneumothorax following thoracentesis occurred in 1 of the 80 patients submitted to the procedure

performed under ultrasound guidance and in 10 of the 80 patients submitted to the procedure performed without ultrasound guidance, the difference being statistically significant ($p = 0.009$). None of the 11 cases of pneumothorax required chest tube placement.

As can be seen in Table 2, 79 of the 80 ultrasound-guided procedures were successful, as were 72 of the 80 procedures performed without ultrasound guidance. As can be seen in Figure 2, the mean volume of fluid drained during the former procedures was larger than was that drained during the latter procedures (960 ± 500 mL vs. 770 ± 480 mL), the difference being statistically significant ($p = 0.03$).

In 8 of the patients in the control group, no fluid was removed during the procedure. An ultrasound-guided thoracentesis was performed in 4 of those 8 patients, pleural fluid being successfully removed (240 ± 30 mL).

The probability of success (i.e., fluid removal) was approximately nine times higher in the patients who underwent ultrasound-guided thoracentesis than in those who underwent thoracentesis without ultrasound guidance (OR = 8.8). In addition, the risk of pneumothorax was 90% lower in the former than in the latter (OR = 0.09). Patient data and the results are reported in Table 2.

Discussion

The purpose of the present study was to determine whether the incidence of pneumothorax following thoracentesis decreases when most of the risk factors (mechanical ventilation use, an inexperienced team, and an inexperienced operator) are absent and ultrasound guidance is used. We have demonstrated that ultrasound-guided thoracentesis is a very safe procedure, which was associated with a very low (1.25%) incidence of pneumothorax in our sample (1 case among the 80 patients in the ultrasound-guided thoracentesis group). In fact, ultrasound guidance reduced the risk of pneumothorax by 90% (OR = 0.09; 95% CI: 0.005-0.5; $p = 0.009$). Although there was no difference between the two groups in terms of the need for chest tube drainage, the amount of fluid drained was significantly greater in the ultrasound-guided thoracentesis group than in the control group ($p = 0.0014$).

The strength of the present study lies in the fact that it was performed by skilled pulmonologists using carefully standardized procedures to evaluate

Table 1 – Causes of pleural effusion in the 160 patients under study.

Cause	Patient	
	n	%
Pleural mesothelioma	11	6.87
Metastatic pleural neoplasm	90	56.25
Rheumatic diseases	6	3.75
Chronic heart failure	23	14.37
Pneumonia	20	12.50
Tuberculosis	10	6.25

Table 2 – Patient data and results (including statistics) in the patients submitted to thoracentesis performed under ultrasound guidance (the ultrasound-guided thoracentesis group) and in those submitted to thoracentesis performed without ultrasound guidance (the control group).

Variable	Ultrasound-guided thoracentesis group	Control group	Statistics
Thoracentesis	80	80	
Successful (fluid removal)	79/80	72/80	p > 0.03 (OR = 8.8*)
Unsuccessful (no fluid removal)	1/80	8/80	p > 0.03*
Pneumothorax	1/80	10/80	p > 0.009 (OR = 0.09*)
Pneumothorax rate	1.25%	12.5%	
Mean volume of fluid drained	960 mL	770 mL	p > 0.014**

*Logistic regression. **Analysis of covariance.

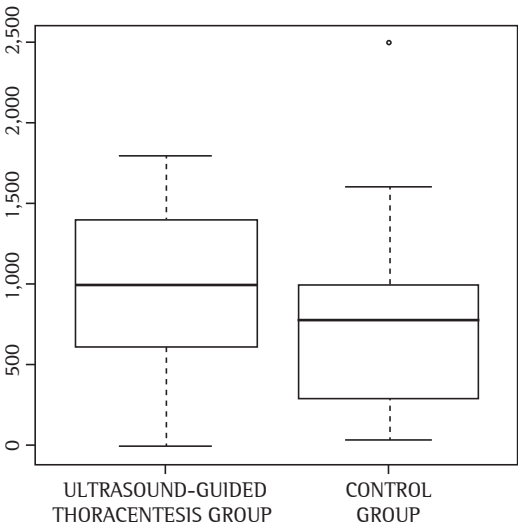


Figure 2 – Mean volume of pleural fluid removed during thoracentesis in the patients who underwent the procedure performed under ultrasound guidance (ultrasound-guided thoracentesis group) and in those who underwent the procedure performed without ultrasound guidance (control group). The difference between the two groups was statistically significant (p = 0.014).

the benefit of ultrasound guidance without any bias. To our knowledge, this is the first study of its kind. We are aware of the limitations of our study, which include the fact that patients on mechanical ventilation were not enrolled and the fact that real-time ultrasound guidance was not performed (ultrasound being used only to mark the site before thoracentesis was performed). Real-time ultrasound guidance allows clinicians to visualize the needle and important adjacent structures and therefore avoid accidental punctures, as well as allowing a further reduction in the risk of pneumothorax following thoracentesis. Nevertheless, its routine use at the bedside remains

low, although it is considered the standard of care in safely locating, characterizing, and draining pleural fluid. Ultrasound is highly sensitive for detecting pleural effusions, even when chest X-rays are normal. Chest X-rays can miss up to 500 mL of pleural effusion in cases of interlobar and loculated pleural effusion. Lung ultrasound can detect as little as 20 mL of pleural fluid, whereas an upright posteroanterior chest X-ray cannot detect blunting of the costophrenic angle unless there is at least 100 mL of fluid.^(6,9) Ultrasound-guided thoracentesis has been associated with lower total hospital costs and a lower incidence of pneumothorax and hemorrhage.⁽⁹⁾ The overall incidence of pneumothorax varies from 4.0% to 30.3%,^(10,11) and chest tube insertion is required in 1.7% of all thoracenteses, in order to evacuate symptomatic pneumothoraces; therefore, 20-50% of all pneumothoraces following thoracentesis require chest tube insertion.^(2,11) The reported incidence of pneumothorax is significantly lower in studies published after 2000 than in earlier studies (4.6% vs. 8.7%).^(11,12)

There are four reasons why pneumothorax develops in patients undergoing thoracentesis. First, air can flow from the atmosphere into the pleural space, as occurs when the negative pressure of the pleural space communicates freely with the atmosphere. This most often occurs as the syringe is removed from a needle or catheter, particularly when the individual performing the procedure is inexperienced.⁽¹⁰⁾ Second, the thoracentesis needle can lacerate the lung and allow air to enter the pleural space from the alveoli.^(10,11) Third, the decrease in pleural pressure can lead to a rupture of the visceral pleura.^(10,11) Fourth, trapped lung or lung entrapment develops as a result of transitory pleuropulmonary fistula.^(10,11) Multiple risk factors

for pneumothorax following thoracentesis have been identified, including the type of needle used,^(11,13-15) operator inexperience,^(16,17) the presence of emphysema,^(11,18) having previously undergone thoracentesis,⁽¹⁹⁾ being on mechanical ventilation,^(20,21) and even the lack of ultrasound guidance.^(10,22) The training of chest ultrasound technicians is task-specific and is aimed at developing the skill of identifying pleural fluid and surrounding organs, as well as that of providing an unobstructed view of the pleural fluid. These simple and well-defined skills can be readily acquired by pulmonologists and can avoid other complications during most thoracentesis procedures.^(23,24) In addition, ultrasound-guided thoracentesis is a procedure that most pulmonologists can perform after short-term training.⁽²³⁻²⁵⁾ We believe that meticulous adherence to sonographic criteria and avoidance of patient movement during the time elapsed between ultrasound examination and fluid removal are key factors responsible for the low rate of pneumothorax following thoracentesis and the larger volume of fluid removed during the procedure.^(12,22-24)

In conclusion, ultrasound guidance can increase patient safety and the amount of fluid removed during thoracentesis. Ultrasonography is an easily learned technique that not only enhances the physical examination but also has the distinct advantage of being a portable imaging technique for the evaluation of the pleural space. Ultrasound is currently used in a limited number of thoracenteses, and the present study provides evidence supporting the more widespread use of this technique.⁽²⁵⁾

Acknowledgments

We are grateful to the nursing staff of the Sestri Levante General Hospital Department of Pulmonology for providing outstanding care to the patients evaluated during the study period.

References

1. Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1971-7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc010731> PMID:12075059
2. Daniels CE, Ryu JH. Improving the safety of thoracentesis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(4):232-6. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e328345160b> PMID:21346571
3. Gordon CE, Feller-Kopman D, Balk EM, Smetana GW. Pneumothorax following thoracentesis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010;170(4):332-9. <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.548> PMID:20177035
4. Duncan DR, Morgenthaler TI, Ryu JH, Daniels CE. Reducing iatrogenic risk in thoracentesis: establishing best practice via experiential training in a zero-risk environment. *Chest*. 2009;135(5):1315-20. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1227> PMID:19017865
5. Havelock T, Teoh R, Laws D, Gleeson F; BTS Pleural Disease Guideline Group. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:ii61-76. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.137026> PMID:20696688
6. Rahman NM, Singanayagam A, Davies HE, Wrightson JM, Mishra EK, Lee YC, et al. Diagnostic accuracy, safety and utilisation of respiratory physician-delivered thoracic ultrasound. *Thorax*. 2010;65(5):449-53. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.128496> PMID:20435870
7. Villena Garrido V, Ferrer Sancho J, Hernández Blasco L, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Rodríguez Panadero F, et al. Diagnosis and treatment of pleural effusion [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(7):349-72. <http://dx.doi.org/10.1157/13090586> PMID:16945266
8. MacDuff A, Arnold A, Harvey J; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:ii18-31. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.136986> PMID:20696690
9. Turner JP, Dankoff J. Thoracic ultrasound. *Emerg Med Clin North Am*. 2012;30(2):451-73, ix. <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2011.12.003> PMID:22487114
10. Patel PA, Ernst FR, Gunnarsson CL. Ultrasonography guidance reduces complications and costs associated with thoracentesis procedures. *J Clin Ultrasound*. 2012;40(3):135-41. <http://dx.doi.org/10.1002/jcu.20884> PMID:21994047
11. Jones PW, Moyers JP, Rogers JT, Rodriguez RM, Lee YC, Light RW. Ultrasound-guided thoracentesis: is it a safer method? *Chest*. 2003;123(2):418-23. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.2.418> PMID:12576360
12. Gordon CE, Feller-Kopman D, Balk EM, Smetana GW. Pneumothorax following thoracentesis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010;170(4):332-9. <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.548> PMID:20177035
13. Gervais DA, Petersein A, Lee MJ, Hahn PF, Saini S, Mueller PR. US-guided thoracentesis: requirement for postprocedure chest radiography in patients who receive mechanical ventilation versus patients who breathe spontaneously. *Radiology*. 1997;204(2):503-6. PMID:9240544
14. Jenkins DW Jr, McKinney MK, Szpak MW, Booker JL Jr. Veres needle in the pleural space. *South Med J*. 1983;76(11):1383-5. <http://dx.doi.org/10.1097/00007611-198311000-00014>
15. Khorasani A, Appavu SK, Nader AM, Saatee S. Tuohy needle and loss of resistance technique: a safer approach for thoracentesis. *Anesthesiology*. 1999;90(1):339-40. <http://dx.doi.org/10.1097/00005542-199901000-00072> PMID:9915362
16. Collins TR, Sahn SA. Thoracocentesis. Clinical value, complications, technical problems, and patient experience. *Chest*. 1987;91(6):817-22. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.91.6.817>
17. Bartter T, Mayo PD, Pratter MR, Santarelli RJ, Leeds WM, Akers SM. Lower risk and higher yield for thoracentesis when performed by experienced operators. *Chest*.

- 1993;103(6):1873-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.103.6.1873> PMID:8404116
18. Brandstetter RD, Karetzky M, Rastogi R, Lolis JD. Pneumothorax after thoracentesis in chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung*. 1994;23(1):67-70. PMID:8150647
19. Colt HG, Brewer N, Barbur E. Evaluation of patient-related and procedure-related factors contributing to pneumothorax following thoracentesis. *Chest*. 1999;116(1):134-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.116.1.134> PMID:10424516
20. Lichtenstein D, Hulot JS, Rabiller A, Tostivint I, Mezière G. Feasibility and safety of ultrasound-aided thoracentesis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 1999;25(9):955-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340050988> PMID:10501751
21. Mayo PH, Goltz HR, Tafreshi M, Doelken P. Safety of ultrasound-guided thoracentesis in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 2004;125(3):1059-62. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.3.1059> PMID:15006969
22. Petersen WG, Zimmerman R. Limited utility of chest radiograph after thoracentesis. *Chest*. 2000;117(4):1038-42. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.4.1038>
23. Tsang TS, Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Barnes ME, Sinak LJ, Gersh BJ, et al. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(5):429-36. PMID:12004992
24. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Sher S, Valente S, Corbo GM. Ultrasound-guided pleural puncture in supine or recumbent lateral position - feasibility study. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8(1):18. <http://dx.doi.org/10.1186/2049-6958-8-18> PMID:23497643 PMCid:PMC3605139
25. Mercaldi CJ, Lanes SF. Ultrasound guidance decreases complications and improves the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest*. 2013;143(2):532-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-0447> PMID:23381318

About the authors

Alessandro Perazzo

Physician. Department of Respiratory Diseases, Sestri Levante General Hospital, Sestri Levante, Italy.

Piergiorgio Gatto

Physician. Department of Respiratory Diseases, Sestri Levante General Hospital, Sestri Levante, Italy.

Cornelius Barlascini

Physician. Department of Forensic Medicine, ASL4, Chiavarese, Italy

Maura Ferrari-Bravo

Physician. Department of Public Health, ASL4, Chiavarese, Italy.

Antonello Nicolini

Physician. Department of Respiratory Diseases, Sestri Levante General Hospital, Sestri Levante, Italy.

Fatores relacionados ao uso incorreto dos dispositivos inalatórios em pacientes asmáticos*

Factors related to the incorrect use of inhalers by asthma patients

Paulo de Tarso Roth Dalcin, Denis Maltz Grutcki, Paola Paganella Laporte, Paula Borges de Lima, Samuel Millán Menegotto, Rosemary Petrik Pereira

Resumo

Objetivo: Avaliar a técnica inalatória em pacientes com asma atendidos ambulatorialmente, estabelecendo associações dessa com o grau de controle da doença. **Métodos:** Estudo transversal envolvendo pacientes com idade ≥ 14 anos e diagnóstico médico de asma, recrutados no Ambulatório de Asma do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, na cidade de Porto Alegre (RS). Os pacientes completaram dois questionários (um geral e um questionário de controle da asma baseado nas diretrizes da *Global Initiative for Asthma* de 2011). Os pacientes demonstraram a técnica inalatória e realizaram testes de função pulmonar. A técnica inalatória incorreta foi definida como a execução incorreta de pelo menos duas etapas da avaliação. **Resultados:** Foram incluídos 268 pacientes. Desses, 81 (30,2%) apresentaram técnica inalatória incorreta, que foi associada com falta de controle da asma ($p = 0,002$). A regressão logística identificou os seguintes fatores associados com a técnica inalatória incorreta: ser viúvo (OR = 5,01; IC95%, 1,74-14,41; $p = 0,003$); utilizar inalador pressurizado (OR = 1,58; IC95%, 1,35-1,85; $p < 0,001$); ter renda familiar mensal < 3 salários mínimos (OR = 2,67; IC95%, 1,35-1,85; $p = 0,008$); e ter ≥ 2 comorbidades (OR = 3,80; IC95%, 1,03-14,02; $p = 0,045$). **Conclusões:** Na amostra estudada, a técnica inalatória incorreta se associou com a falta de controle da asma. Viuvez, uso de inalador pressurizado, baixo nível socioeconômico e presença de ≥ 2 comorbidades se associaram à técnica inalatória incorreta.

Descritores: Inaladores dosimetrados; Inaladores de pó seco; Asma/terapia.

Abstract

Objective: To evaluate inhaler technique in outpatients with asthma and to determine associations between the correctness of that technique and the level of asthma control. **Methods:** This was a cross-sectional study involving patients ≥ 14 years of age with physician-diagnosed asthma. The patients were recruited from the Asthma Outpatient Clinic of the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, in the city of Porto Alegre, Brazil. The patients completed two questionnaires (a general questionnaire and an asthma control questionnaire based on the 2011 Global Initiative for Asthma guidelines), demonstrated their inhaler technique, and performed pulmonary function tests. Incorrect inhaler technique was defined as the incorrect execution of at least two of the predefined steps. **Results:** We included 268 patients. Of those, 81 (30.2%) showed incorrect inhaler technique, which was associated with poor asthma control ($p = 0.002$). Logistic regression analysis identified the following factors associated with incorrect inhaler technique: being widowed (OR = 5.01; 95% CI, 1.74-14.41; $p = 0.003$); using metered dose inhalers (OR = 1.58; 95% CI, 1.35-1.85; $p < 0.001$); having a monthly family income < 3 times the minimum wage (OR = 2.67; 95% CI, 1.35-1.85; $p = 0.008$), and having ≥ 2 comorbidities (OR = 3.80; 95% CI, 1.03-14.02; $p = 0.045$). **Conclusions:** In the sample studied, incorrect inhaler technique was associated with poor asthma control. Widowhood, use of metered dose inhalers, low socioeconomic level, and the presence of ≥ 2 comorbidities were associated with incorrect inhaler technique.

Keywords: Metered dose inhalers; Dry powder inhalers; Asthma/therapy.

*Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, e no Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Paulo de Tarso Roth Dalcin. Rua Honório Silveira Dias, 1529/901, São João, CEP: 90540-070, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 51 3330-0521. E-mail: pdalcin@terra.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA). Denis Maltz Grutcki recebeu bolsa de extensão da Pró-Reitoria de Extensão da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Recebido para publicação em 8/5/2013. Aprovado, após revisão, em 28/10/2013.

Introdução

A asma é uma das condições crônicas mais comuns. Ainda que resultados de ensaios clínicos tenham demonstrado que o controle da asma pode ser obtido na maioria dos pacientes, as evidências epidemiológicas sugerem que existe uma importante lacuna entre os objetivos do tratamento e o real grau de controle obtido com o mesmo para a população geral.⁽¹⁾ Assim, persiste o desafio de identificar os fatores relacionados com a falta de controle da asma e desenvolver estratégias para garantir que esse controle seja alcançado e mantido.⁽²⁾

As medicações inalatórias se constituem na terapia fundamental da asma.⁽³⁾ O manejo errôneo dos dispositivos inalatórios e a técnica inalatória inadequada acarretam baixa deposição brônquica da medicação e podem contribuir para o controle precário da asma.⁽⁴⁾ A compreensão da frequência e do tipo de erros na técnica inalatória e de suas associações com o grau de controle da asma poderia permitir o desenvolvimento de estratégias educativas que contribuíssem para reduzir a morbidade da doença.⁽⁵⁾

O objetivo do presente artigo foi avaliar a técnica inalatória em pacientes com asma atendidos ambulatorialmente, estabelecendo associações dessa com o grau de controle da doença.

Métodos

O delineamento constituiu-se em um estudo transversal. O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em Porto Alegre (RS). O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os pacientes ou de seus responsáveis, no caso de menores de 18 anos. A população do estudo constituiu-se de pacientes atendidos nos ambulatórios especializados em asma do HCPA. Foram recrutados de maneira sequencial indivíduos com idade igual ou superior a 14 anos com diagnóstico prévio de asma. O diagnóstico foi confirmado por um médico, membro da equipe de pesquisa, de acordo com os seguintes critérios⁽⁶⁾: sintomas compatíveis com asma, associados a obstrução reversível no fluxo aéreo (aumento no VEF₁ $\geq$ 12% e $\geq$ 200 mL após a administração inalatória de um β_2 -agonista de curta duração) ou a hiper-responsividade a um agente broncoprovocador. Os pacientes deveriam ter pelo menos duas consultas prévias

no referido ambulatório, e a prescrição das medicações já deveria estar ajustada de acordo com a classificação da gravidade da doença. Os pacientes deveriam estar em uso de corticosteroide inalatório em apresentação isolada ou combinada com β_2 -agonista de longa ação.

Os critérios de exclusão foram recusa em participar do estudo, presença de outra doença pulmonar crônica (enfisema, bronquite crônica ou bronquiectasias), não utilização de medicação inalatória ou falha em completar todas as avaliações exigidas pelo protocolo do estudo.

O questionário utilizado para entrevistar os pacientes incluía uma lista de controle para avaliar o adequado manejo do dispositivo utilizado pelo paciente para inalar o corticoide. Todos os membros da equipe de pesquisa foram previamente treinados pelo investigador principal quanto à utilização correta de cada dispositivo e a como pontuar cada etapa do processo de avaliação. Foi solicitado aos pacientes uma demonstração da técnica inalatória, utilizando placebo. Para o uso do inalador pressurizado, as seguintes etapas eram avaliadas: a) agitar o aerossol antes do uso; b) realizar expiração normal antes do uso; c) manter distância adequada de 3-5 cm do dispositivo até a boca, na ausência de uso de espaçador ou, se em uso de espaçador, colocá-lo na boca e fechar os lábios adequadamente; d) realizar inspiração lenta e profunda após disparar o aerossol; e e) fazer pausa pós-inspiratória de, no mínimo, 10 segundos. Para a utilização do inalador de pó, as seguintes etapas eram avaliadas: a) realizar expiração normal antes do uso; b) colocar o dispositivo na boca e fechar os lábios adequadamente; c) inspirar o mais vigorosa e profundamente possível; e d) fazer pausa pós-inspiratória de, no mínimo, 10 segundos.

Para avaliar a gravidade da asma, foi utilizada a classificação de gravidade conforme o regime medicamentoso diário usado, proposta pelas diretrizes da *Global Initiative for Asthma* (GINA).⁽³⁾

Para avaliar o grau de controle da asma, foi utilizada a classificação proposta pelas diretrizes da GINA em 2011 (Quadro 1).⁽³⁾

A função pulmonar foi avaliada utilizando um espirômetro computadorizado MasterScreen v4.31 (Jaeger, Würzburg, Alemanha). Foram registrados CVF, VEF₁ e relação VEF₁/CVF. Todos os parâmetros foram expressos em percentagem do previsto para idade, sexo e altura.⁽⁷⁾

Quadro 1 – Critérios para avaliar o grau de controle da asma.^a

Grau de controle da asma		
Controlada	Parcialmente controlada	Não controlada
(todos os critérios presentes)	(qualquer critério presente em qualquer semana)	(qualquer critério presente)
• Sintomas diurnos ≤ 2 vezes/semana • Nenhuma limitação das atividades • Nenhum sintoma noturno/despertar • Tratamento de resgate ≤ 2 vezes/semana • Função pulmonar normal	• Sintomas diurnos > 2 vezes/semana • Qualquer limitação das atividades • Qualquer sintoma noturno/despertar • Tratamento de resgate > 2 vezes/semana • Função pulmonar < 80% do previsto ou do melhor valor individual, se conhecido	• ≥ 3 critérios de asma parcialmente controlada presentes em qualquer semana • Exacerbação com necessidade de uso de corticoide oral em qualquer semana • Hospitalização/admissão em serviço de emergência por asma nos últimos 12 meses

^aDe acordo com a *Global Initiative for Asthma*.⁽⁴⁾

A medida do PFE foi realizada através de um aparelho portátil (Peak Flow Monitor Vitalograph; Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Alemanha). O resultado foi expresso em percentagem do previsto para idade, sexo e altura.⁽⁸⁾

Para a análise estatística foi empregado o programa *Statistical Package for the Social Sciences* versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os dados foram expressos como número de casos (proporção), média ± dp ou mediana (amplitude interquartilica).

O número de erros na realização da técnica inalatória foi registrado para cada paciente. Na presente amostra, a associação entre o número de erros (dicotomizado em um ou mais erros e dois ou mais erros) e o grau de controle da asma (controlada, parcialmente controlada e não controlada) foi analisada com o teste do qui-quadrado. Foi identificado que o ponto de corte de um ou mais erros não se associou significativamente com o grau de controle da asma ($p = 0,07$), enquanto o ponto de corte de dois ou mais erros se associou de forma significativa com o grau de controle da asma ($p = 0,002$). Assim, a técnica inalatória foi definida como correta frente à identificação de menos de dois erros na avaliação da utilização dos dispositivos, e definida como incorreta frente à identificação de dois ou mais erros.

A análise comparativa entre o grupo com técnica correta e o grupo com técnica incorreta foi feita, para as variáveis categóricas, utilizando o teste do qui-quadrado com resíduos ajustados padronizados, e, quando indicado, usando a correção de Yates ou o teste exato de Fisher. A comparação entre as variáveis contínuas foi feita

utilizando o teste t para amostras independentes ou o teste U de Mann-Whitney.

O modelo de regressão logística binária pelo método *enter* foi utilizado para identificar características preditivas relacionadas com a técnica inalatória incorreta. As variáveis com significância < 0,1 na análise univariada, controladas por sexo e idade, foram incluídas no modelo de regressão logística.

Todos os testes estatísticos foram bicaudais. Foi estabelecido um nível de significância de 5%.

Resultados

Foram examinados 334 pacientes elegíveis. Trinta pacientes recusaram-se a participar, 27 foram excluídos porque apresentavam outra doença pulmonar crônica, 7 pacientes foram excluídos porque não utilizavam a medicação inalatória prescrita, e 2 foram excluídos porque falharam em realizar todas as avaliações preconizadas pelo estudo. Assim, 268 indivíduos completaram o estudo. Desses, 187 pacientes apresentavam técnica inalatória classificada como correta, e 81 (30,2%) apresentavam técnica incorreta.

A Tabela 1 mostra as características gerais dos pacientes estudados. Cento e noventa e nove pacientes (74,3%) eram do sexo feminino, e 223 (83,2%) eram de raça branca. A média de idade foi de $50,9 \pm 16,5$ anos. A grande maioria dos pacientes (60,1%) tinha grau de instrução igual ou menor que 8 anos de estudo, e 186 (69,4%) tinham renda familiar menor que três salários mínimos nacionais. A gravidade da asma foi classificada como persistente leve em 37 (13,8%) dos pacientes, como persistente moderada em 89 (33,2%) e como persistente grave em 142 (53,0%).

A asma foi classificada como controlada em 47 (17,5%) dos pacientes, parcialmente controlada em 74 (27,6%) e não controlada em 147 (54,9%).

A Tabela 2 apresenta a comparação entre grupos de acordo com a avaliação da técnica inalatória. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas para as seguintes

Tabela 1 – Características gerais dos 268 pacientes do estudo.^a

Variáveis	Resultados
Sexo	
Feminino	199 (74,3)
Masculino	69 (25,7)
Idade, anos	50,9 ± 16,5
Etnia	
Branca	223 (83,2)
Não branca	45 (16,8)
Estado civil	
Casado/cônjuge	142 (53,0)
Divorciado/separado	34 (12,7)
Viúvo	26 (9,7)
Solteiro	66 (24,6)
Grau de instrução	
Ensino fundamental incompleto	161 (60,1)
Ensino fundamental completo	88 (32,8)
Ensino superior	19 (7,1)
Renda familiar, salários mínimos	
< 3	186 (69,4)
3-10	79 (29,5)
> 10	3 (1,1)
Tabagismo	
Nunca fumante	162 (60,4)
Ex-fumante	97 (36,2)
Fumante	9 (3,4)
Comorbidades	
0	160 (59,7)
1	94 (35,1)
≥ 2	14 (5,2)
Gravidade da asma (GINA)	
Leve, persistente	37 (13,8)
Moderada, persistente	89 (33,2)
Grave, persistente	142 (53,0)
Controle da asma (GINA)	
Controlada	47 (17,5)
Parcialmente controlada	74 (27,6)
Não controlada	147 (54,9)
CVF, % previsto	83,7 ± 21,0
VEF ₁ , % previsto	68,8 ± 22,9
CVF/VEF ₁ , % previsto	80,9 ± 14,3

GINA: *Global Initiative for Asthma*. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± dp.

variáveis: estado civil ($p = 0,002$), sendo maior a proporção de pacientes viúvos entre aqueles com técnica inalatória incorreta; grau de instrução ($p = 0,023$), sendo maior a proporção de pacientes com tempo de estudo ≤ 8 anos entre aqueles com técnica inalatória incorreta; renda familiar ($p = 0,016$), sendo maior a proporção de pacientes com renda menor que três salários mínimos entre aqueles com técnica inalatória incorreta; e grau de controle da asma ($p = 0,007$), sendo maior a proporção de pacientes com asma não controlada entre aqueles com técnica inalatória incorreta.

A Tabela 3 mostra que houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de técnica inalatória para o tipo geral de dispositivo utilizado ($p < 0,001$), observando-se maior proporção de pacientes com técnica correta entre aqueles em uso de dispositivo de pó do que aqueles em uso de inalador pressurizado. Também a proporção de pacientes com técnica inalatória correta diferiu significativamente entre o tipo específico de dispositivo utilizado ($p < 0,001$), observando-se maior proporção de pacientes com técnica inalatória correta entre aqueles em uso de Aerolizer® ou Turbuhaler®. Por outro lado, evidenciou-se maior proporção de pacientes com técnica incorreta entre aqueles em uso de inalador pressurizado sem espaçador.

A Tabela 4 apresenta a regressão logística para os fatores relacionados com a técnica inalatória incorreta. As variáveis que se associaram de forma independente com a técnica inalatória incorreta foram: ser viúvo (OR = 5,01; IC95%, 1,74-14,41; $p = 0,003$); usar inalador pressurizado (OR = 1,58; IC95%, 1,35-1,85; $p < 0,001$); ter renda familiar menor que três salários mínimos (OR = 2,67; IC95%, 1,35-1,85; $p = 0,008$); e apresentar duas ou mais comorbidades (OR = 3,80; IC95%, 1,03-14,02; $p = 0,045$).

Discussão

O presente estudo mostrou que o número de erros na técnica inalatória tem um impacto significativo sobre o grau de controle da asma. As variáveis que se associaram com a técnica inalatória incorreta foram ser viúvo, utilizar inalador pressurizado, ter renda familiar menor que três salários mínimos e apresentar duas ou mais comorbidades.

A técnica inalatória incorreta no tratamento da asma pode reduzir substancialmente a deposição pulmonar da medicação, prejudicando a efetividade

Tabela 2 – Comparação entre grupos de acordo com a avaliação da técnica inalatória.^a

Variável	Grupos ^b		p
	Técnica correta (n = 187)	Técnica incorreta (n = 81)	
Sexo			0,474
Feminino	136 (72,7)	63 (77,8)	
Masculino	51 (27,3)	18 (22,2)	
Idade, anos ^c	50,4 ± 16,5	52,7 ± 16,8	0,296
Etnia			0,971
Branca	155 (82,9)	68 (84,0)	
Não branca	32 (17,1)	13 (16,0)	
Idade ao diagnóstico de asma, anos ^d	26,0 (71,0)	24,0 (40,0)	0,966
Estado civil			0,002
Casado/cônjuge	106 (56,7)	36 (44,4)	
Divorciado/separado	22 (11,8)	12 (14,8)	
Viúvo	10 (5,3)*	16 (19,8)*	
Solteiro	49 (26,2)	17 (21,0)	
Grau de instrução			0,023
Ensino fundamental incompleto	105 (56,1)*	56 (69,1)*	
Ensino fundamental completo	64 (34,2)	24 (29,6)	
Ensino superior	18 (9,6)*	1 (1,2)*	
Renda familiar, salários mínimos			0,016
< 3	120 (64,2)*	66 (81,5)*	
3-10	65 (34,8)*	14 (17,3)*	
> 10	2 (1,1)	1 (1,2)	
Tabagismo			0,226
Nunca fumante	119 (63,6)	43 (53,1)	
Ex-fumante	63 (33,7)	34 (42,0)	
Fumante	5 (2,7)	4 (4,9)	
Comorbidades			0,055
0	117 (62,6)	43 (53,1)	
1	64 (34,2)	30 (37,0)	
≥ 2	6 (3,2)	8 (9,9)	
Gravidade da asma (GINA)			0,094
Leve, intermitente ou persistente	31 (16,6)	6 (7,4)	
Moderada, persistente	63 (33,7)	26 (32,1)	
Grave, persistente	93 (49,7)	49 (60,5)	
Controle da asma (GINA)			0,007
Controlada	39 (20,9)*	8 (9,9)*	
Parcialmente controlada	57 (30,5)	17 (21,0)	
Não controlada	91 (48,7)*	56 (69,1)*	
CVF, % previsto ^e	83,5 ± 20,8	84,5 ± 22,0	0,748
VEF ₁ , % previsto ^e	68,0 ± 23,7	71,2 ± 21,5	0,337
CVF/VEF ₁ , % previsto ^e	65,8 ± 13,2	66,8 ± 11,1	0,605
PFE, % previsto ^e	64,9 ± 22,9	61,3 ± 20,2	0,232

GINA: *Global Initiative for Asthma*. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bTécnica correta significa < 2 erros identificados na avaliação da utilização dos dispositivos; técnica incorreta significa ≥ 2 erros identificados na utilização dos dispositivos. ^cValores expressos em média ± dp. ^dValor expresso em mediana (amplitude interquartilica). ^eResíduos ajustados padronizados estatisticamente significativos (< -1,96 ou > 1,96). Teste t para amostras independentes (variáveis com distribuição normal) ou teste U de Mann Whitney (variáveis sem distribuição normal); teste do qui-quadrado (variáveis categóricas).

do tratamento da asma. No presente estudo, a técnica inalatória incorreta (identificação de 2 ou mais erros) se associou com a falta de controle

da doença. Vale ressaltar que um estudo prévio,⁽⁹⁾ no qual se considerou como técnica inalatória incorreta a identificação de um ou mais erros, não

Tabela 3 – Técnica inalatória e tipo de dispositivo utilizado.^a

Variável	Grupos ^b		p*
	Técnica correta (n = 187)	Técnica incorreta (n = 81)	
Tipo de dispositivo			
Inalador pressurizado	61 (32,6)*	59 (72,8)*	< 0,001
Aerolizer®	89 (47,6)*	18 (22,2)*	
Turbuhaler®	20 (10,7)*	1 (1,2)*	
Diskus®	15 (8,0)	3 (3,7)	
Pulvinal®	2 (1,1)	0 (0,0)	

^aValores expressos em n (%). ^bTécnica correta significa < 2 erros identificados na avaliação da utilização dos dispositivos; técnica incorreta significa ≥ 2 erros identificados na utilização dos dispositivos. *Resíduos ajustados padronizados estatisticamente significativos (< -1,96 ou > 1,96). *Teste do qui-quadrado.

Tabela 4 – Regressão logística binária para fatores relacionados com a técnica incorreta de uso dos dispositivos inalatórios.

Variável	b	Wald	p	OR	IC95%
Idade	0,003	0,09	0,770	1,00	0,98-1,02
Sexo masculino	-0,54	2,12	0,145	0,58	0,28-1,20
Estado civil viúvo	-1,61	8,93	0,003	5,01	1,74-14,41
Uso de inalador pressurizado	0,45	31,75	< 0,001	1,58	1,35-1,85
Grau de instrução ensino fundamental incompleto	0,41	1,55	0,213	1,51	0,79-2,90
Renda familiar < 3 salários mínimos	0,98	7,03	0,008	2,67	1,35-1,85
Comorbidades ≥ 2	1,34	4,02	0,045	3,80	1,03-14,02
Constante	-4,14	10,33	0,001	0,016	-

indicou uma associação entre a técnica inalatória e o grau de controle da doença.

Estudos têm sugerido que de 32% a 96% dos pacientes asmáticos cometem erros quando utilizam seus dispositivos inalatórios, sendo que em 28% a 68% dos casos os erros são importantes a ponto de prejudicar a ação do tratamento.^(10,11) No presente estudo, 30,2% dos pacientes cometeram dois ou mais erros na técnica inalatória, sendo esse ponto de corte associado com o controle da doença. Em contraste a esses achados, em um estudo brasileiro, Coelho et al.⁽¹²⁾ avaliaram o manuseio dos dispositivos por 467 asmáticos graves acompanhados em um centro no estado da Bahia, evidenciando que a maioria dos pacientes demonstrava técnica inalatória adequada no uso dos dispositivos, fato esse atribuído à intensa atividade educativa a que eles eram submetidos em um centro de referência.

A execução correta da técnica inalatória depende do tipo de inalador. Uma revisão sistemática⁽¹¹⁾ demonstrou que pacientes em uso de dispositivos de pó tinham taxas de erro na técnica inalatória menores que pacientes em uso de inalador pressurizado. O presente estudo reforça a evidência de que a proporção

de pacientes com técnica inalatória inadequada é maior entre os pacientes em uso de inalador pressurizado que entre os pacientes em uso de inaladores de pó. Essa diferença é ainda maior quando considerados os pacientes em uso de inalador pressurizado sem espaçador. O inalador pressurizado é um dispositivo mais difícil de ser utilizado, pois requer maior coordenação motora no uso. A utilização de espaçador reduz a necessidade de maior coordenação, mas ainda assim a dificuldade de uso permanece maior do que para os dispositivos de pó, levando a uma maior proporção de erros na técnica inalatória.^(11,13) Entretanto, uma consideração a ser feita no presente estudo é que o número de etapas avaliadas na execução da técnica inalatória foi maior para o uso de inalador pressurizado (cinco etapas) do que para o uso dos dispositivos de pó (quatro etapas). Isso poderia apontar para um viés na presente avaliação, com uma maior exigência na classificação da técnica correta para os indivíduos em uso de inalador pressurizado. Porém, o mais provável é que isso represente a maior complexidade de execução da técnica inalatória com o inalador pressurizado do que com os dispositivos de pó.

No presente estudo, foi observada uma maior proporção de pacientes com técnica inalatória inadequada naqueles com renda familiar menor que três salários mínimos. Um estudo prévio mostrou que pacientes em desvantagem socioeconômica necessitam um manejo educativo mais intenso para um tratamento adequado e redução da morbidade da doença.⁽¹⁴⁾

O nível de apoio fornecido por familiares ou cuidadores também pode contribuir para o adequado desempenho na técnica inalatória.⁽¹⁵⁾ Identificamos em nosso estudo que os pacientes viúvos apresentaram técnica inalatória inadequada mais frequentemente. O estado de viuvez pode contribuir para um grau variado de isolamento social e solidão que pode interferir negativamente no tratamento de doenças crônicas.⁽¹⁶⁾

O prejuízo físico ou mental provocado pela presença de outras doenças pode interferir negativamente no uso de dispositivos inalatórios. Assim, condições como tremor, dificuldade visual, dificuldade de audição, artrite, alterações do humor e distúrbios cognitivos podem prejudicar o aprendizado da técnica inalatória ou sua adequada execução.⁽¹⁴⁾ No presente estudo, a presença de duas ou mais comorbidades se associou com técnica inalatória inadequada. Entretanto, não abordamos especificamente quais doenças foram mais prevalentes nessa associação.

Como o presente estudo mostrou uma proporção grande de pacientes com asma não controlada (69,1%), cabe salientar que um estudo prévio⁽⁹⁾ em nosso meio mostrou que o grau de controle da doença se associou com a gravidade da asma, com o acesso à medicação e com o uso adequado do corticosteroide inalatório. Assim, como o presente estudo foi realizado em um centro terciário do sistema público, é natural que os casos de controle mais difícil sejam encaminhados para tratamento e, por outro lado, que os casos com doença controlada retornem para o atendimento na rede pública.

O presente estudo tem algumas limitações a serem consideradas. Em primeiro lugar, é um estudo transversal e, assim, não permite que se estabeleça uma sequência temporal entre a qualidade da técnica inalatória e o grau de controle da asma. Em segundo lugar, o estudo foi realizado em um centro único, o qual fornece assistência para o sistema público de saúde. Em consequência, a população foi constituída de indivíduos com baixa renda familiar e baixo nível

educacional, o que poderia limitar a generalização dos resultados.

As implicações clínicas do presente estudo envolvem primeiramente a demonstração do fato de que dois ou mais erros na técnica inalatória acarretam interferências no grau de controle da asma, sendo que 30,2% dos pacientes estudados tiveram a técnica inalatória inadequada por essa definição. Além disso, o trabalho sinaliza que pacientes de grupos alvo como viúvos, pacientes em uso de inalador pressurizado, pacientes com renda familiar menor que três salários mínimos e aqueles com a presença de duas ou mais comorbidades necessitam atenção especial na educação da técnica inalatória. Dessa forma, é importante que sejam desenvolvidas estratégias educativas para pacientes asmáticos de forma a aprimorar a técnica inalatória e melhorar o grau de controle da doença.

Referências

1. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(8):836-44. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200401-0330C> PMID:15256389
2. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, et al. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1360-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.09.019> PMID:17981317
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda: National Institutes of Health; 2011.
4. Molimard M, Raherison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N, et al. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med*. 2003;16(3):249-54. <http://dx.doi.org/10.1089/089426803769017613> PMID:14572322
5. Roy A, Battle K, Lursurchachai L, Halm EA, Wisnivesky JP. Inhaler device, administration technique, and adherence to inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Prim Care Respir J*. 2011;20(2):148-54. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2011.00022> PMID:21437565
6. IV Brazilian Guidelines for the management of asthma [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Suppl 7:S447-74. PMID:17420905
7. Pereira CA, Barreto SP, Simões JG, Pereira FW, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol*. 1992;18(1):10-22.
8. Gregg I, Nunn AJ. Peak expiratory flow in normal subjects. *Br Med J*. 1973;3(5874):282-4. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.3.5874.282>
9. Dalcin PT, Menegotto DM, Zanonato A, Franciscatto L, Soliman F, Figueiredo M, et al. Factors associated with uncontrolled asthma in Porto Alegre, Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2009;42(11):1097-103. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000035> PMID:19820883

10. Chrystyn H, Price D. Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler. *Prim Care Respir J*. 2009;18(4):243-9. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2009.00029> PMID:19513494
11. Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest*. 2000;117(2):542-50. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.2.542> PMID:10669701
12. Coelho AC, Souza-Machado A, Leite M, Almeida P, Castro L, Cruz CS, et al. Use of inhaler devices and asthma control in severe asthma patients at a referral center in the city of Salvador, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(6):720-8. PMID:22241028
13. Khassawneh BY, Al-Ali MK, Alzoubi KH, Batarseh MZ, Al-Safi SA, Sharara AM, et al. Handling of inhaler devices in actual pulmonary practice: metered-dose inhaler versus dry powder inhalers. *Respir Care*. 2008;53(3):324-8. PMID:18291048
14. Yawn BP, Colice GL, Hodder R. Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:495-502. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S32674> PMID:22888221 PMCID:PMC3413176
15. de Oliveira MA, Faresin SM, Bruno VF, de Bittencourt AR, Fernandes AL. Evaluation of an educational programme for socially deprived asthma patients. *Eur Respir J*. 1999;14(4):908-14. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d30.x> PMID:10573241
16. Aartsen MJ, Van Tilburg T, Smits CH, Comijs HC, Knipscheer KC. Does widowhood affect memory performance of older persons? *Psychol Med*. 2005;35(2):217-26. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291704002831> PMID:15841679

Sobre os autores

Paulo de Tarso Roth Dalcin

Professor Associado. Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; e Pneumologista. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Denis Maltz Grutcki

Estudante de Medicina. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Paola Paganella Laporte

Estudante de Medicina. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Paula Borges de Lima

Estudante de Medicina. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Samuel Millán Menegotto

Estudante de Medicina. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Rosemary Petrik Pereira

Professor Adjunto. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Mortalidade, morbidade e categorização de risco para complicações perioperatórias em pacientes com câncer de pulmão*

Morbidity, mortality, and categorization of the risk of perioperative complications in lung cancer patients

Fabiana Stanzani, Denise de Moraes Paisani, Anderson de Oliveira, Rodrigo Caetano de Souza, João Aléssio Juliano Perfeito, Sonia Maria Faresin

Resumo

Objetivo: Determinar as taxas de morbidade e mortalidade por categoria de risco conforme as diretrizes do *American College of Chest Physicians*, verificar como exames funcionais participaram dessa categorização e identificar fatores de risco para complicações perioperatórias (CPOs). **Métodos:** Estudo de coorte histórica a partir de avaliações pré e pós-operatórias de casos diagnosticados ou suspeitos de câncer de pulmão avaliados entre 2001 e 2010. **Resultados:** Dos 239 pacientes avaliados, apenas 13 (5,4%) foram considerados como de alto risco para CPOs. O cálculo do VEF₁ previsto para o pós-operatório (VEF₁ppo) foi suficiente para a estratificação do risco em 156 pacientes (65,3%); entretanto, o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) foi necessário para a identificação de alto risco. Foram operados 145 pacientes, e as taxas globais de morbidade e mortalidade encontradas foram semelhantes às de outros estudos. Entretanto, as taxas de morbidade e mortalidade para aqueles com risco aceitável foram de 31,6% e 4,3%, respectivamente, enquanto as taxas para aqueles com alto risco foram de 83,3% e 33,3%. Idade mais avançada, presença da DPOC, ressecção de um ou mais lobos e VEF₁ppo mais baixo estiveram relacionados à ocorrência de CPOs. **Conclusões:** Embora a espirometria tenha sido suficiente para a determinação de risco na maioria da população estudada, o TECP teve papel fundamental na identificação de pacientes com risco alto, que apresentaram uma taxa de mortalidade sete vezes maior que os de risco aceitável. Os fatores de risco relacionados a CPOs coincidiram aos relatados em outros estudos.

Descritores: Algoritmos; Neoplasias pulmonares; Complicações pós-operatórias.

Abstract

Objective: To determine morbidity and mortality rates by risk category in accordance with the American College of Chest Physicians guidelines, to determine what role pulmonary function tests play in this categorization process, and to identify risk factors for perioperative complications (PCs). **Methods:** This was a historical cohort study based on preoperative and postoperative data collected for cases of lung cancer diagnosed or suspected between 2001 and 2010. **Results:** Of the 239 patients evaluated, only 13 (5.4%) were classified as being at high risk of PCs. Predicted postoperative FEV₁ (FEV₁ppo) was sufficient to define the risk level in 156 patients (65.3%); however, cardiopulmonary exercise testing (CPET) was necessary for identifying those at high risk. Lung resection was performed in 145 patients. Overall morbidity and mortality rates were similar to those reported in other studies. However, morbidity and mortality rates for patients at an acceptable risk of PCs were 31.6% and 4.3%, respectively, whereas those for patients at high risk were 83.3% and 33.3%. Advanced age, COPD, lobe resection, and lower FEV₁ppo were correlated with PCs. **Conclusions:** Although spirometry was sufficient for risk assessment in the majority of the population studied, CPET played a key role in the identification of high-risk patients, among whom the mortality rate was seven times higher than was that observed for those at an acceptable risk of PCs. The risk factors related to PCs coincided with those reported in previous studies.

Keywords: Algorithms; Lung neoplasms; Postoperative complications.

*Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Fabiana Stanzani. Rua Dr. Afonso Baccari, 71, apto 103, Vila Clementino, CEP 04026-030, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 3253-4331. E-mail: fabiana.stanzani@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 25/7/2012. Aprovado, após revisão, em 28/10/2013.

Introdução

A avaliação funcional de candidatas à ressecção pulmonar para tratamento do câncer de pulmão pode ser orientada por diversos algoritmos, sendo os mais conhecidos os propostos pelos consensos do *American College of Chest Physicians* (ACCP)⁽¹⁾ e da *European Respiratory Society/European Society of Thoracic Surgeons*.⁽²⁾ Apesar da potencial redução nas taxas de morbidade e mortalidade que a utilização dessas ferramentas proporcionaria, sua aplicação está comprometida, pois são necessários exames pouco disponíveis para a maioria dos médicos, como a medida da DLCO e, especialmente, o teste de exercício cardiopulmonar (TECP).⁽³⁻⁵⁾

A principal diferença entre os dois algoritmos está na indicação desses exames, mas ainda não há estudos comparando a superioridade de um em relação ao outro. Entretanto, há trabalhos relatando que, quando não se utilizara nenhum algoritmo, os erros na avaliação foram comuns, recaindo sobre os médicos menos experientes a maior frequência desses erros.^(5,6)

Por ter sido publicado anteriormente ao europeu, o algoritmo do ACCP tem sido utilizado pelo setor de avaliação pré-operatória da Universidade Federal de São Paulo nos últimos 10 anos. Objetivamos compartilhar nossa experiência apresentando as taxas de morbidade e mortalidade segundo a categorização de risco, relatar como a DLCO e o TECP participaram dessa categorização e quais fatores de risco estiveram associados à ocorrência de complicações perioperatórias (CPOs).

Métodos

Realizou-se a análise de um banco de dados de uma coorte histórica de avaliações pré-operatórias realizadas no Hospital São Paulo, localizado na cidade de São Paulo (SP), no período entre 1º de janeiro de 2001 e 31 de dezembro de 2010, em pacientes que tinham câncer de pulmão já diagnosticado ou sua suspeita clínica. O projeto obteve aprovação do Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo (no. 1487/11).

O algoritmo de avaliação proposto pelo consenso do ACCP foi aplicado após o paciente encontrar-se na sua melhor condição clínico-funcional. A Figura 1 ilustra o algoritmo e a categorização do risco operatório. Todos os pacientes realizaram espirometria, e a pesquisa da DLCO era indicada quando havia suspeita clínica

e radiológica de doença intersticial concomitante, quimioterapia neoadjuvante prévia ou intensidade de dispneia referida desproporcional ao valor obtido no VEF_1 em percentual do previsto. Quando um dos dois valores funcionais previstos para o pós-operatório (ppo), isto é, $VEF_{1,ppo}$ ou $DLCOPpo$, era inferior a 40% ou quando o paciente era incapaz de realizar manobras aceitáveis para a mensuração da DLCO, o TECP foi indicado. Pacientes incapazes de realizar o TECP adequadamente foram considerados de alto risco.

No pós-operatório, os pacientes receberam assistência fisioterapêutica e manejo da dor por equipes especializadas até a alta hospitalar.

As medidas de desfecho analisadas, isto é, as taxas de morbidade e mortalidade, consideraram os eventos ocorridos até o 30º dia de pós-operatório. As definições de CPOs foram descritas em um estudo prévio⁽⁷⁾ e eram as seguintes: intercorrências respiratórias ou cardiovasculares que provocaram instabilidade no período intraoperatório; infecção do trato respiratório inferior; atelectasia; insuficiência respiratória aguda; infarto agudo do miocárdio; arritmia atrial com necessidade de tratamento; insuficiência cardíaca congestiva; fistula broncopleural; empiema pleural; perda aérea por 7 ou mais dias; hemotórax; reoperação; e necessidade de oxigenoterapia no 30º dia de pós-operatório.

Na análise estatística, as taxas de mortalidade e morbidade foram apresentadas como proporção simples. Para avaliar se os valores funcionais estavam associados à CPOs, foi necessário recalculá-los, ajustando-os à extensão da ressecção realizada ao invés de mantê-los em conformidade à ressecção planejada, sendo denominados $VEF_{1,ppo}$ real e $DLCOPpo$ real. Para identificar quais variáveis estiveram relacionadas à ocorrência de CPOs, foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson e o teste t de Student.

Resultados

Dos 262 pacientes elegíveis para o estudo, 239 (91,2%) foram avaliados segundo o algoritmo do ACCP, enquanto as etapas recomendadas pelo consenso não foram cumpridas em 23 (8,8%). As características clínico-funcionais desses 239 pacientes encontram-se na Tabela 1.

Os valores previstos para VEF_1 foram $\geq 80\%$ ou $VEF_{1,ppo} \geq 40\%$ em 156 pacientes (65,3%), não sendo necessários outros exames para se

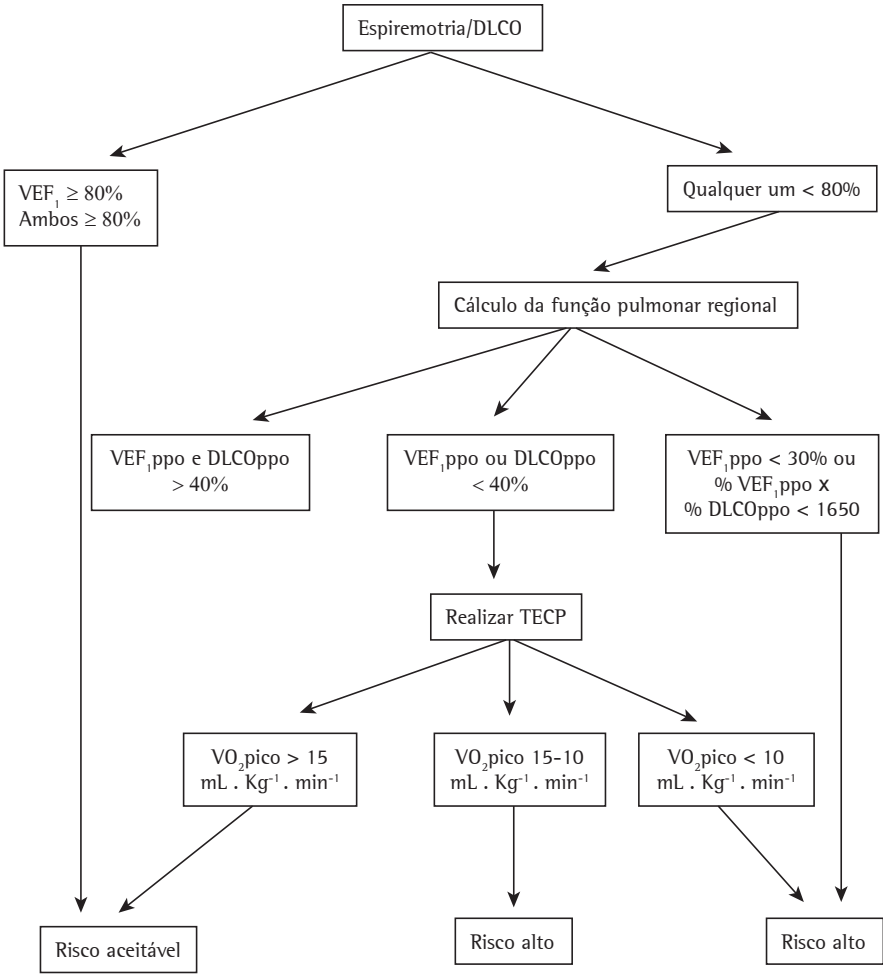


Figura 1 – Algoritmo proposto pelo *American College of Chest Physicians*. ppo: previsto no pós-operatório; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; e VO₂pico: consumo de oxigênio no pico do exercício.

Tabela 1 – Dados demográficos, clínicos e de função pulmonar dos 239 candidatos avaliados.^a

Variáveis	Resultados
Idade, anos ^b	59,0 ± 12,0
Quimioterapia neoadjuvante	17 (7,1)
DPOC	78 (32,6)
Outras comorbidades	104 (43,5)
Hipertensão arterial sistêmica	93 (89,4)
Diabetes mellitus	35 (33,6)
Insuficiência coronariana	7 (6,7)
Insuficiência renal crônica	5 (4,8)
Insuficiência cardíaca	2 (1,9)
VEF ₁ , % do previsto ^b	86,2 ± 20,8
DLCO, % do previsto ^b	67,6 ± 18,3

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± dp.

concluir a avaliação. Entretanto, 8 pacientes (3,3%) apresentaram VEF₁ppo ≤ 40% e portanto tiveram indicação de realizar o TECP.

Dos 239 pacientes, 82 (34,3%) tiveram indicação de realizar a DLCO; porém, 6 desses não o fizeram porque foram incapazes de realizar

manobras aceitáveis. Dos 76 pacientes restantes, 60 (73,2%) apresentaram valores de VEF_{1ppo} e de $DLCOPPO > 40\%$ do previsto, concluindo sua avaliação pré-operatória como com risco aceitável. Dos 14 pacientes com $DLCOPPO < 40\%$, 13 apresentavam $VEF_{1ppo} > 40\%$. No total, 23 pacientes (9,6%) tiveram indicação de realizar o TECP, sendo que 13 (56,5%) foram categorizados como pacientes com alto risco pelos seguintes motivos: apresentar consumo de oxigênio no pico do exercício $\leq 15 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, em 6; realizar esforço submáximo ou não conseguir pedalar, em 4; não realizar o TECP por motivos desconhecidos, em 2; e não realizar o TECP porque o aparelho estava quebrado, em 1. A Figura 2 ilustra a aplicação do algoritmo, que categorizou 13 pacientes (5,4%) como com alto risco e 226 (94,6%) como com risco aceitável.

Foram operados 151 pacientes (63,2%). Em 6 deles, não houve ressecção de parênquima pulmonar e, portanto, foram desconsiderados para as demais análises. Do restante, 139 e 6 pertenciam aos grupos com risco aceitável e alto risco, respectivamente. Em 49,6% desses procedimentos, foi ressecado menos parênquima do que o programado; na maioria das vezes, pela exclusão de doença maligna na análise de congelação no intraoperatório. Em 9,3%, foi ressecado mais tecido em decorrência da progressão do câncer. Foram realizadas lobectomias em 38,6% dos casos; ressecções menores que um segmento, em 29,0%; segmentectomias, em 17,9%; pneumonectomias, em 8,3%; bilobectomias, em 4,8%; e bissegmentectomias, em 1,4%.

Dos 145 pacientes operados, 49 apresentaram CPOs, sendo a taxa de morbidade de 33,8% e a de mortalidade geral de 5,5% (8 óbitos). Ocorreram 101 CPOs, sendo as mais frequentes a perda aérea prolongada, em 19,8%; a infecção respiratória das vias aéreas inferiores, em 19,8%; e a insuficiência respiratória aguda, em 17,8%; seguidas por arritmia cardíaca, em 7,9%; necessidade de reoperação, em 5,9%; oxigenoterapia domiciliar, em 5,9%; empiema pleural, em 5,9%; atelectasia em 5,0%; infarto agudo do miocárdio, em 5,0%; fistula broncopleural, em 4,0%; e intercorrências intraoperatórias, em 3,0%.

Não houve diferenças estatisticamente relevantes nas comparações feitas entre os pacientes operados e não operados em relação a idade, prevalência de comorbidades, prevalência de DPOC e VEF_1 em porcentagem do previsto.

As causas mais frequentes que impossibilitaram o tratamento operatório foram progressão do câncer; abandono ou desistência do tratamento; e diagnóstico de doença benigna por outro método que não a operação inicialmente programada.

O diagnóstico de malignidade foi confirmado em 105 pacientes operados (72,4%), sendo o adenocarcinoma o tipo histológico mais frequente (40,0%). Em 27,6% dos pacientes, o diagnóstico histológico foi benigno, a maioria (59,5%) correspondendo a lesões benignas não especificadas e tuberculomas.

As taxas de morbidade e mortalidade dos pacientes categorizados no pré-operatório como com risco aceitável foram de, respectivamente, 31,6% e 4,3% (6 óbitos), enquanto, naqueles com alto risco, essas foram de 83,3% e 33,3% (2 óbitos). Na recategorização dos pacientes conforme a extensão do procedimento realizado, dos 139 pacientes que pertenciam ao grupo com risco aceitável, 4 teriam indicação de realizar o TECP para concluir a avaliação. Dos 6 pacientes considerados como com alto risco, 4 assim permaneceram, e 2 foram recategorizados como com risco aceitável. Recalculando as taxas de morbidade e mortalidade, respectivamente, essas foram de 31,4% e 3,6% para aqueles com risco aceitável, e de 100% e 50,0% para aqueles com alto risco. A Tabela 2 mostra as taxas de morbidade e mortalidade obtidas no grupo de pacientes categorizados como com risco aceitável de acordo com os exames realizados.

Comparando os pacientes que apresentaram CPOs com aqueles sem CPOs, foi observado que somente as variáveis idade, realização de ressecções em um ou mais lobos, VEF_{1ppo} real em porcentagem do previsto e DPOC como comorbidade apresentaram diferenças estatisticamente significativas (Tabela 3).

Discussão

A utilização do algoritmo do ACCP mostrou que os pacientes categorizados como com risco alto apresentaram uma taxa de mortalidade de sete a treze vezes superior à encontrada naqueles considerados como com risco aceitável. Essa diferença ocorreu estando as taxas globais de mortalidade e morbidade condizentes às relatadas por outros serviços.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Esse dado permitiu constatar que o algoritmo ofereceu uma boa predição de risco para esses pacientes, identificando

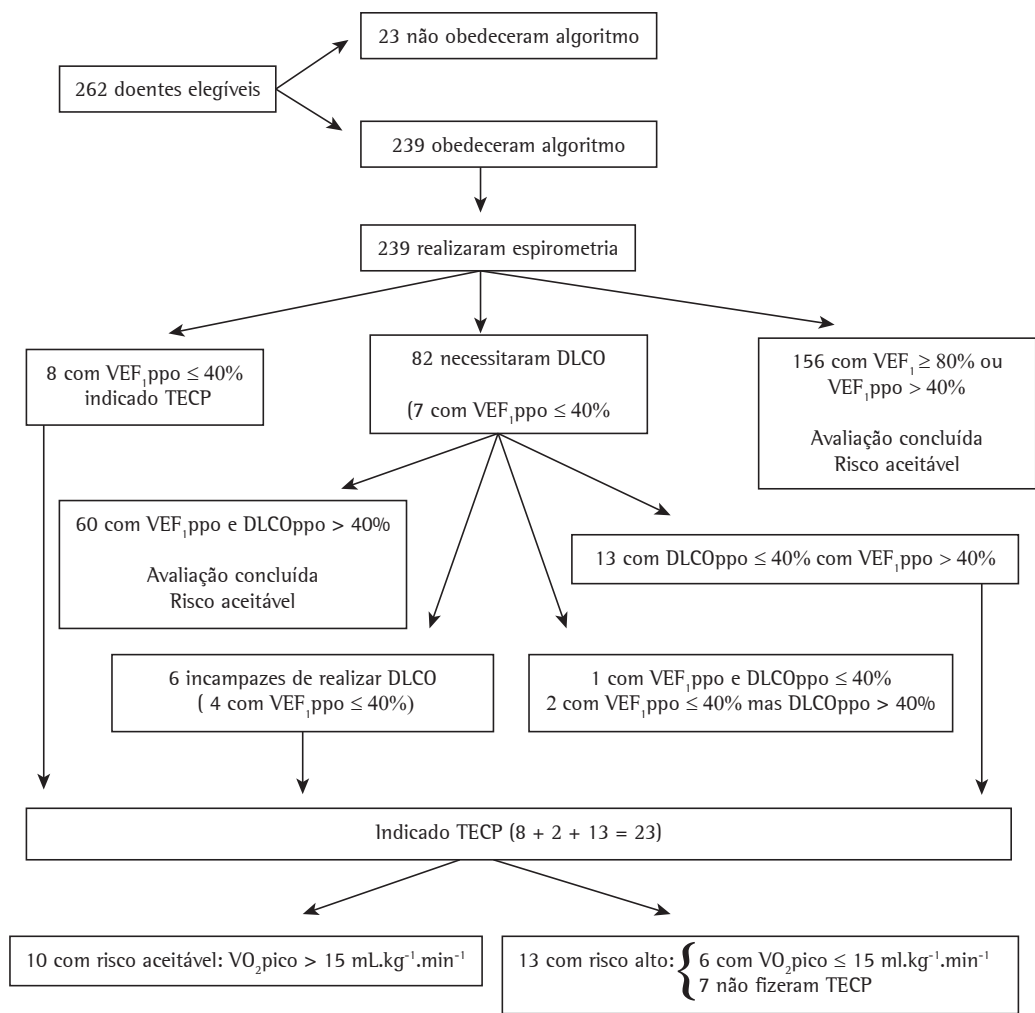


Figura 2 – Avaliação pré-operatória de 239 candidatos à ressecção pulmonar segundo as orientações do algoritmo do *American College of Chest Physicians*. ppo: previsto no pós-operatório; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; e VO_{2pico} : consumo de oxigênio no pico do exercício.

Tabela 2 – Taxas de morbidade e mortalidade dos 137 pacientes pertencentes ao grupo com risco aceitável, recategorizados após o procedimento operatório, conforme os exames realizados.

Exames realizados	Pacientes	Taxa de morbidade	Taxa de mortalidade
	n (%)	(%)	(%)
Espirometria	101 (73,7)	26,7	4,0
Espirometria + DLCO	30 (21,9)	33,3	0,0
Espirometria + DLCO + TECP	6 (4,4)	83,3	16,7

TECP: teste de exercício cardiopulmonar.

aqueles que merecem mais atenção e investimento tanto antes quanto após o procedimento.

Enquanto a maioria da população estudada precisou apenas do cálculo de VEF_{1ppo} para ser avaliada e apresentou evolução pós-operatória favorável, o valor de $DLCO_{ppo} < 40\%$ determinou a necessidade de se realizar o TECP cinco vezes mais frequentemente do que o valor de $VEF_{1ppo} < 40\%$. Porém, considerando o subgrupo de pacientes submetido a esse exame, não houve uma modificação do risco em 75% dos casos. Esse resultado não era esperado, uma vez que

Tabela 3 – Comparação entre os grupos de pacientes que apresentaram ou não complicações perioperatórias em relação a idade, presença de DPOC, presença de outras comorbidades, porte da ressecção e os parâmetros da função pulmonar.

Variáveis	Grupos		p*
	Sem CPOs	Com CPOs	
Idade, anos	57,6 ± 11,5	61,8 ± 12,0	0,044
DPOC	25,0	54,2	0,001
Outras comorbidades	52,1	36,7	0,080
Ressecção de um ou mais lobos	44,8	65,3	0,003
VEF ₁ ppo real	81,4 ± 22,3	67,9 ± 22,5	0,001

CPOs: complicações perioperatórias; e ppo: % previsto para o pós-operatório. *Testes do qui-quadrado de Pearson e t de Student.

a DLCO ganhou muito destaque na avaliação pré-operatória nos últimos anos, quando vários estudos demonstraram que a DLCO é mais acurada para prever o risco de CPOs do que o VEF₁.⁽¹¹⁻¹³⁾ Uma provável explicação para isso seria a perda do poder discriminatório da DLCO quando inserida em um algoritmo que categoriza os pacientes em apenas duas classes. Mas também há de se considerar que, se nossa amostra fosse maior ou se a DLCO tivesse sido realizada em todos os pacientes, talvez os resultados pudessem ser diferentes, permitindo até a criação de outras categorias, como a de risco moderado.

O TECP é, sem dúvida, o exame de eleição na estratificação do risco operatório mesmo fora da cirurgia torácica; porém, é muito pouco disponível.^(14,15) Nossos resultados mostraram que, quando o TECP é utilizado após uma sequência de exames que identificaram um paciente com reserva limitada, o que correspondeu a apenas 9,6% da nossa população, o risco seria alto em 56,5% das vezes. Porém, é necessário atentar que as taxas de CPOs e de morte encontradas foram muito altas. No nosso entendimento, da maneira como o algoritmo utilizado foi concebido, essa categoria espelhou um “risco muito alto”, e, portanto, deveria haver um aprimoramento do algoritmo com a inserção de categorias de risco intermediárias às existentes.

Segundo o algoritmo europeu, o TECP deve ser realizado quando o previsto de VEF₁ ou de DLCO estiver abaixo de 80%, isto é, na fase inicial da avaliação. Essa recomendação foi embasada, sobretudo, nos estudos de Bolliger et al.,^(3,4) que dispunham desse exame no seu serviço e elaboraram um algoritmo a partir dele. Por outro lado, não se conhece a relação custo-efetividade dessa proposição comparada a outras estratégias mais simples de avaliação, principalmente em

pacientes com baixo risco. Se tivéssemos aplicado o algoritmo europeu na nossa amostra, o TECP deveria ter sido feito em 81,7% da população. Uma recente publicação espanhola mostrou que quando seis hospitais utilizaram aquele algoritmo, dos 92 pacientes (53,2%) da amostra total do estudo que tinham indicação para a realização do TECP, somente 68 o fizeram. Na maioria das vezes, a não realização desse exame se deu pela falta de estrutura técnica.⁽¹⁶⁾

No processo de revisão de nosso manuscrito, foi publicada a terceira revisão das orientações da ACCP para candidatos à ressecção pulmonar.⁽¹⁷⁾ Foi proposto um novo algoritmo, extrapolado de um elenco de publicações, mas, infelizmente, sem que um grande estudo prospectivo e multicêntrico o tivesse validado. Comparativamente à publicação de 2007, as novidades trazidas foram a concordância com o algoritmo europeu em relação à realização da medida da DLCO em todos os candidatos a ressecção, a utilização de testes submáximos antes do TECP, novos parâmetros para categorizar o risco baixo e a criação de uma categoria de risco moderado. Assim, quando o VEF₁ppo e a DLCOppo estivessem acima de 60%, os pacientes seriam classificados como com baixo risco. Se qualquer um desses valores estivesse entre 30% e 60%, os testes de *shuttle* ou de escada estariam indicados. A depender dos resultados obtidos, o TECP seria realizado e seus resultados definiriam se o paciente pertenceria às categorias de risco baixo, moderado ou alto.

Na tentativa de simplificar a avaliação dinâmica da reserva cardiopulmonar, muito se pesquisou a respeito dos testes de exercícios submáximos, como os testes de escada, de caminhada de seis minutos (TC6) e de *shuttle*.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Apesar dos resultados satisfatórios encontrados, alguns pontos negativos foram observados. A falta de padronização do teste

de escada, o baixo nível de evidência do TC6, a variabilidade do esforço empregado durante os testes e, principalmente, a falta de avaliação de parâmetros metabólicos e cardiopulmonares mais complexos em quaisquer desses testes reservaram a eles o papel de confirmar se o paciente realmente apresentava um risco baixo de CPOs. Os consensos europeu e da ACCP concordam que pacientes com desempenho insatisfatório nesses testes deveriam realizar o TECP. Provavelmente, novos estudos discutirão se a estratégia de utilização de testes submáximos inseridos no novo algoritmo se mostrará suficientemente discriminatória e custo-efetiva.

Frente a esses achados, questionamos se o maior problema não estaria nos algoritmos propostos ao invés da disponibilidade dos exames. Na tentativa de responder essa dúvida, nossa sugestão seria de iniciar o processo investigativo após a determinação de quais CPOs seriam consideradas significativas para esse tipo de procedimento para compor a taxa de morbidade. A partir daí, seriam estipuladas metas balizadas por taxas de morbidade e de mortalidade consideradas toleráveis para cada categoria de risco. Pesquisas avaliariam quais exames e quais resultados seriam necessários para se atingir cada meta, determinando quanto de acurácia ganharíamos com a adição de exames mais sofisticados em cada uma das categorias. Talvez, concebido assim, o algoritmo traria maior segurança ao cirurgião e ao paciente e faria com que a necessidade de exames mais complexos e a participação de um time multiprofissional fossem mais bem aproveitadas conforme o risco aumentasse. Esse raciocínio é fruto da dificuldade que enfrentamos ao comparar nossas taxas de CPOs e morte com as das demais publicações e da hipótese levantada pelos nossos resultados, ou seja, que o TECP tem um papel mais decisivo na diferenciação das categorias de risco alto e muito alto, assim como em relação ao tratamento clínico.

Sendo assim, apesar de o TECP estar disponível na nossa instituição, continuaremos a indicá-lo apenas para pacientes com reserva limitada, pois, como serviço público, não há recursos e logística suficientes para corresponder a demanda trazida pelo uso do algoritmo europeu. Além disso, como observado na Tabela 2, as taxas de morbidade e de mortalidade obtidas para a categoria com

risco aceitável utilizando-se espirometria e DLCO foram satisfatórias.

A ocorrência de CPOs é sempre preocupante. Para o paciente, significa maior tempo de internamento hospitalar, maior atraso na retomada de suas atividades laborais e sociais e maiores despesas médico-hospitalares, além de adicionar maior risco de sequelas ou de morte. Assim como em recentes publicações, a taxa de complicações cardíacas observadas foi menor do que as pulmonares.^(9,21) Uma possível explicação poderia ser o cuidado em reconhecer e tratar comorbidades cardíacas antes de se iniciar a avaliação para a ressecção, recomendação dada tanto pelo algoritmo do ACCP quanto pelo europeu. Estudos mostraram que a implementação de um algoritmo de avaliação cardíaca pré-operatória contribuiu para o uso apropriado de exames e estratégias terapêuticas, reduzindo as taxas de morbidade cardíaca.^(22,23) Outro fator contribuinte seria o avanço no diagnóstico e tratamento da dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e insuficiência coronariana, reduzindo o estado inflamatório sistêmico.

Ainda é controverso se a idade mais elevada é isoladamente um fator de risco para a ocorrência de CPOs^(24,25) ou se a gravidade e a quantidade de comorbidades que acometem doentes mais velhos são as responsáveis por elas.^(9,26-28) Nossa prevalência de comorbidades foi semelhante ou menor quando comparada a de outras publicações^(8,9,29) e similar entre os grupos com e sem CPOs. O inverso ocorreu com a presença de DPOC e a extensão da ressecção, que são, reconhecidamente, os dois mais importantes fatores de risco relacionados a CPOs.^(4,9,24)

O presente estudo apresentou algumas limitações. A primeira delas foi seu caráter retrospectivo; por isso, priorizamos coletar as complicações de maior impacto, com definições previamente estabelecidas e já anteriormente utilizadas em outras pesquisas em nosso serviço, como infecção pulmonar, insuficiência respiratória aguda e fistula broncopleural. A segunda limitação foi o modesto número de pacientes estudados, o que comprometeu análises estatísticas mais complexas. Entretanto, este é o primeiro relato sobre a utilização do algoritmo do ACCP no Brasil. A terceira limitação foi a possibilidade de pacientes graves não terem sido encaminhados para o nosso ambulatório por terem sido previamente considerados de muito

alto risco. Por isso, os resultados aqui obtidos não devem ser generalizados.

Concluindo, a utilização do algoritmo da ACCP proporcionou a identificação de um grupo de pacientes cujas taxas de morbidade e mortalidade foram consideravelmente mais elevadas, consumindo mais atenção em todo período perioperatório. A maioria da nossa população foi avaliada apenas por espirometria, apresentando taxas de morbidade e mortalidade aceitáveis, mas o TECP teve um importante papel no reconhecimento do paciente com alto risco. Concordante com estudos publicados, idade mais avançada, presença da DPOC, ressecção de um ou mais lobos e função pulmonar mais comprometida estiveram relacionados à ocorrência de CPOs.

Agradecimentos

Aos pacientes, que entregam suas melhores expectativas em nossas mãos, e ao querido Professor Dr. Vicente Forte (in memoriam), nosso mestre e nosso norte, o agradecimento sincero, carinhoso e humilde. Agradecemos sua presença firme no presente projeto quando conosco, e após, em conceito e inspiração.

Referências

- Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT; American College of Chest Physicians. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):161S-77S.
- Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34(1):17-41. Erratum in: *Eur Respir J*. 2009;34(3):782. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00184308> PMID:19567600
- Bolliger CT, Jordan P, Soler M, Stulz P, Grädel E, Skarvan K, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(5):1472-80. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.151.5.7735602> PMID:7735602
- Wyser C, Stulz P, Soler M, Tamm M, Müller-Brand J, Habicht J, et al. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt 1):1450-6. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.5.9809107> PMID:10228110
- Charloux A, Brunelli A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. Lung function evaluation before surgery in lung cancer patients: how are recent advances put into practice? A survey among members of the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) and of the Thoracic Oncology Section of the European Respiratory Society (ERS). *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9(6):925-31. <http://dx.doi.org/10.1510/icvts.2009.211219> PMID:19752152
- Ferguson MK, Stromberg JD, Celauro AD. Estimating lung resection risk: a pilot study of trainee and practicing surgeons. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(4):1037-42; discussion 1042-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.12.068> PMID:20338304
- Stanzani F, Oliveira MA, Forte V, Faresin SM. Torrington and Henderson and Epstein risk assessment scales: applicability and effectiveness in lung resection. *J Bras Pneumol*. 2005;31(4):292-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132005000400005>
- Harpole DH Jr, DeCamp MM Jr, Daley J, Hur K, Oprian CA, Henderson WG, et al. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117(5):969-79. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223\(99\)70378-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(99)70378-8)
- Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaissert HA, Harpole DH, Wright CD. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(2):247-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.07.060> PMID:18242243
- Sánchez PG, Vendrame GS, Madke GR, Pilla ES, Camargo Jde J, Andrade CF, et al. Lobectomy for treating bronchial carcinoma: analysis of comorbidities and their impact on postoperative morbidity and mortality. *J Bras Pneumol*. 2006;32(6):495-504. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000600005> PMID:17435899
- Ferguson MK, Little L, Rizzo L, Popovich KJ, Glonek GF, Leff A, et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96(6):894-900. PMID:3193801
- Ferguson MK, Gaissert HA, Grab JD, Sheng S. Pulmonary complications after lung resection in the absence of chronic obstructive pulmonary disease: the predictive role of diffusing capacity. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(6):1297-302. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.05.045> PMID:19783010
- Brunelli A, Refai MA, Salati M, Sabbatini A, Morgan-Hughes NJ, Rocco G. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29(4):567-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.01.014> PMID:16481190
- Smith TB, Stonell C, Purkayastha S, Paraskevas P. Cardiopulmonary exercise testing as a risk assessment method in non cardio-pulmonary surgery: a systematic review. *Anaesthesia*. 2009;64(8):883-93. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.05983.x> PMID:19604193
- Older P, Smith R, Hall A, French C. Preoperative cardiopulmonary risk assessment by cardiopulmonary exercise testing. *Crit Care Resusc*. 2000;2(3):198-208. PMID:16599898
- Novoa NM, Ramos J, Jiménez MF, González-Ruiz JM, Varela G. The initial phase for validating the European algorithm for functional assessment prior to lung resection: quantifying compliance with the recommendations in actual clinical practice. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(7):229-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbr.2012.05.001> PMID:22513266
- Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College

- of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e166S-90S.
18. Brunelli A, Refai M, Xiumé F, Salati M, Sciarra V, Socci L, et al. Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(1):240-7; discussion 247-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.03.025> PMID:18573431
19. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K. Six-minute walking and pulmonary function test outcomes during the early period after lung cancer surgery with special reference to patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;52(3):113-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11748-004-0126-8> PMID:15077844
20. Win T, Jackson A, Groves AM, Sharples LD, Charman SC, Laroche CM. Comparison of shuttle walk with measured peak oxygen consumption in patients with operable lung cancer. *Thorax*. 2006;61(1):57-60. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.043547> PMID:16244091 PMCid:PMC2080711
21. Ferguson MK, Vigneswaran WT. Changes in patient presentation and outcomes for major lung resection over three decades. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(3):497-501. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.12.023> PMID:18221882
22. Almanaseer Y, Mukherjee D, Kline-Rogers EM, Kesterson SK, Sonnad SS, Rogers B, et al. Implementation of the ACC/AHA guidelines for preoperative cardiac risk assessment in a general medicine preoperative clinic: improving efficiency and preserving outcomes. *Cardiology*. 2005;103(1):24-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000081848> PMID:15528897
23. Cagirci U, Nalbantgil S, Cakan A, Turhan K. A new algorithm for preoperative cardiac assessment in patients undergoing pulmonary resection. *Tex Heart Inst J*. 2005;32(2):159-62. PMID:16107106 PMCid:PMC1163462
24. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE; American College of Physicians. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2006;144(8):581-95. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-144-8-200604180-00009>
25. Dominguez-Ventura A, Cassivi SD, Allen MS, Wigle DA, Nichols FC, Poirero PC, et al. Lung cancer in octogenarians: factors affecting long-term survival following resection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(2):370-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.04.002> PMID:17555978
26. Algar FJ, Alvarez A, Salvatierra A, Baamonde C, Aranda JL, López-Pujol FJ. Predicting pulmonary complications after pneumonectomy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23(2):201-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940\(02\)00719-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940(02)00719-4)
27. Birim O, Zuydendorp HM, Maat AP, Kappetein AP, Eijkemans MJ, Bogers AJ. Lung resection for non-small-cell lung cancer in patients older than 70: mortality, morbidity, and late survival compared with the general population. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(6):1796-801. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)01064-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(03)01064-6)
28. Brunelli A, Monteverde M, Al Refai M, Fianchini A. Stair climbing test as a predictor of cardiopulmonary complications after pulmonary lobectomy in the elderly. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(1):266-70. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)01327-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(03)01327-4)
29. Ferguson MK, Vigneswaran WT. Changes in patient presentation and outcomes for major lung resection over three decades. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(3):497-501. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.12.023> PMID:18221882

Sobre os autores

Fabiana Stanzani

Médica. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Denise de Moraes Paisani

Fisioterapeuta. São Paulo (SP) Brasil.

Anderson de Oliveira

Cirurgião Torácico. Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho, São Paulo (SP) Brasil.

Rodrigo Caetano de Souza

Cirurgião Torácico. Disciplina de Cirurgia Torácica, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

João Aléssio Juliano Perfeito

Cirurgião Torácico, Disciplina de Cirurgia Torácica, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Sonia Maria Faresin

Professora Afiliada. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

PLATINO, estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC na cidade de São Paulo: o problema do subdiagnóstico*

PLATINO, a nine-year follow-up study of COPD in the city of São Paulo, Brazil: the problem of underdiagnosis

Graciane Laender Moreira, Beatriz Martins Manzano, Mariana Rodrigues Gazzotti, Oliver Augusto Nascimento, Rogelio Perez-Padilla, Ana Maria Baptista Menezes, José Roberto Jardim

Resumo

Objetivo: Determinar a taxa de subdiagnóstico em novos casos de DPOC em uma amostra de pacientes após nove anos de seguimento do estudo “Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar” (PLATINO) e compará-la à taxa de subdiagnóstico obtida na fase inicial do estudo, assim como identificar as características clínicas dos indivíduos subdiagnosticados na fase de seguimento. **Métodos:** A população desse estudo foi composta por 1.000 residentes na cidade de São Paulo que fizeram parte do estudo PLATINO. Desses, 613 indivíduos participaram da fase de seguimento. Os indivíduos foram avaliados utilizando-se os mesmos instrumentos e equipamentos na fase inicial do estudo. O teste do qui-quadrado ou o teste t para amostras independentes foi utilizado para analisar a taxa de subdiagnóstico e identificar as características dos indivíduos subdiagnosticados durante a fase de seguimento. **Resultados:** A taxa de subdiagnóstico para novos casos da DPOC após nove anos de acompanhamento foi de 70,0%. A taxa de subdiagnóstico na fase de seguimento foi 17,5% menor que a da fase inicial do estudo. Os indivíduos subdiagnosticados na fase de seguimento apresentavam poucos sintomas respiratórios, função pulmonar mais preservada e menor gravidade da doença do que aqueles previamente diagnosticados com DPOC. **Conclusões:** A taxa de subdiagnóstico na fase de seguimento foi menor que a da fase inicial do estudo. Os indivíduos subdiagnosticados na fase de seguimento do estudo PLATINO apresentavam o mesmo perfil clínico daqueles subdiagnosticados na fase inicial. Esses achados reforçam a necessidade da utilização da espirometria para o diagnóstico de DPOC e possibilitar a intervenção precoce.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica/diagnóstico; Doença pulmonar obstrutiva crônica/epidemiologia; Espirometria.

Abstract

Objective: To determine the underdiagnosis rate in new COPD cases at the end of a nine-year follow-up period—in the study designated “*Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar*” (PLATINO, Latin-American Pulmonary Obstruction Investigation Project)—and compare that with the underdiagnosis rate during the initial phase of the study, as well as to identify the clinical features exhibited by the subjects who were not diagnosed until the end of the follow-up phase. **Methods:** The study population comprised the 1,000 residents of the city of São Paulo, Brazil, who took part in the PLATINO study. Of those, 613 participated in the follow-up phase, during which the subjects were assessed with the same instruments and equipment employed in the initial phase of the study. We used the chi-square test or the independent sample t-test to analyze the underdiagnosis rate and to identify the characteristics of the subjects who were not diagnosed until the end of the follow-up phase. **Results:** The underdiagnosis rate for new COPD cases at the end of the nine-year follow-up period was 70.0%. The underdiagnosis rate during the follow-up phase was 17.5% lower than that reported for the initial phase of the study. The subjects who were not diagnosed until the end of the follow-up phase presented with fewer respiratory symptoms, better pulmonary function, and less severe disease than did those previously diagnosed with COPD. **Conclusions:** The underdiagnosis rate for new COPD cases was lower in the follow-up phase of the study than in the initial phase. The subjects who were not diagnosed until the end of the follow-up phase of the PLATINO study presented with the same clinical profile as did those who were not diagnosed in the initial phase. These findings underscore the need for spirometry in order to confirm the diagnosis of COPD and provide early intervention.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive/diagnosis; Pulmonary disease, chronic obstructive/epidemiology; Spirometry.

*Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: José R Jardim. Rua Botucatu, 740, 3º andar, Disciplina de Pneumologia, CEP 04023-062, São Paulo, SP, Brasil.

Fax: 55 11 5572-4301. E-mail: jardimpneumo@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., GlaxoSmithKline e Takeda Brasil Farmacêutica.

Recebido para publicação em 20/8/2013. Aprovado, após revisão, em 22/10/2013.

Introdução

O Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar (PLATINO) é um estudo epidemiológico de base populacional cujo objetivo principal foi investigar a prevalência de DPOC em cinco grandes cidades da América Latina.⁽¹⁾

Na cidade de São Paulo, Brasil, a prevalência da DPOC foi de 15,8%.⁽²⁾ A despeito de números tão grandiosos de prevalência, uma proporção pequena fora efetivamente diagnosticada. Apenas 12,5% dos portadores de DPOC diagnosticados por espirometria tinham um diagnóstico clínico já estabelecido da doença, ainda que um número significativo dos pacientes já apresentasse a doença sintomática bem definida.⁽³⁾ O principal fator relacionado ao subdiagnóstico é a baixa utilização da espirometria como ferramenta diagnóstica.⁽⁴⁾

O erro ou a ausência de um diagnóstico fazem com que intervenções eficazes sejam improváveis de ocorrer. Isso se torna evidente quando se observam novamente os resultados obtidos no estudo PLATINO, no qual se constatou que 83,3% dos indivíduos diagnosticados com DPOC na cidade de São Paulo não recebiam qualquer tratamento farmacológico. Adicionalmente, 47,3% não foram aconselhados para a cessação do tabagismo e 72,4% não tomaram a vacina antigripal.⁽⁵⁾

Esses achados demonstram que a DPOC é uma doença subdiagnosticada e subtratada, podendo gerar sérias consequências para os pacientes, como maior morbidade e mortalidade, bem como acarretar um considerável impacto econômico no sistema de saúde. Logo, informações atualizadas e precisas sobre o subdiagnóstico da DPOC são importantes para auxiliar autoridades e profissionais da saúde a implantarem estratégias para a identificação dos indivíduos com a doença, a fim de ajudá-los, independentemente da sua gravidade.⁽⁶⁾

O objetivo do presente estudo foi determinar a taxa de subdiagnóstico nos novos casos de DPOC, após nove anos de seguimento, e compará-la à taxa de subdiagnóstico obtida nos casos prevalentes de DPOC no estudo PLATINO na fase inicial, assim como identificar as características antropométricas, clínicas e de exposição prévia a fatores de risco para a DPOC nos indivíduos subdiagnosticados na fase de seguimento do estudo PLATINO, realizado na cidade de São Paulo, em relação aos indivíduos previamente diagnosticados.

Métodos

A população do presente estudo foi composta pelos mesmos indivíduos da amostra original do estudo PLATINO na fase inicial na cidade de São Paulo ($n = 1.000$), com a participação de um total de 613 sujeitos nessa fase de seguimento do estudo. O presente estudo contou com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)/ Hospital São Paulo (Parecer no. 04234/10), e, após serem esclarecidos sobre a pesquisa e os procedimentos, todos os indivíduos que aceitaram participar assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

As informações sobre a amostragem do estudo PLATINO na fase inicial já foram descritas em um estudo prévio.⁽³⁾

Todas as casas nas quais os indivíduos foram entrevistados no estudo PLATINO na fase inicial foram visitadas. Inicialmente, o contato foi realizado por uma das quatro rastreadoras, as quais confirmaram se a pessoa ainda residia naquele endereço, conferiram o telefone e informaram sobre a visita dos entrevistadores.

Em relação aos indivíduos que não residiam mais na mesma casa (PLATINO fase inicial), as rastreadoras procuraram saber do seu paradeiro por meio de informações com vizinhos ou no comércio da vizinhança. Aqueles cujo paradeiro era ignorado tiveram seus nomes procurados no registro de óbitos dentro e fora do estado de São Paulo. Todas as informações obtidas pelas rastreadoras foram passadas à coordenadoria responsável pela organização das fichas para o posterior agendamento das entrevistas.

Previamente ao desenvolvimento da avaliação no campo, todos os entrevistadores (14 graduandos em fisioterapia e fisioterapeutas) passaram por um curso de treinamento ministrado pela equipe de São Paulo, visando à aplicação do questionário e à realização da espirometria. Certificada a coordenadoria de que os entrevistadores estavam aptos para fazer as avaliações, foi realizado um estudo piloto com o objetivo de se esclarecer dúvidas que poderiam surgir durante o trabalho de campo, encerrando assim a fase de treinamento dos entrevistadores. Concluído o estudo piloto, deu-se início, efetivamente, aos agendamentos das visitas (realizados pelos supervisores), e os entrevistados foram, em seguida, visitados por dois entrevistadores.

Na casa do entrevistado, os pesquisadores solicitavam primeiramente o termo de consentimento e, se os indivíduos concordassem em participar do estudo, dava-se seguimento à coleta de dados, obedecendo à seguinte sequência: antropometria, preenchimento do questionário sobre os critérios de exclusão para espirometria,⁽¹⁾ realização da espirometria pré-broncodilatador, aplicação do questionário principal (durante os 15 minutos após a aplicação do broncodilatador), realização da espirometria pós-broncodilatador e continuação da aplicação do questionário principal.

O questionário principal aplicado foi o mesmo utilizado no estudo PLATINO na fase inicial⁽¹⁾ (versão combinada do questionário da *American Thoracic Society – Division of Lung Disease*,⁽⁷⁾ do *European Community Respiratory Health Survey II*,⁽⁸⁾ e do *Lung Health Study*), sendo que, nessa fase de seguimento, foram acrescentadas novas questões sobre tabagismo, diagnóstico, asma, atividade física, sono e depressão.

O diagnóstico de DPOC foi confirmado por espirometria, a qual foi realizada antes e após o uso de broncodilatador, de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*.⁽⁹⁾ As medições foram realizadas com um espirômetro portátil, à bateria, com um sistema de ultrassom (EasyOne™; Medical Technologies, Chelmsparad, MA, EUA e NDD Medizintechnik AG, Zurique, Suíça), idênticos aos utilizados no estudo PLATINO na fase inicial. Os indivíduos realizavam, no máximo, até 15 manobras expiratórias forçadas com o objetivo de se obter o grau de qualidade A, ou seja, três provas aceitáveis com os dois melhores valores de VEF₁ e CVF, sem ultrapassar a diferença de 150 mL. A seguir, era administrado um broncodilatador (salbutamol, 200 µg) por via inalatória, utilizando-se um espaçador de 500 mL e, após 15 minutos, repetia-se a prova. Todas as provas espirométricas foram realizadas com o indivíduo sentado, usando pinça nasal e bocal descartável. Foi registrada unicamente a fase expiratória.

A gravidade da doença, com base nos dados da função pulmonar, foi classificada de acordo com os critérios do *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.⁽¹⁰⁾

Para a identificação do diagnóstico prévio de DPOC, as mesmas três questões do estudo PLATINO na fase inicial foram utilizadas: “O médico alguma vez lhe disse que o(a) Sr(a) tem enfisema nos seus pulmões?”; “O médico alguma vez lhe

disse que o(a) Sr(a) tem bronquite crônica?”; “O médico alguma vez na vida lhe disse que o(a) Sr(a) tem doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)?”.

Foi considerado como subdiagnóstico o fato de o indivíduo responder negativamente essas três primeiras perguntas e apresentar uma relação VEF₁/CVF < 0,7 na espirometria após o uso de broncodilatador.

Os dados coletados no estudo PLATINO na fase de seguimento foram adicionados à base de dados original do estudo na fase inicial, que foi realizado em 2003, em São Paulo. O programa estatístico utilizado para análise dos dados foi o *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e o nível de significância estatística adotado foi $p < 0,05$.

A taxa de subdiagnóstico nos casos novos após nove anos de seguimento foi avaliada pelo teste do qui-quadrado, assim como a comparação das características dos indivíduos subdiagnosticados em relação aos previamente diagnosticados na fase de seguimento do estudo PLATINO, quando as variáveis eram categóricas. Para as variáveis numéricas, foi utilizado o teste t para amostras independentes. As características investigadas foram as seguintes: sexo, idade, escolaridade, estado nutricional, função pulmonar, gravidade da doença, sintomas, qualidade de vida e exposição aos fatores de risco relacionados à DPOC (queima de madeira/estercos ou carvão; tabagismo; e história de infecção respiratória na infância).

Para as variáveis contínuas, os resultados foram apresentados em média e desvio-padrão. As variáveis categóricas foram apresentadas em valor absoluto e em proporção, representando o número de casos dentro de cada categoria.

Resultados

As informações sobre os dados dos indivíduos que participaram do estudo PLATINO na fase de seguimento na cidade de São Paulo encontram-se na Figura 1.

Na Tabela 1, estão demonstrados os casos de subdiagnóstico e de diagnóstico prévio de DPOC para os novos casos da doença (incidentes) e para todos os casos de DPOC na fase de seguimento do estudo PLATINO em São Paulo. Pode-se observar que 70,0% dos incidentes e 62,3% de todos os casos da DPOC nessa fase de seguimento apresentavam obstrução ao fluxo aéreo, mas não possuíam o diagnóstico médico da doença.

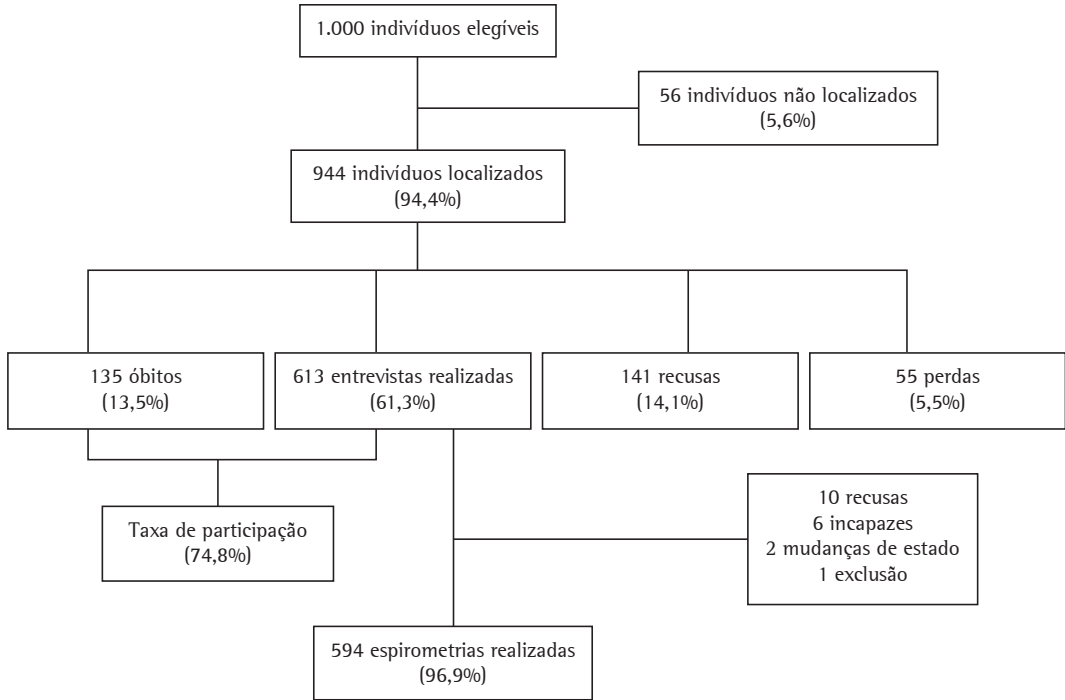


Figura 1 – Fluxograma do estudo Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar na fase de seguimento, São Paulo, Brasil.

Tabela 1 – Taxas de subdiagnóstico e de diagnóstico prévio de DPOC nos novos casos da DPOC (incidentes) e no total de casos da DPOC obtidas no estudo Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar na fase de seguimento em São Paulo, Brasil.^a

Taxas	Novos casos	Total de casos
	(n = 20)	(n = 53)
Subdiagnóstico	14 (70,0)	33(62,3)
Previamente diagnosticado	6 (30,0)	20 (37,7)

^aValores expressos em n (%).

As taxas de subdiagnóstico encontradas para os casos incidentes (PLATINO fase de seguimento) e para casos prevalentes de DPOC (PLATINO fase inicial), ambos classificados pelo critério VEF₁/CVF < 0,7, encontram-se descritas na Tabela 2. Houve uma redução na taxa de subdiagnóstico de 17,5%, com consequente aumento da proporção de indivíduos previamente diagnosticados com DPOC para os casos incidentes em relação aos casos prevalentes.

As características dos indivíduos subdiagnosticados na fase de seguimento do estudo também foram avaliadas. Encontram-se descritas as características antropométricas e clínicas (Tabela 3), assim como de exposição

aos fatores de risco para DPOC (Tabela 4) dos indivíduos subdiagnosticados em relação aos que apresentavam o diagnóstico prévio da doença no estudo PLATINO na fase de seguimento. Pode-se observar que não houve diferenças estatisticamente significantes entre esses grupos em relação às características antropométricas e de exposição aos fatores de risco da doença (Tabelas 2 e 4); porém, os indivíduos subdiagnosticados apresentavam melhor função pulmonar, menor gravidade da doença, menos sintomas de catarro e chiado, assim como uma maior proporção de um ou nenhum sintoma respiratório autorrelatado.

Discussão

Os resultados do estudo PLATINO na fase de seguimento realizado na cidade de São Paulo demonstram que aproximadamente dois terços dos casos novos e de todos os casos de DPOC diagnosticados após nove anos de acompanhamento não haviam recebido um diagnóstico prévio da doença, e esses indivíduos possuem um perfil clínico com presença de poucos sintomas respiratórios, melhor função pulmonar e menor gravidade da doença em relação aos previamente diagnosticados.

É previsto que a DPOC seja a terceira maior causa de morte no mundo em 2020⁽¹¹⁾ e, apesar do seu grande impacto social e econômico, essa é uma doença que ainda apresenta altas

Tabela 2 – Taxas de subdiagnóstico e diagnóstico prévio da DPOC nos casos prevalentes de DPOC no estudo Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar (PLATINO) em sua fase inicial e nos casos incidentes no estudo PLATINO em sua fase de seguimento, com base no critério diagnóstico VEF₁/CVF < 0,7 após o uso de broncodilatador.^a

Taxas	Casos de DPOC (prevalentes)	Novos casos de DPOC (incidentes)
Subdiagnóstico	126 (87,5)	14 (70,0)
Previamente diagnosticado	18 (12,5)	6 (30,0)

^aValores expressos em n (%).

taxas de subdiagnóstico. No presente estudo, o subdiagnóstico foi de 70,0% para os novos casos de DPOC diagnosticados após nove anos de seguimento e de 62,3% ao se considerar todos os indivíduos que participaram da fase de seguimento do estudo PLATINO. Taxas similares também foram reportadas em uma amostra de unidades básicas de saúde em Aparecida de Goiânia, Brasil⁽¹²⁾ e em estudos epidemiológicos transversais realizados em outros países, como Espanha⁽¹³⁾ e EUA⁽¹⁴⁾ (71,4%, 78,2% e 74,9%, respectivamente), demonstrando que a ausência do diagnóstico de DPOC não é uma realidade somente de países em desenvolvimento. Isso reflete que a espirometria é um exame subutilizado, à semelhança do que foi encontrado em um estudo realizado na Espanha.⁽¹⁵⁾ Tal achado

Tabela 3 – Características antropométricas e clínicas dos indivíduos subdiagnosticados e previamente diagnosticados com DPOC na fase seguimento do estudo Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar em São Paulo, Brasil.^a

Características	Subdiagnosticados (n = 33)	Com diagnóstico prévio (n = 20)	p
Sexo masculino	17 (53,1)	13 (65,0)	0,39
Idade, anos ^b	67,2 ± 10,3	67,7 ± 10,3	0,87
Escolaridade, anos ^b	3,9 ± 4,4	4,2 ± 3,6	0,76
IMC, ^b kg/m ²	26,5 ± 6,4	26,7 ± 7,9	0,95
Função pulmonar ^b			
VEF ₁ pós-bd, L	1,84 ± 0,6	1,45 ± 0,7	0,04
VEF ₁ pós-bd, % previsto	75,7 ± 20,7	58,5 ± 20,6	0,005
CVF pós-bd, L	2,82 ± 0,83	2,46 ± 1,1	0,18
CVF pós-bd, % previsto	87,0 ± 21,6	73,1 ± 20,4	0,026
VEF ₁ /CVF pós-bd	0,64 ± 0,05	0,58 ± 0,10	0,02
Classificação GOLD			
1 (leve; VEF ₁ ≥ 80% previsto)	12 (37,5)	4 (5,0)	0,028
2 (moderado; 50 ≤ VEF ₁ < 80% previsto)	17 (53,1)	8 (40,0)	
3/4 (grave/muito grave; VEF ₁ < 50% previsto)	3 (9,4)	8 (40,0)	
Questionário qualidade de vida ^b			
Domínio físico	46,3 ± 10,5	40,2 ± 13,0	0,07
Domínio mental	51,4 ± 11,0	48,0 ± 10,9	0,27
Presença de sintomas			
Tosse	11 (33,3)	11 (55,0)	0,12
Catarro	9 (27,3)	13 (65,0)	0,007
Chiado	13 (39,4)	15 (75,0)	0,01
Dispneia	17 (53,1)	14 (73,7)	0,14
Sintomas agrupados			
Nenhum	7 (21,8)	1 (5,3)	0,021
1	10 (31,3)	2 (10,5)	
2	9 (28,1)	5 (26,3)	
> 2	6 (18,8)	11 (57,9)	

IMC: Índice de massa corpórea; pós-bd: após o uso de broncodilatador; e GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. ^aValores expressos em n (%). ^bValores expressos em média ± dp

Tabela 4 – Características dos indivíduos subdiagnosticados e previamente diagnosticados com DPOC na fase de seguimento do estudo Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar em São Paulo, Brasil, em relação à exposição aos fatores de risco para a DPOC.^a

Características	Subdiagnosticados (n = 33)	Com diagnóstico prévio (n = 20)	p
Exposição à queima da madeira			
Sim	24 (72,7)	15 (75,0)	0,94
Não	9 (27,3)	5 (25,0)	
Exposição à queima do carvão			
Sim	8 (24,2)	5 (25,0)	0,86
Não	25 (75,8)	15 (75,0)	
Exposição à poeira			
Sim	22 (66,7)	17 (89,5)	0,07
Não	11 (33,3)	2 (10,5)	
História de infecção respiratória na infância			
Sim	1 (3,0)	0 (0,0)	0,44
Não	32 (97,0)	20 (100,0)	
Tabagismo			
Nunca fumante	11 (33,3)	6 (30,0)	0,89
Ex-fumante	14 (42,4)	8 (40,0)	
Fumante	8 (24,2)	6 (30,0)	

^aValores expressos em n (%).

reforça a necessidade de maior divulgação da importância desse exame, assim como da ampliação de seu uso em unidades de atenção primária à saúde, já que a espirometria é a melhor maneira de se aumentar a detecção da DPOC,⁽¹⁶⁾ o que previne o subdiagnóstico dessa doença. Adicionalmente, a adoção de medidas simples e razoáveis para a interpretação da espirometria pode auxiliar o profissional da saúde a utilizá-la para diagnosticar os indivíduos, para que esses possam ser devidamente tratados.

Comparando-se, porém, a taxa de subdiagnóstico nos novos casos de DPOC no estudo PLATINO na fase de seguimento em relação à taxa de subdiagnóstico nos casos prevalentes da DPOC no estudo PLATINO na fase inicial, houve uma redução de 17,5% (70,0% nos incidentes vs. 87,5% nos prevalentes), havendo uma duplicação na proporção de diagnósticos (30,0% nos incidentes vs. 12,5% nos prevalentes). Muito provavelmente, o maior número de diagnósticos atuais decorre da maior divulgação sobre a doença pela mídia, em função do trabalho que a sociedade médica vem fazendo. Adicionalmente, como colocamos o nosso serviço à disposição dos indivíduos que apresentaram alterações na prova de função pulmonar no estudo PLATINO na fase inicial para consulta com pneumologista, isso também pode ter sido um fator contribuinte para a redução

na taxa de subdiagnóstico. No entanto, esforços ainda devem ser redobrados para que os indivíduos com DPOC sejam diagnosticados e, dessa forma, os custos e o impacto dessa doença nos seus portadores possam ser minimizados.

Os indivíduos subdiagnosticados na fase de seguimento do estudo PLATINO em São Paulo apresentavam como características a presença de poucos sintomas respiratórios, melhor função pulmonar e consequente menor gravidade da doença em relação aos previamente diagnosticados.

Estudos epidemiológicos prévios^(5,6,17) e estudos em unidades de atenção primária à saúde^(18,19) reportaram essas mesmas características nos indivíduos subdiagnosticados. Isso demonstra que, mesmo após nove anos de acompanhamento, os indivíduos subdiagnosticados apresentaram o mesmo perfil clínico, e o fato de serem pouco sintomáticos chama a atenção para que os profissionais da saúde passem a utilizar a espirometria para o diagnóstico. Vale ressaltar que aproximadamente 90% dos casos subdiagnosticados no presente estudo, considerando-se os novos casos da DPOC, apresentavam gravidade da doença de leve a moderada, demonstrando que a maior parte dos indivíduos subdiagnosticados está em estadiamento inicial da doença, o que torna possível uma intervenção precoce.

Como limitação do presente estudo, pode-se citar a perda de seguimento, que foi superior a 20%. Entretanto, um estudo europeu multicêntrico longitudinal e com período de seguimento similar, reportou uma taxa de participação de 63,3%.⁽²⁰⁾ Além disso, o grupo constituído por perdas e recusas apresentava as mesmas características clínicas e de função pulmonar que os indivíduos que participaram do estudo PLATINO na fase de seguimento. Outra limitação pode ser decorrente do diagnóstico de DPOC ter sido baseado no critério da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* ($VEF_1/CVF < 0,7$), visto que esse critério pode produzir um aumento das taxas de resultados falso-positivos em indivíduos com idade mais avançada e não detectar a doença naqueles com idade mais precoce (falso-negativos)⁽²¹⁾; por esse motivo, a utilização do limite inferior da normalidade é recomendada por alguns autores.^(22,23) Foi recentemente sugerido que em casos discordantes de obstrução ao fluxo aéreo, ou seja, presença de uma relação $VEF_1/CVF < 0,7$ e $VEF_1/CVF \geq$ limite inferior da normalidade, tais indivíduos não apresentariam uma obstrução clinicamente significativa, porém com um perfil clínico caracterizado por importantes comorbidades, indicando que esses indivíduos poderiam estar em risco de desenvolver a doença e devendo, portanto, serem acompanhados cuidadosamente.⁽²⁴⁾ Entretanto, a determinação do melhor critério para o diagnóstico da obstrução ao fluxo aéreo ainda permanece em discussão na literatura^(25,26) e ainda permanecerá, pois um recente estudo epidemiológico longitudinal⁽²⁷⁾ sugeriu a utilização do critério VEF_1/VEF_6 , visto que a CVF varia dependendo do tempo expiratório realizado durante a manobra forçada na espirometria.

Conclui-se que a taxa de subdiagnóstico nos novos casos de DPOC identificados no estudo PLATINO na fase de seguimento em São Paulo foi de 70,0%. Houve uma redução de 17,5% na taxa de subdiagnóstico ao se comparar os casos incidentes (PLATINO fase de seguimento) em relação aos casos prevalentes (PLATINO fase inicial) e, mesmo após nove anos, os indivíduos subdiagnosticados continuam apresentando o mesmo perfil clínico (melhor função pulmonar, menor gravidade da doença e poucos sintomas).

A taxa de subdiagnóstico da DPOC identificada no presente estudo epidemiológico longitudinal de base populacional foi alta, reforçando a

necessidade de maior divulgação e ampliação do uso da espirometria em unidades de atenção primária à saúde.

Agradecimentos

Agradecemos à Associação Latino-Americana de Tórax (ALAT) o apoio acadêmico.

Referências

1. Menezes AM, Victora CG, Perez-Padilla R; PLATINO Team. The Platino project: methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. *BMC Med Res Methodol.* 2004;4:15. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-4-15> PMID:15202950 PMCID:PMC442126
2. Menezes AM, Jardim JR, Pérez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, Hallal PC. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2005;21(5):1565-73. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2005000500030> PMID:16158163
3. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Mui-o A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005;366(9500):1875-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
4. Montes de Oca M, Tálamo C, Halbert R, Perez-Padilla R, Lopez MV, Mui-o A, et al. Health status perception and airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Respir Med.* 2009;103(9):1376-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.03.005> PMID:19364640
5. Nascimento OA, Camelier A, Rosa FW, Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is underdiagnosed and undertreated in São Paulo (Brazil): results of the PLATINO study. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(7):887-95. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2006005000133> PMID:17653440
6. Tálamo C, de Oca MM, Halbert R, Perez-Padilla R, Jardim JR, Mui-o A, et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest.* 2007;131(1):60-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-1149> PMID:17218557
7. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis.* 1978;118(6 Pt 2):1-120. PMID:742764
8. European Community Respiratory Health Survey II Steering Committee. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J.* 2002;20(5):1071-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.00046802> PMID:12449157
9. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805> PMID:16055882
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [cited 2013 Aug 20]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2013. [Adobe Acrobat document, 99p.]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf
11. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of

- Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9064):1498-504. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07492-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07492-2)
12. Queiroz MC, Moreira MA, Rabahi MF. Underdiagnosis of COPD at primary health care clinics in the city of Aparecida de Goiânia, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2012;38(6):692-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000600003> PMID:23288113
 13. Pe-a VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118(4):981-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.118.4.981>
 14. Coultas DB, Mapel D, Gagnon R, Lydick E. The health impact of undiagnosed airflow obstruction in a national sample of United States adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(3):372-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.3.2004029> PMID:11500335
 15. Miravittles M, de la Roza C, Morera J, Montemayor T, Gobartt E, Martín A, et al. Chronic respiratory symptoms, spirometry and knowledge of COPD among general population. *Respir Med*. 2006;100(11):1973-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2006.02.024> PMID:16626950
 16. Mannino DM. Defining chronic obstructive pulmonary disease... and the elephant in the room. *Eur Respir J*. 2007;30(2):189-90. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00058707> PMID:17666553
 17. Schirnhöfer L, Lamprecht B, Firlei N, Kaiser B, Buist AS, Halbert RJ, et al. Using targeted spirometry to reduce non-diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2011;81(6):476-82. <http://dx.doi.org/10.1159/000320251> PMID:20720402
 18. Minas M, Hatzoglou C, Karetsi E, Papaioannou AI, Tanou K, Tsaroucha R, et al. COPD prevalence and the differences between newly and previously diagnosed COPD patients in a spirometry program. *Prim Care Respir J*. 2010;19(4):363-70. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2010.00034> PMID:20532466
 19. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, Blouin M, Tan WC, Davis LL, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ*. 2010;182(7):673-8. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.091784> PMID:20371646 PMCID:PMC2855915
 20. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(7):891-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201007-1125OC> PMID:20935112
 21. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J*. 2003;22(2):268-73. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00075102> PMID:12952259
 22. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00035205> PMID:16264058
 23. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(5):1202-18. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/144.5.1202> PMID:1952453
 24. Lamprecht B, Schirnhöfer L, Kaiser B, Buist SA, Mannino DM, Studnicka M. Subjects with Discordant Airways Obstruction: Lost between Spirometric Definitions of COPD. *Pulm Med*. 2011;2011:780215. doi: 10.1155/2011/780215
 25. Celli BR, Halbert RJ. Point: should we abandon FEV₁/FVC <0.70 to detect airway obstruction? No. *Chest*. 2010;138(5):1037-40. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-2049> PMID:21051393
 26. Enright P, Brusasco V. Counterpoint: should we abandon FEV₁/FVC < 0.70 to detect airway obstruction? Yes. *Chest*. 2010;138(5):1040-2; discussion 1042-4. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-2052> PMID:21051394
 27. Perez-Padilla R, Wehrmeister FC, Celli BR, Lopez-Varela MV, Montes de Oca M, Mui-o A, et al. Reliability of FEV₁/FEV₆ to diagnose airflow obstruction compared with FEV₁/FVC: the PLATINO longitudinal study. *PLoS One*. 2013;8(8):e67960. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0067960> PMID:23936297 PMCID:PMC3731337

Sobre os autores

Graciane Laender Moreira

Fisioterapeuta. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Beatriz Martins Manzano

Fisioterapeuta. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Mariana Rodrigues Gazzotti

Professora Doutora. Departamento de Fisioterapia, Centro Universitário São Camilo, São Paulo (SP) Brasil.

Oliver Augusto Nascimento

Médico Assistente. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Rogelio Perez-Padilla

Professor. *Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, Cidade do México, México.

Ana Maria Baptista Menezes

Professora Titular de Pneumologia. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil.

José Roberto Jardim

Professor Livre-Docente. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Incidence of pulmonary embolism during COPD exacerbation^{*,**}

Incidência de embolia pulmonar durante exacerbação da DPOC

Evrım Eylem Akpınar, Derya Hoşgün, Serdar Akpınar,
Gökçe Kaan Ataç, Beyza Doğanay, Meral Gülhan

Abstract

Objective: Because pulmonary embolism (PE) and COPD exacerbation have similar presentations and symptoms, PE can be overlooked in COPD patients. Our objective was to determine the prevalence of PE during COPD exacerbation and to describe the clinical aspects in COPD patients diagnosed with PE. **Methods:** This was a prospective study conducted at a university hospital in the city of Ankara, Turkey. We included all COPD patients who were hospitalized due to acute exacerbation of COPD between May of 2011 and May of 2013. All patients underwent clinical risk assessment, arterial blood gas analysis, chest CT angiography, and Doppler ultrasonography of the lower extremities. In addition, we measured D-dimer levels and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) levels. **Results:** We included 172 patients with COPD. The prevalence of PE was 29.1%. The patients with pleuritic chest pain, lower limb asymmetry, and high NT-pro-BNP levels were more likely to develop PE, as were those who were obese or immobile. Obesity and lower limb asymmetry were independent predictors of PE during COPD exacerbation (OR = 4.97; 95% CI, 1.775-13.931 and OR = 2.329; 95% CI, 1.127-7.105, respectively). **Conclusions:** The prevalence of PE in patients with COPD exacerbation was higher than expected. The association between PE and COPD exacerbation should be considered, especially in patients who are immobile or obese.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive; Pulmonary embolism; Risk factors.

Resumo

Objetivo: Visto que a embolia pulmonar (EP) e a exacerbação da DPOC têm apresentação e sintomas comuns, o diagnóstico de EP pode ser negligenciado nesses pacientes. Nosso objetivo foi determinar a prevalência de EP durante a exacerbação da DPOC e descrever os aspectos clínicos em portadores de DPOC diagnosticados com EP. **Métodos:** Estudo prospectivo conduzido em um hospital universitário na cidade de Ancara, Turquia. Entre maio de 2011 e maio de 2013, todos os pacientes hospitalizados por exacerbação aguda da DPOC foram incluídos no estudo. Todos os pacientes foram submetidos a avaliação de risco clínico, gasometria arterial, angiotomografia de tórax e ultrassonografia Doppler de membros inferiores. Além disso, foram medidos os níveis de dímero-D e de *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-pro-BNP). **Resultados:** Foram incluídos 172 pacientes com DPOC. A prevalência de EP foi de 29,1 %. Os pacientes com DPOC e dor torácica pleurítica, assimetria de membros inferiores e altos níveis de NT-pro-BNP, assim como aqueles que estavam obesos ou imobilizados, apresentavam maior probabilidade de desenvolver EP. Obesidade e assimetria de membros inferiores foram preditores independentes de EP nos pacientes com exacerbação da DPOC (OR = 4,97; IC95%, 1,775-13,931 e OR = 2,329; IC95% CI, 1,127-7,105, respectivamente). **Conclusões:** A prevalência de EP em pacientes com exacerbação da DPOC foi maior que a esperada. A associação entre EP e exacerbação da DPOC deve ser considerada nesses pacientes, especialmente naqueles imobilizados ou obesos.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Embolia pulmonar; Fatores de risco.

*Study carried out in the Department of Chest Diseases, Ufuk University, Ankara, Turkey.

Correspondence to: Evrim Eylem Akpınar. Chest Diseases Specialist Ufuk University Medical Faculty, Dr. Ridvan Ege Hospital, Department of Chest Diseases Mevlana Bulvari (Konya Yolu), 86-88, Balgat, 06540, Ankara, Turkey.

Tel. 90 312 204-43-31. Fax: 90 312 204-40-55. E-mail: drevrimeylem@gmail.com

Financial support: None.

Submitted: 5 September 2013. Accepted, after review: 5 December 2013.

**A versão completa em português deste artigo está disponível em www.jornaldepneumologia.com.br

Introduction

Not only is COPD a significant cause of morbidity worldwide, but it is also the fourth-leading cause of mortality today and is estimated to be the third-leading cause of death by 2020. Exacerbations of COPD are the episodic periods of the disease, characterized by deterioration of respiratory function. Most deaths caused by COPD appear to occur during exacerbations. Respiratory infections are responsible for 50-70% of COPD exacerbations, and environmental pollution causes another 10%. Nearly 30% of all COPD exacerbations have unknown etiology.^(1,2) Although a meta-analysis found that the prevalence of pulmonary embolism (PE) was 20% among patients who were in a period of exacerbation of COPD,⁽³⁾ that prevalence was found to be 13.7% in a recent study.⁽⁴⁾ The prevalence of PE in post-mortem studies ranges from 28% to 51%.^(5,6)

The presentation of common symptoms of COPD exacerbations, such as dyspnea and cough, might cause the diagnosis of acute PE to be overlooked. Patients with COPD are at risk of developing PE due to various reasons, such as immobility, systemic inflammation, and polycythemia. In addition, COPD has been recently defined as an independent risk factor for PE.⁽⁷⁾ Mortality and delay in diagnosis of PE are higher in patients with COPD.⁽⁸⁾ The prevalence of PE in a highly specific group of patients who were hospitalized for severe exacerbation with unknown origin was reported to be 25%.⁽⁹⁾ Gunen et al. reported that venous thromboembolism (VTE) was three times more prevalent in patients with an exacerbation of unknown origin than in patients with an exacerbation of known origin.⁽⁴⁾ The exact prevalence of PE in patients who are in a period of an acute exacerbation of COPD and the clinical features of those patients are as yet unclear. The objective of the present study was to determine the prevalence of PE in patients during COPD exacerbation and to describe the clinical aspects in those patients diagnosed with PE.

Methods

This was a prospective study conducted in a university hospital in the city of Ankara, Turkey. All COPD patients who were hospitalized due to acute exacerbation of COPD between May of 2011 and May of 2013 were included in the

study. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of Ufuk University, located in Ankara, Turkey. All participating patients gave written informed consent. Exclusion criteria were having a history of hypersensitivity after the injection of contrast material; having chronic renal disease, pneumonia, or congestive heart failure; having been under anticoagulant treatment; and being unable to give written informed consent because of confusion or dementia. Patients with an inconclusive diagnosis of COPD were also excluded. As a result, a total of 172 patients were included in the study. Figure 1 shows the design of the study.

The diagnosis of COPD was confirmed by medical history and previous medical records (chest X-rays and pulmonary function testing). The severity of COPD was determined by using the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria. Acute exacerbation was diagnosed when the patient with COPD had a worsening in respiratory symptoms beyond the normal day-to-day variations that led to a change in medication.⁽¹⁰⁾

Detailed clinical evaluations were performed for all participants by medical history, physical examination, and chest X-rays. Blood samples were taken immediately for the evaluation of D-dimer, blood workup, arterial blood gas analysis, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) levels. D-dimer levels were measured with the Tina-quant® D-dimer assay system (Boehringer, Mannheim, Germany), which is a particle-enhanced immunoturbidimetric assay. We used Roche Elecsys ProBNP assay (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) in order to determine NT-pro-BNP levels.

Risk factors for developing VTE, such as surgery, malignancy, immobility (bed rest > 48 h), and previous VTE, were noted while recording the history of the patient. We used the simplified version of the revised Geneva score,⁽¹¹⁾ Well's score,⁽¹²⁾ and the clinical classification proposed by Miniati et al.⁽¹³⁾ in all patients who were included in the study.

Chest CT angiography (CTA) was performed with a 16-section multidetector CT scanner (GE Light Speed 16; GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA) within 24 h of admission. The patients were injected 100 mL of non-ionic contrast media (Iohexol Omnipaque 300/100; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) via an 18G

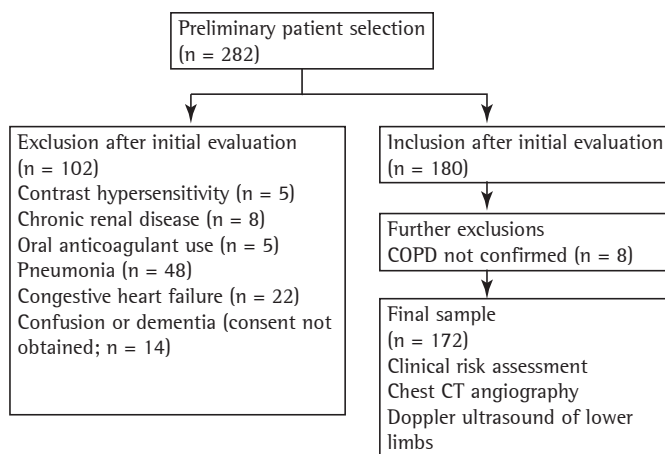


Figure 1 – Study design.

needle into the antecubital vein at a rate of 4 mL/s using a power injector (Medrad Stellant Dual; Medrad, Indianola, PA, USA). Chest CTA was carried out using a dedicated workstation (Advanced Workstation 4.0; GE Healthcare). The diagnosis of PE was reached when an intraluminal filling defect surrounded by intravascular contrast or total occlusion of the pulmonary arterial lumen was detected at any level of the pulmonary arteries. The localization of the thrombi was noted.

Doppler ultrasonography of the deep veins of the lower extremities was performed by an experienced radiologist who was blinded about the angiographic results. A standard method was used with a dedicated ultrasound unit (Logiq 7[®]; GE Healthcare) and a 10L linear array transducer (bandwidth, 6–10 MHz) in order to investigate the presence/absence of intravenous thrombi.

Arterial blood gas analyses were performed with a GEM Premier™ 3000 blood gas/electrolyte analyzer (model 570; Instrumentation Laboratory, Lexington, MA, USA). Interpretation of the results was as follows: acidosis, pH < 7.35; alkalosis, pH > 7.45; hypercapnia, PaCO₂ > 45 mmHg; hypocapnia, PaCO₂ < 35 mmHg; and hypoxemia, PaO₂ < 80 mmHg. Hypoxemia was further graded as mild (60–80 mmHg); moderate (40–59 mmHg); or severe (< 40 mmHg).⁽¹⁴⁾

Patients were considered obese with a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²,⁽¹⁵⁾ whereas a diagnosis of cachexia was given to male patients with a BMI < 16 kg/m² and to female patients with a BMI < 15 kg/m².⁽¹⁶⁾

A diagnosis of hypertension was confirmed when blood pressure was ≥ 140/90 mmHg on three

separate occasions after hospital admission.⁽¹⁷⁾ A diagnosis of diabetes mellitus was based on the American Diabetes Association criteria.⁽¹⁸⁾ The participants on antihypertensive or antidiabetic treatment were considered to have hypertension or diabetes mellitus. A diagnosis of coronary artery disease was based on previous medical records (echocardiogram and CTA) of the patients. Anemia was diagnosed based on hemoglobin levels (≤ 13.5 g/dL in males ≥ 18 years of age and ≤ 12.0 g/dL in females ≥ 18 years of age).⁽¹⁹⁾

The data was analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences 11.5 pocket program (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies, whereas continuous variables were expressed as means, standard deviations, medians, minimum values, and maximum values. The chi-square test was used in order to compare two independent groups of categorical variables. The Mann-Whitney U test was used in order to compare two independent groups of continuous variables. Statistical significance was set at a value of p < 0.05. Variables with p < 0.1 in the univariate analysis were evaluated by multiple logistic regression analysis in order to define independent risk factors of outcome variables.

Results

A total of 172 patients were enrolled in the study. The mean age was 71.31 ± 9.62 years; 142 patients (82.6%) were male, and 30 patients (17.4%) were female. The distribution of patients according to GOLD stages (GOLD I–IV) were

as follows: 7.0%, 37.2%, 28.5%, and 27.3%, respectively. Most of the patients (73.8%) had comorbidities accompanying COPD. Demographic properties and basic clinical characteristics of the COPD patients who were included in the study are shown in Table 1.

The prevalence of PE was 29.1%, and all of the patients who had PE based on CTA results also had deep vein thrombosis. The prevalence of PE did not differ between GOLD stages ($p > 0.05$). The localization of thrombi in patients who had PE and the results of the Doppler ultrasonography are shown in Table 2.

The ratios of low probability according to the revised Geneva score,⁽¹¹⁾ Well's score,⁽¹²⁾ and the clinical classification by Miniati et al.⁽¹³⁾ in patients who had a confirmed diagnosis of PE was 18%, 24%, and 44%, respectively. The clinical probabilities of the patients who were diagnosed with PE (positive results on CTA) according to the three abovementioned scores are shown in Table 3.

There was no statistically significant difference between the groups of patients with PE and without PE in terms of age, gender distribution,

and presence/number of accompanying comorbidities ($p > 0.05$ for all). The prevalence of obesity was significantly higher among the patients with PE ($p = 0.033$). The prevalence of other comorbidities (cachexia, hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, and anemia) was not different between the groups with or without PE ($p > 0.05$). However, the prevalence of immobility was significantly higher among those with PE ($p = 0.024$). Risk factors for VTE (trauma, malignancy, surgery, congestive heart failure, or previous history of VTE) did not significantly differ between the two groups ($p > 0.05$). In addition, the presence of symptoms, such as cough, sputum, hemoptysis, dyspnea, tachycardia, fever, etc., did not significantly differ between the two groups ($p > 0.05$). Pleuritic chest pain and lower limb asymmetry were significantly more prevalent among those diagnosed with PE ($p = 0.038$, and $p = 0.002$, respectively).

Levels of D-dimers and NT-pro-BNP were significantly higher among the patients with PE than among those without ($p < 0.001$ vs. $p = 0.006$). Arterial blood gas analyses revealed that the patients with PE had higher pH values and

Table 1 – Demographic properties and general clinical characteristics of the study population.^a

Variable	Result
Age, years ^b	71.31 ± 9.62
Gender	
Male	142 (82.6)
Female	30 (17.4)
FEV ₁ , mL ^b	1,502.82 ± 359.86
FEV ₁ , % of predicted ^b	55.8 ± 19.4
mMRC ^b	1.39 ± 1.02
Exacerbations/year ^b	1.26 ± 0.71
GOLD stage	
I	12 (7.0)
II	64 (37.2)
III	49 (28.5)
IV	47 (27.3)
Comorbidities	
Obesity	24 (13.9)
Cachexia	6 (3.5)
Hypertension	35 (20.3)
Diabetes mellitus	26 (15.1)
Coronary artery disease	30 (17.4)
Anemia	17 (9.9)

mMRC: modified Medical Research Council scale; and GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
^aValues expressed as n (%), except where otherwise indicated.
^bValues expressed as mean ± SD.

Table 2 – Localization of the thrombi on chest CT angiography and Doppler ultrasonography of the lower limbs in the 172 patients studied.^a

Localization	Patients
Chest CT angiography ^b	
Main pulmonary artery	10 (5.8)
Segmental	8 (4.7)
Subsegmental	32 (18.6)
Unilateral	45 (26.2)
Bilateral	5 (2.9)
Doppler ultrasonography ^b	
Proximal deep vein	10 (5.8)
Distal deep vein	18 (10.5)
Distal superficial vein	22 (12.8)

^aValues expressed as n (%). ^bThrombi detected in 50 patients (29.1%).

Table 3 – Clinical probabilities of the 50 patients diagnosed with pulmonary embolism according to the scoring systems used in the study.^a

Scoring system	Probability		
	Low	Moderate	High
Revised Geneva ⁽¹¹⁾	9 (18)	32 (64)	9 (18)
Well's ⁽¹²⁾	12 (24)	34 (68)	4 (8)
Miniati et al. ⁽¹³⁾	22 (44)	6 (12)	22 (44)

^aValues expressed as n (%).

lower PaCO₂ levels than did those without ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively). The length of hospitalization was longer in the patients with PE than in those without ($p = 0.001$). However, the three-month mortality rate and the need for intensive care did not differ between the groups ($p > 0.05$). The clinical and laboratory findings in the patients with and without PE are compared in Table 4.

Multiple logistic regression analysis revealed that obesity and lower limb asymmetry were the independent variables that predicted the presence of PE in the patients with COPD (OR = 4.97; 95% CI, 1.775-13.931 and OR = 2.329; 95% CI, 1.127-7.105, respectively).

Discussion

The present study showed that PE was present in 29.1% of the patients who were hospitalized due to an exacerbation of COPD. Patients with pleuritic chest pain, lower limb asymmetry, and high NT-pro-BNP levels were more likely

to develop PE, as were those who were obese or immobile. Obesity and lower limb asymmetry were independent predictors of PE in the patients with COPD exacerbation.

Most deaths caused by COPD occur during the periods of exacerbation. The course of the disease can be worsened by PE. Because clinical features of PE are nonspecific (e.g., dyspnea and pleuritic chest pain), it might be underdiagnosed in patients with COPD during periods of exacerbation. Visual confirmation of the clot with an imaging technique is required in order to warrant anticoagulation therapy in appropriate dose and duration. The prevalence of PE in COPD exacerbations is not precisely known, but a recent meta-analysis reported that the prevalence of PE in COPD exacerbation with an unknown cause was 20%. The prevalence was higher (24.7%) in four studies that included hospitalized COPD patients.⁽³⁾ However, Tillie-Leblond et al. found the prevalence of PE to be 25% in COPD patients with severe exacerbation of

Table 4 – Clinical and laboratory characteristics of the patients with and without pulmonary embolism.^a

Characteristic	Pulmonary embolism		p
	Yes	No	
Age, years ^b	72.08 ± 10.89	71.00 ± 9.08	> 0.05
Gender			
Male	38 (76.0)	104 (85.2)	> 0.05
Female	12 (24.0)	18 (14.8)	
Comorbidities			
Cachexia	11 (22.0)	12 (9.8)	> 0.05
Obesity	5 (4.1)	1 (2.0)	0.033
Hypertension	18 (36.0)	42 (34.4)	> 0.05
Diabetes mellitus	13 (26.0)	21 (17.2)	> 0.05
Coronary artery disease	20 (40.0)	46 (37.7)	> 0.05
Anemia	8 (16.0)	19 (15.6)	> 0.05
D-dimer, µg/mL ^b	2.38 ± 2.80	1.06 ± 1.51	< 0.001
Hematocrit, % ^b	40.20 ± 6.77	41.70 ± 6.15	> 0.05
Pleuritic chest pain	12 (24.0)	14 (11.5)	0.038
Lower limb asymmetry	11 (22.0)	7 (5.7)	0.002
Hemoptysis	1 (2.0)	1 (0.8)	> 0.05
NT-pro-BNP, pg/L ^b	1,664 ± 3,247	1,188 ± 3,233	0.006
Arterial blood gas ^b			
pH	7.470 ± 0.072	7.400 ± 0.039	< 0.01
PaCO ₂ , mmHg	34.0 ± 20.0	37.5 ± 10.1	< 0.05
PaO ₂ , mmHg	57.0 ± 14.9	60.0 ± 13.3	> 0.05
Length of hospital stay, days	11.42 ± 5.69	8.89 ± 4.05	0.001
ICU need	5 (10.0)	5 (4.1)	> 0.05
Three-month mortality rate, %	12.0	6.6	> 0.05

NT-pro-BNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide. ^aValues expressed as n (%), except where otherwise indicated.

^bValues expressed as mean ± SD.

unknown origin.⁽⁹⁾ In our study, we also evaluated the prevalence of PE among hospitalized patients with COPD exacerbation, and it was even higher (29.1%).

Gunen et al. found the prevalence of PE among patients who were hospitalized due to COPD exacerbation to be 13.7%,⁽⁴⁾ which was lower than that in our study. They found that being female, having chest pain, having hypotension, and having syncope to be predictors of PE in patients with COPD exacerbation. Our study did not reveal a significant relationship between the genders. Similarly, we found positive relationships of pleuritic chest pain and lower limb asymmetry with the occurrence of PE. Gunen et al. found that none of the patients with low-risk determination and 20.7% of those with moderate-risk determination had PE. In contrast, our study showed that, among the patients with PE, 24% had a low clinical probability, and 68% had a moderate clinical probability according to the Well's score. Fernández et al. reported that patients with PE and COPD had a lower pre-test probability for PE than the patients with PE but without COPD.⁽⁸⁾ In the present study, a low probability according to all three scoring systems (revised Geneva, Well's and Miniati et al.)⁽¹¹⁻¹³⁾ could not rule out PE in the patients with COPD exacerbation. These results showed that the clinical risk assessment of patients with COPD exacerbation for PE can mislead clinicians. The presence of common symptoms in COPD exacerbation and PE might be the reason that causes a high incidence of low-risk probability in these patients. COPD has been recently defined as an independent risk factor for PE.⁽⁷⁾ Further studies are necessary to evaluate the inclusion of COPD to the criteria for the clinical risk assessment for PE in order to overcome this problem.

The variation in the prevalence of PE is thought to be the result of differences in study populations and study design. The prevalence of PE in COPD patients who were admitted to the emergency department was reported to be 3.3% in a study.⁽²⁰⁾ The low prevalence in that study might result from the evaluation of patients admitted to the emergency department. Additionally, the authors did not further evaluate the COPD patients who did not have a clinical suspicion of PE and had low D-dimer levels ($< 0.5 \mu\text{g/mL}$). We evaluated all hospitalized patients with COPD exacerbation using imaging methods without considering their

clinical probabilities for PE and D-dimer levels. In a recent study by Choi et al., the prevalence of PE among hospitalized patients with COPD exacerbation was distinctly lower than that in our study (5% vs. 29.1%), despite the similarities in the selected population and the design of the two studies.⁽²¹⁾ In contrast to their study, however, the location of PE in most of our patients was peripheral. In both studies, NT-pro-BNP levels were significantly higher in COPD patients with PE. Although the length of hospital stay was longer in the COPD patients with PE in our study, that study did not reveal a difference between the two groups in terms of length of hospital stay.

In contrast to the study by Gunen et al., which reported no difference in PaCO_2 levels in COPD patients with or without PE,⁽⁴⁾ the present study showed that respiratory alkalosis and hypocapnia were more common in patients with COPD exacerbation accompanying PE. Tillie-Leblond et al. found lower PaCO_2 levels in patients with COPD exacerbation and PE.⁽⁹⁾ Similarly, previous reports showed that a decrease in PaCO_2 during COPD exacerbation might indicate PE.^(22,23)

It is known that BNP is released from the heart into the circulation. Levels of BNP increase in patients with congestive heart failure and acute myocardial infarction; BNP is also a marker of right ventricular dysfunction in acute PE⁽²⁴⁾ and correlates with pulmonary arterial pressure.⁽²⁵⁾ Gunen et al. showed that indicators of acute right heart failure on echocardiogram were more prevalent in COPD patients with PE.⁽⁴⁾ In our study, we excluded the patients with congestive heart failure on their initial evaluation. NT-pro-BNP levels were significantly higher in COPD patients with PE than in those without PE. Echocardiograms require expertise and cannot be performed at all medical centers. However, NT-pro-BNP measurements might be more accessible for the evaluation of right heart failure and pulmonary arterial pressure in COPD patients without congestive heart failure who are being investigated for PE.

A few symptoms are closely related to the localization of the thrombus in patients with PE. Hypotension and syncope were more common symptoms in the study by Gunen et al., which can be explained based on the location of the thrombi (half of the patients with PE had a centrally located thrombus).⁽⁴⁾ In the present study, the thrombi in patients with COPD exacerbation and

PE were most commonly peripheral (segmental and subsegmental) in 80% of the patients, and pleuritic chest pain was the most common symptom. In our study population, the peripheral location of most of the thrombi might be the reason of the similar mortality rates in the COPD patients with and without PE. However, it is important to detect and properly treat a peripherally located thrombus in order to prevent recurrence, which might cause death.

Our study had some limitations. Although this was the largest study to evaluate the prevalence and the characteristics of patients with COPD exacerbation associated with PE, it was a single center study. In addition, the present study only investigated the prevalence of PE and the clinical conditions in which PE was suspected in the patients with COPD exacerbation.

In conclusion, the prevalence of PE in the patients with COPD exacerbation was higher than expected in our study. Exacerbation of COPD and PE can be associated. Because of that, PE should be considered in patients with COPD exacerbation, especially in those who are immobile, have pleuritic chest pain, and present high D-dimer, NT-pro-BNP, and pH levels, as well as presenting low PaCO₂ levels. Obesity and lower limb asymmetry were independent predictors of the presence of PE in our patients. Larger studies are necessary in order to evaluate the prevalence of PE in patients with COPD exacerbation in a more precise fashion and to provide understanding about the factors and mechanisms that influence the development of PE in this population.

References

1. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations . 2: Aetiology. *Thorax*. 2006;61(3):250-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.041822>
2. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 1995;274(23):1852-7. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1995.03530230038027>
3. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: A systematic review and metanalysis. *Chest*. 2009;135(3):786-93. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1516>
4. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacıevliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1243-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00120909>
5. Baum GL, Fisher FD. The relationship of fatal pulmonary insufficiency with cor pulmonale, rightsided mural thrombi and pulmonary emboli: a preliminary report. *Am J Med Sci*. 1960;240:609-12.
6. Mitchell RS, Silvers GW, Dart GA, Petty TL, Vincent TN, Ryan SF, et al. Clinical and morphologic correlations in chronic airway obstruction. *Aspen Emphysema Conf*. 1968;9:109-23.
7. Poulsen SH, Noer I, Møller JE, Knudsen TE, Frandsen JL. Clinical outcome of patients with suspected pulmonary embolism. A follow-up study of 588 consecutive patients. *J Intern Med*. 2001;250(2):137-43. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00866.x>
8. Fernández C, Jiménez D, De Miguel J, Martí D, Díaz G, Sueiro A. Chronic obstructive pulmonary disease in patients with acute symptomatic pulmonary embolism [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(6):286-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2008.10.008>
9. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med*. 2006;144(6):390-6. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-144-6-200603210-00005>
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [cited 2013 Aug 26]. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD - Revised 2011. [Adobe Acrobat document, 90p.]. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
11. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2131-6. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.19.2131>
12. Wells PS, Owen C, Doucette S, Ferguson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*. 2006;295(2):199-207. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.2.199>
13. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):864-71. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.3.9806130>
14. Rose BD, TW Post. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5th ed. New York: McGraw Hill; 2001.
15. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998.
16. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):53-9.
17. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000; 101(3):329-35. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.101.3.329>
18. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S62-9. <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-S062>
19. White CT, Barrett BJ, Madore F, Moist LM, Klarenbach SW, Foley RN, et al. Clinical practice guidelines for evaluation of anemia. *Kidney Int Suppl*. 2008;(110):S4-6. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.268>

20. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, Bridevaux PO, Hugli OW, Qanadli SD, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax*. 2007;62(2):121-5. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.065557>
21. Choi KJ, Cha SI, Shin KM, Lee J, Hwangbo Y, Yoo SS, et al. Prevalence and predictors of pulmonary embolism in Korean patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2013;85(3):203-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000335904>
22. Lippmann M, Fein A. Pulmonary embolism in the patient with chronic obstructive pulmonary disease. A diagnostic dilemma. *Chest*. 1981;79(1):39-42. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.79.1.39>
23. Rodger MA, Jones G, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Bredeson CN, et al. Steady-state end-tidal alveolar dead space fraction and D-dimer: bedside tests to exclude pulmonary embolism. *Chest*. 2001;120(1):115-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.1.115>
24. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):425-30. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200803-4590C>
25. Yetkin Ö, İn E, Aksoy Y, Hacıevliyagil SS, Günen H. Brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism: its association with pulmonary artery pressure and oxygen saturations. *Turkish Resp J*. 2006;7(3):105-8.

About the authors

Evrin Eylem Akpınar

MD. Department of Chest Diseases, Ufuk University School of Medicine, Ankara, Turkey.

Derya Hoşgün

MD. Department of Chest Diseases, Ufuk University School of Medicine, Ankara, Turkey.

Serdar Akpınar

MD. Atatürk Chest Diseases and Chest Surgery Training Hospital, Ankara, Turkey.

Gökçe Kaan Ataç

MD. Department of Radiology, Ufuk University School of Medicine, Ankara, Turkey.

Beyza Doğanay

PhD. Department of Biostatistics, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey.

Meral Gülhan

Chief. Department of Chest Diseases School of Medicine, Ufuk University, Ankara, Turkey.

A new experimental model of cigarette smoke-induced emphysema in Wistar rats^{*,**}

Um novo modelo experimental de enfisema induzido
por fumaça de cigarro em ratos Wistar

Rodrigo de las Heras Kozma, Edson Marcelino Alves, Valter Abraão Barbosa-de-Oliveira,
Fernanda Degobbi Tenorio Quirino dos Santos Lopes, Renan Cenize Guardia,
Henrique Vivi Buzo, Carolina Arruda de Faria, Camila Yamashita,
Manzelio Cavazzana Júnior, Fernando Frei, Maria José de Oliveira Ribeiro-Paes,
João Tadeu Ribeiro-Paes

Abstract

Objective: To describe a new murine model of cigarette smoke-induced emphysema. **Methods:** Twenty-four male Wistar rats were divided into two groups: the cigarette smoke group, comprising 12 rats exposed to smoke from 12 commercial filter cigarettes three times a day (a total of 36 cigarettes per day) every day for 30 weeks; and the control group, comprising 12 rats exposed to room air three times a day every day for 30 weeks. Lung function was assessed by mechanical ventilation, and emphysema was morphometrically assessed by measurement of the mean linear intercept (Lm). **Results:** The mean weight gain was significantly (approximately ten times) lower in the cigarette smoke group than in the control group. The Lm was 25.0% higher in the cigarette smoke group. There was a trend toward worsening of lung function parameters in the cigarette smoke group. **Conclusions:** The new murine model of cigarette smoke-induced emphysema and the methodology employed in the present study are effective and reproducible, representing a promising and economically viable option for use in studies investigating the pathophysiology of and therapeutic approaches to COPD.

Keywords: Tobacco smoke pollution; Emphysema; Disease models, animal; Equipment and supplies.

Resumo

Objetivo: Descrever um novo modelo murino de enfisema induzido pela fumaça de cigarro. **Métodos:** Vinte e quatro ratos Wistar foram divididos em dois grupos: o grupo fumaça de cigarro, com 12 ratos expostos à fumaça de 12 cigarros comerciais com filtro três vezes ao dia (um total de 36 cigarros por dia), sete dias por semana, durante 30 semanas e o grupo controle, com 12 animais expostos ao ar ambiente três vezes ao dia, sete dias por semana, durante 30 semanas. A função pulmonar foi avaliada por meio de ventilação mecânica, e o enfisema foi morfometricamente avaliado por meio do diâmetro alveolar médio (Lm). **Resultados:** A média de ganho de peso foi significativamente menor (aproximadamente dez vezes menor) no grupo fumaça de cigarro do que no grupo controle. O Lm foi 25.0% maior no grupo fumaça de cigarro. Os parâmetros de função pulmonar tenderam a ser piores no grupo fumaça de cigarro. **Conclusões:** O novo modelo murino de enfisema induzido pela fumaça de cigarro e a metodologia empregada neste estudo são eficazes e reproduzíveis; são, portanto, uma opção promissora e economicamente viável para estudos sobre a fisiopatologia e o tratamento da DPOC.

Descritores: Poluição por fumaça de tabaco; Enfisema; Modelos animais de doenças; Equipamentos e provisões.

*Study carried out at the Júlio de Mesquita Filho São Paulo State University at Assis School of Sciences and Languages, Assis, Brazil. Correspondence to: João Tadeu Ribeiro Paes, MD, PhD, *Laboratório de Genética e Terapia Celular* – GentTe Cel, Laboratory of Genetics and Cell Therapy – *Departamento de Ciências Biológicas*, UNESP, Av. Dom Antonio, 2100, CEP 19806-900, Assis, SP, Brazil. Tel. 55 18 3302-5856. E-mail: labcel.tronco@gmail.com

Financial support: This study received financial support from the *Fundação para o Desenvolvimento da Unesp* (Fundunesp, Foundation for the Development of the São Paulo State University), the Assis City Hall, and the *Consórcio Intermunicipal do Vale do Paranapanema/Saúde* (CIVAP/Saúde, Paranapanema Valley Intermunicipal Consortium/Health). Rodrigo de las Heras Kozma and Valter A. Barbosa are recipients of grants from the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES, Office for the Advancement of Higher Education). Edson Marcelino Alves and Carolina Arruda de Faria are recipients of grants from the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq, National Council for Scientific and Technological Development). Renan Cenize Guardia and Henrique Vivi Buzo are recipients of grants from the *Faculdades Integradas Padre Albino* (FIPA, Padre Albino Integrated Colleges).

Submitted: 30 July 2013. Accepted, after review: 9 December 2013.

**A versão completa em português deste artigo está disponível em www.jornaldepneumologia.com.br

Introduction

Worldwide, COPD is an important public health problem, having a high prevalence and carrying high socioeconomic costs. It is currently the fourth leading cause of death worldwide, and estimates indicate that it will be the third by 2020.^(1,2)

Within the COPD spectrum, emphysema is defined as airspace enlargement distal to terminal bronchioles, accompanied by alveolar wall destruction, without significant fibrosis. Oxidative lung injury and inflammation in response to irritants (such as air pollution and cigarette smoke) speed up functional and morphological changes, gradually limiting gas exchange.⁽²⁻⁴⁾

Given that treatment is limited to palliative care, animal models are central to studies investigating the pathophysiology of COPD and new therapeutic approaches to the disease. Emphysema can be experimentally induced by the use of proteases, by exposure to cigarette smoke, and by genetic manipulation.⁽³⁻⁹⁾

Although animal models of enzyme-induced emphysema constitute an interesting methodological approach, they do not accurately reproduce the mechanisms of alveolar destruction resulting from smoke inhalation in human patients. Proteolytic activity leads to a significant increase in airspace size, not reproducing the sequence of pathological events characteristic of emphysema in humans.^(6,10) Animal models of cigarette smoke-induced emphysema are used in an attempt to reproduce human disease, especially the pathophysiological mechanisms involved in the natural history of emphysema.^(6,11) However, the duration of smoke exposure and the number of cigarettes used vary widely across models. In general, the most effective results are obtained with chronic exposure periods (> 6 months).^(6,12)

The objective of the present study was to describe a new experimental model of cigarette smoke-induced emphysema. The model involves Wistar rats and an apparatus developed in the Laboratory of Genetics and Cell Therapy of the Júlio de Mesquita Filho São Paulo State University at Assis School of Sciences and Languages, located in the city of Assis, Brazil. The model can contribute to a better understanding of the pathophysiological processes in COPD, as well as to the development of new treatment strategies.

Methods

A total of 24 male Wistar rats (age, 12 weeks; weight, 400–450 g) were divided into two groups: the cigarette smoke group, comprising 12 rats exposed to smoke from 12 commercial filter cigarettes (Derby Vibrante; Souza Cruz SA, Rio de Janeiro, Brazil)—containing 0.8 mg of nicotine, 10 mg of tar, and 10 mg of carbon monoxide (CO)—for three 1-h exposure periods (from 8:00 a.m. to 9:00 a.m., from 12:00 p.m. to 1:00 p.m., and from 6:00 p.m. to 7:00 p.m.) every day for 30 weeks; and the control group, comprising 12 rats exposed to room air for three 1-h exposure periods every day for 30 weeks. During each exposure period, the rats in the cigarette smoke group were exposed to smoke from 4 cigarettes for 15 min, followed by a 5-min rest period (during which room air was delivered to prevent hypoxia). During each 15-min period of exposure, the smoking apparatus was set to cycle with cigarette-suction periods of 10 s and rest periods of 15 s.

The apparatus consists of an animal containment system and a cigarette smoking device (Figure 1). The animal containment system comprises four metal cages (24 cm × 17 cm × 15 cm) closed at the top. The four cages are placed equidistant from each other inside a hermetically sealed acrylic box (70 cm × 70 cm × 20 cm). Four large rats or 16 mice can be placed in each cage. Two apparatuses were used in the present study: one for the animals in the cigarette smoke group and one for the animals in the control group. Each apparatus was placed in a separate room. The cigarette smoke delivery system consists of an external cigarette holder connected to a dynamic suction pump by a flexible hose. The pump can be programmed to alternate between periods of cigarette suction and periods of clean air suction, to prevent asphyxia. The pump generates negative pressure, which forces the air through a lit-up cigarette, generating cigarette smoke and pushing it toward the hose and into the acrylic box. The concentration of CO in the containment system was assessed by means of a CO meter (ToxiPro® Single Gas Detector; Honeywell Analytics Distribution Inc., Lincolnshire, IL, USA) and was found to be 350–400 ppm during the exposure periods.

All animals were weighed weekly on an analytical scale. For standardization purposes,

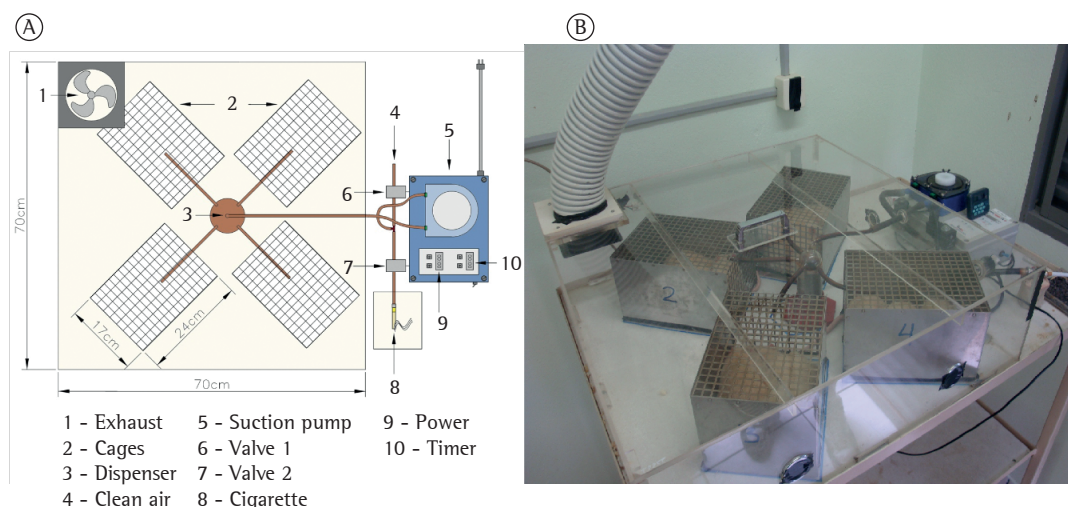


Figure 1 – In A, schematic illustration of the smoking apparatus. In B, upper view of the smoking apparatus.

all animals were weighed on the same day of the week and at the same time of day.

Lung function was assessed by means of a ventilator for small animals (flexiVent™; SCIREQ, Montreal, QC, Canada). After 30 weeks of daily exposure to mainstream cigarette smoke or room air, the animals were anesthetized by intraperitoneal injection of 250 mg/kg of Thiopentax® (Cristália - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, Brazil) and tracheostomized with a 20-G catheter connected to the ventilator, which was set to a tidal volume of 10 mL/kg, an RR of 120 breaths/min, and a positive end-expiratory pressure of 3 cmH₂O. Muscle paralysis was induced by intraperitoneal injection of pancuronium bromide (1 mg/kg). Lung function was expressed as airway resistance (Raw), respiratory system resistance, respiratory system compliance (Crs), tissue damping, and tissue elastance.

After mechanical evaluation of the respiratory system, the animals were euthanized and the lungs were removed. The trachea was cannulated and attached to the perfusion apparatus, the lungs being incubated in 4% paraformaldehyde solution for 24 h and kept inflated with sustained positive pressure (20 cmH₂O). The lung tissue was cut into 5-µm sections and stained with H&E for histological evaluation.

Emphysema was assessed by measurement of the mean linear intercept (Lm), in µm, as proposed by Weibel.⁽¹³⁾ After fixation, each lung was cut into four sagittal sections. The sections were embedded in a single paraffin block, and

each block was cut into three 5-µm sections, three slides being therefore prepared for each block. For each slide, ten randomly selected nonoverlapping fields were examined under light microscopy (magnification, ×400).

The results were analyzed by means of the Student's t-test and one-way ANOVA. In order to test the assumptions of normal distribution and homogeneity of variance, we performed the Shapiro-Wilk test and Levene's test. When the assumptions were not met, we used the Mann-Whitney test and Kruskal-Wallis ANOVA. For all tests, values of $p < 0.05$ were considered significant. The study project was approved by the Animal Research Ethics Committee of the Julio de Mesquita Filho São Paulo State University at Assis School of Sciences and Languages (Protocol no. 001/2011).

Results

As can be seen in Figure 2, there were no significant differences between the rats in the cigarette smoke group and those in the control group in terms of their initial weight. From the second week of exposure onward, the mean weight gain was lower in the cigarette smoke group than in the control group. There was a significant difference ($p < 0.05$) between the two groups regarding weight gain after the third week of exposure. After 30 weeks of exposure, the mean weight gain was 212.00 ± 83.40 g in the control group and 44.92 ± 43.40 g in the cigarette smoke group, the mean weight gain

in the cigarette smoke group corresponding to 21.2% of that in the control group.

As can be seen in Table 1, the values of Raw, tissue damping, respiratory system resistance, Crs, and tissue elastance were higher in the cigarette smoke group than in the control group. However, there was no significant difference between the two groups in terms of the respiratory parameters analyzed, which is probably due to the high variation among subjects in the same group (as evidenced by the high SD values).

Figure 3A shows the Lm for the right and left lungs in combination (for each group), and Figure 3B shows the Lm for the right and left lungs in isolation (for each group). As can be seen in Figure 3, there was a statistically significant difference in the Lm between the cigarette smoke group and the control group. When we analyzed the right and left lungs in combination, we found that the Lm was 25.0% higher in the cigarette smoke group than in the control group (Figure 3A). When the right and left lungs were analyzed separately, the Lm for the left lung was found to be 15.8% higher in the

cigarette smoke group than in the control group (Figure 3B). Similarly, the Lm for the right lung was found to be 32.3% higher in the cigarette smoke group than in the control group (Figure 3B). These results suggest a difference in the degree of airspace enlargement between the right and left lungs in the cigarette smoke group. Alveolar septal destruction was significantly greater in the cigarette smoke group than in the control group, showing airspace enlargement resulting from increased lung parenchymal destruction in the cigarette smoke group, as assessed qualitatively by H&E staining of histological sections (Figure 4).

Discussion

Cigarette smoke-induced emphysema has been studied under various experimental conditions.^(5,6,11,12,14,15) Although some questions remain regarding the duration of exposure and the number of cigarettes used, animal models of cigarette smoke-induced emphysema are the experimental models that best mimic the clinical features of pulmonary emphysema in human patients and constitute an important tool in the study of the pathophysiological aspects of the disease.⁽⁶⁾

Although animal models of cigarette smoke-induced emphysema have been used in several studies, only a few smoke exposure systems are commercially available, including the Cigarette Smoke Generator® (TSE Systems, Inc., Chesterfield, MO, USA), the TE-2 Smoking Machine® (Teague Enterprises, Woodland, CA, USA), and the inExpose™ (SCIREQ). All have similar characteristics, consisting of a cigarette smoke generator and an animal exposure chamber, where animals are confined and exposed to cigarette smoke (via whole-body or nose-only exposure).^(11,12,15,16) They all cost approximately US\$ 75,000.00), which is approximately twenty times the final cost of our apparatus (i.e., US\$ 3,000.00).

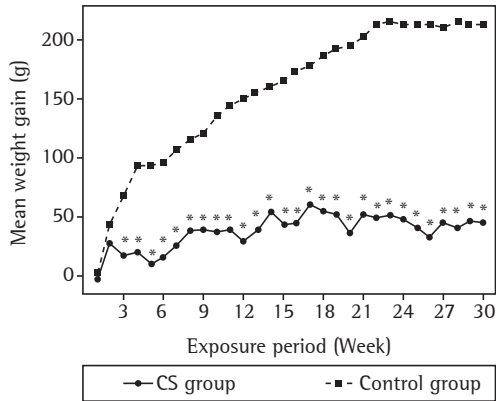


Figure 2 – Mean weight gain in the Wistar rats in the cigarette smoke (CS) group and in those in the control group. *p < 0.05.

Table 1 – Airway resistance, respiratory system resistance, tissue damping, tissue elastance, and respiratory system compliance in Wistar rats exposed to cigarette smoke (the cigarette smoke group) and in those exposed to room air (the control group).

Groups	Raw ^a	Rrs ^a	G ^b	H ^b	Crs ^b
CS	0.09 ± 0.07	0.15 ± 0.07	0.35 ± 0.10	1.21 ± 0.24	1.37 ± 0.24
Control	0.04 ± 0.02	0.12 ± 0.07	0.22 ± 0.18	0.96 ± 0.89	1.14 ± 0.25

Raw: airway resistance; Rrs: respiratory system resistance; G: tissue damping; H: tissue elastance; Crs: respiratory system compliance; and CS: cigarette smoke. ^aValues expressed in mean ± SD (cmH₂O • mL⁻¹ • s^{-(1-a)}). ^bValues expressed in mean ± SD (cmH₂O • mL⁻¹ • s^{-(1-a)}).

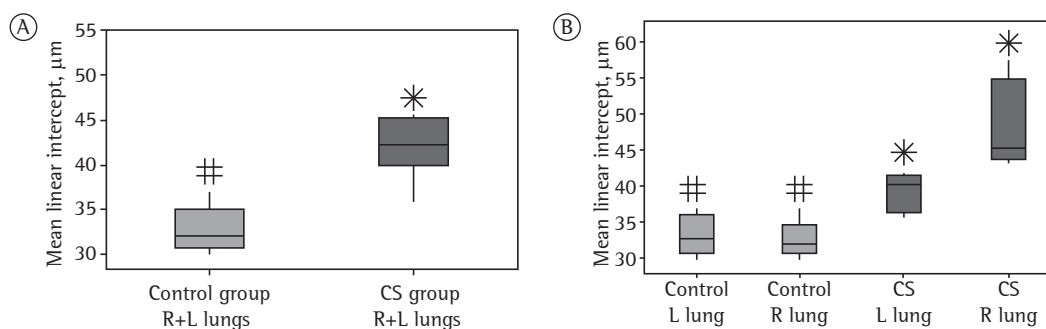


Figure 3 – In A, mean linear intercept values (in μm) for the right (R) and left (L) lungs in combination in the control and cigarette smoke (CS) groups. In B, mean linear intercept values (in μm) for the R and L lungs in isolation in the control and CS groups. Different symbols indicate a statistically significant difference ($p < 0.05$) between medians.

Several features of our apparatus are similar to those of commercially available systems used in previous studies.^(11,12,15,16) One interesting feature is that animals are exposed to cigarette smoke via whole-body exposure. Another feature is that the smoke that is pumped into the exposure chamber is generated by the puffing of a cigarette, as occurs during actual smoking. Like other systems on the market, our apparatus allows us to regulate the suction power and the time of cigarette suction, alternating with periods of air suction, by means of a timer. The main advantages of our apparatus over commercially available devices include its low cost, simple design, and ease of installation, as well as the fact that it can be assembled from commercially available parts, such as a suction pump and a timer (to regulate the cigarette-suction and air-suction times, as described in the Methods section). In addition, the cost of our apparatus is 20 times lower than is that of commercially available devices.

The 30-week period of exposure employed in our study was based on a search for a model that offers greater reproducibility with respect to time. Previous studies of cigarette smoke-induced emphysema (employing different apparatuses) have reported exposure periods of 8–36 weeks. Although exposure periods of 6 months are common in animal model studies,^(12,15–18) exposure periods of up to 9 months have also been used.^(12,19)

In some protocols, animals are exposed to cigarette smoke 3–5 days a week, which is not enough to simulate daily smoking.^(10,15,18–20) The duration of daily exposure varies widely across studies.^(12,21,22) Li et al. adopted a two-step exposure protocol whereby animals were initially exposed to smoke from 8 cigarettes twice a day for 2 weeks

(weeks 1 and 2) and subsequently exposed to smoke from 15 cigarettes three times a day for another 10 weeks (weeks 3–12).⁽²³⁾ The animal model used in the present study simulates the pathophysiological conditions of active smoking, animals having been exposed to mainstream cigarette smoke daily (7 days a week) for 30 weeks.

There are no studies involving a comparative morphometric analysis of alveolar damage in the right and left lungs. Comparative morphometric analysis is relevant because it allows the demonstration of the heterogeneity of parenchymal destruction in experimentally induced emphysema. Anatomical differences between the right and left lungs of rats provide a possible explanation for the results obtained. According to Cataneo and Reibschied,⁽²⁴⁾ the rat trachea shows a deviation to the right, and the rat bronchi are similar to the human bronchi (i.e., short and large). The right bronchus appears to be a continuation of the trachea, whereas the left bronchus looks like a branch.⁽²⁴⁾ Therefore, it is possible that the right lung was more consistently exposed to cigarette smoke, which resulted in intense neutrophil and macrophage activation and increased secretion of proteases responsible for lung parenchymal destruction. These anatomical differences can explain why the Lm was higher in the right lung than in the left lung in the group of rats exposed to cigarette smoke.

Although functional testing is a valuable tool for assessing the development of emphysema in experimental models, it is less sensitive than morphometric analysis, which is more accurate in the assessment of parenchymal damage. Animals with moderate emphysema usually have normal functional values when compared with healthy

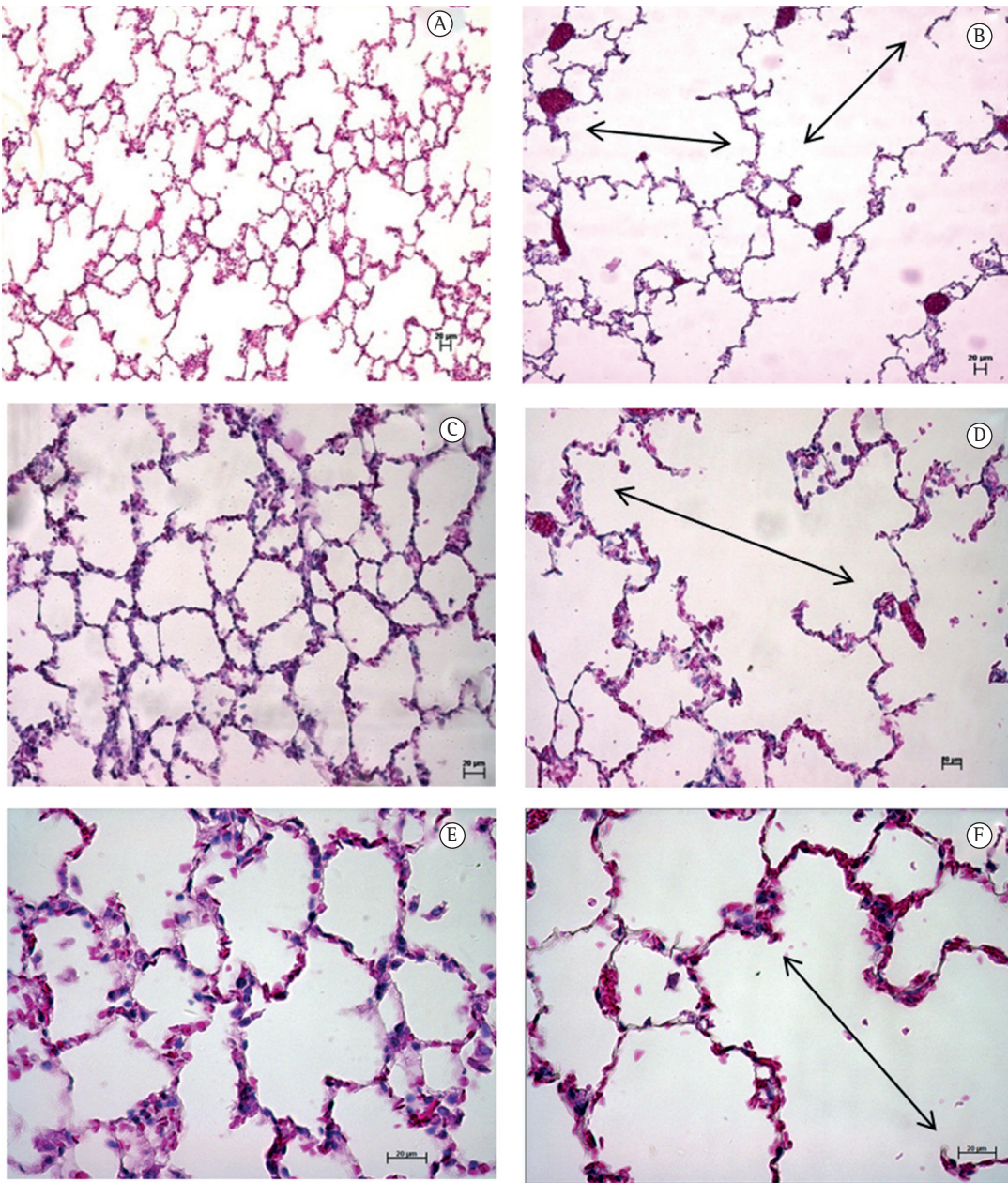


Figure 4 – Photomicrographs of rat lung tissue stained with H&E (magnification: ×100 [A and B]; ×200 [C and D]; and ×400 [E and F]). In A, C, and E, lung tissue from rats exposed to room air (control group). In B, D, and F, lung tissue from rats exposed to mainstream cigarette smoke. Double arrows indicate merged alveoli resulting in airspace enlargement. Scale bars: 20 μm.

animals, whereas animals with severe disease show significant changes in respiratory parameters.⁽⁶⁾ This has been reported by other research groups. Foronjy et al.⁽²⁵⁾ exposed two strains of C57 mice to cigarette smoke for 6 months or 12 months and observed a significant increase in the Lm in comparison with the respective control groups. Nevertheless, there were no significant

differences between the exposed animals and the respective control groups regarding the respiratory parameters. According to Wright et al.,⁽⁶⁾ animals with moderate emphysema usually show borderline or normal functional values when compared with healthy animals; animals with advanced disease are the only ones that show significant changes in the respiratory parameters.

The results of the present study showed no significant differences in Raw or Crs between the animals in the cigarette smoke group and those in the control group. However, there was a trend toward increased Raw in the cigarette smoke group. The species under study plays a relevant role in the results of mechanical ventilation. Although Wistar rats allow researchers to perform a series of functional analyses, they are more resistant to the development of emphysema than are other rodent species.⁽⁶⁾ From a pathophysiological standpoint, the disease can be milder in rats; this can complicate the comparison of functional parameters between animals that were exposed and unexposed to cigarette smoke.⁽⁶⁾ This empirical finding can explain the results of the present study, which showed no statistically significant differences between the two groups of rats regarding the functional parameters assessed (Table 1), despite the morphometric evidence of emphysema (i.e., the Lm), as shown in Figure 3.

COPD can be considered a systemic disease, being characterized by skeletal changes, weakness, muscle dysfunction, and weight loss, which is due to oxidative stress and reduced caloric intake.^(21,26,27) In smokers with COPD, nicotine increases satiety and reduces food intake,⁽²⁸⁾ smoking therefore contributing to weight loss, worsening emphysema, and generating a feedback circuit. Previous studies have shown that cigarette smoke can change hypothalamic appetite regulation in the central nervous system.^(12,28,29) Mineur et al.⁽²⁸⁾ demonstrated that nicotine decreases food intake and body weight.

The inflammatory process is a fundamental component of the pathophysiology of COPD. Inflammation and other systemic effects of emphysema were not assessed in the present study, given that our main objective was to evaluate the feasibility of a new murine model of cigarette smoke-induced pulmonary emphysema. Other studies are currently under way in our laboratory, involving analysis of the lung for the presence of metalloproteinases 9 and 12, which play an important role in the inflammatory process,⁽³⁾ and assessment of inflammatory cells in BAL fluid from animals exposed and unexposed to cigarette smoke.

The sharp weight loss observed in the present study was not due to the exposure period, given the statistically significant difference between the cigarette smoke group and the control group

as of the third week of exposure (Figure 2). The animals in the control group showed a mean weight gain of 212.0 ± 83.40 g, whereas those in the cigarette smoke group showed a mean weight gain of 44.92 ± 43.40 g, which corresponded to 21.2% of that in the control group. Our results also showed a large standard deviation regarding the mean weight gain of the exposed animals after 30 weeks (44.92 ± 43.40 g). These results might be due to the intensity of exposure to cigarette smoke in the present study, which resulted in pulmonary changes and widespread pathophysiological changes. As noted above, COPD should be considered a systemic disease, as in a feedback circuit in which the side effects of smoke exposure determine morphological and functional changes in the lung. These changes reflect and are aggravated by the systemic effects of nicotine and the large number of toxic substances in cigarette smoke and other air pollutants.

The results of the present study indicate that mainstream cigarette smoke leads to decreased weight gain and development of emphysema in exposed animals, as assessed by morphometric analysis (i.e., the Lm). The methodology employed in the present study is feasible, and the new apparatus is effective for use in animal models of cigarette smoke-induced emphysema. This new murine model of cigarette smoke-induced emphysema is a promising and economically viable option for use in studies investigating the pathophysiology of and therapeutic approaches to COPD.

Acknowledgments

The authors thank José Ricardo Sousa at the *Faculdades Integradas Padre Albino* (FIPA, Padre Albino Integrated Colleges) for his technical support.

References

1. World Health Organization. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD). General Meeting Report; 2008 May 30-31; Istanbul, Turkey. Geneva: WHO; 2008.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet. Bethesda: GOLD [cited 2012 Dec 10]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD---Revised, 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
3. de Faria CA, de las Heras Kozma R, Stessuk T, Ribeiro-Paes JT. Experimental basis and new insights for cell therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Stem Cell Rev.* 2012;8(4):1236-44. <http://dx.doi.org/10.1007/s12015-012-9410-7> PMID:23054962

4. Ribeiro-Paes JT, Stessuk T, de las Heras Kozma R. Cell Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: State of the Art and Perspectives. In: Ong KC, editor. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Current Concepts and Practice*. Rijeka: InTech; 2012. p. 455-74.
5. Churg A, Cosio M, Wright JL. Mechanisms of cigarette smoke-induced COPD: insights from animal models. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294(4): L612-31. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00390.2007> PMID:18223159
6. Wright JL, Cosio M, Churg A. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;295(1):L1-15. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.90200.2008> PMID:18456796 PMCID:PMC2494776
7. Fusco L, Pêgo-Fernandes P, Xavier A, Pazetti R, Rivero D, Capelozzi V, Janete F. Modelo experimental de enfisema pulmonar em ratos induzido por papaina. *J Pneumol*. 2002; 28:1-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862002000100003>
8. Antunes MA, Rocco PR. Elastase-induced pulmonary emphysema: insights from experimental models. *An Acad Bras Cienc*. 2011;83(4):1385-96. <http://dx.doi.org/10.1590/S0001-37652011005000039>
9. Churg A, Sin DD, Wright JL. Everything prevents emphysema: are animal models of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease any use? *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(6):1111-5. <http://dx.doi.org/10.1165/ajrcmb.2011-0087PS> PMID:21685155
10. Cendon SP, Battlehrcm C, Lorenzi Filho G, Dohnikoff M, Pereira PM, Conceição GM, et al. Pulmonary emphysema induced by passive smoking: an experimental study in rats. *Braz J Med Biol Res*. 1997;30(10):1241-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X1997001000017> PMID:9496445
11. Huh JW, Kim SY, Lee JH, Lee JS, Van Ta Q, Kim M, et al. Bone marrow cells repair cigarette smoke-induced emphysema in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301(3):L255-66. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00253.2010> PMID:21622846
12. Zheng H, Liu Y, Huang T, Fang Z, Li G, He S. Development and characterization of a rat model of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by sidestream cigarette smoke. *Toxicology Lett*. 2009;189(3):225-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.06.850> PMID:19524650
13. Weibel E. Principles and methods for the morphometric study of the lung and other organs. *Lab Invest*. 1963;12:131-55. PMID:13999512
14. Valença SS, Porto LC. Immunohistochemical study of lung remodeling in mice exposed to cigarette smoke. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):787-95. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001000006> PMID:19009211
15. Toledo AC, Magalhaes RM, Hizume DC, Vieira RP, Biselli PJ, Moriya HT, et al. Aerobic exercise attenuates pulmonary injury induced by exposure to cigarette smoke. *Eur Respir J*. 2012;39(2):254-64. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00003411> PMID:21700603
16. D'Agostino B, Sullo N, Siniscalco D, De Angelis A, Rossi F. Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10(5):681-7. <http://dx.doi.org/10.1517/14712591003610614> PMID:20384521
17. Zhang XY, Zhang C, Sun QY, Li D, Luo RR, Wan ZF, et al. Infliximab protects against pulmonary emphysema in smoking rats. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(16):2502-6.
18. Guerassimov A, Hoshino Y, Takubo Y, Turcotte A, Yamamoto M, Ghezzi H, et al. The development of emphysema in cigarette smoke-exposed mice is strain dependent. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(9):974-80. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200309-1270OC> PMID:15282203
19. Marumo CK, Otsuki DA, Fantoni DT, Margarido CB, Ambrósio AM, Pelosi P, et al. Hemodynamic effects of PEEP in a porcine model of HCl-induced mild acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(2):190-202. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01842.x> PMID:19094174
20. Churg A, Wang R, Wang X, Onnervik PO, Thim K, Wright JL. Effect of an MP-9/MMP-12 inhibitor on smoke-induced emphysema and airway remodelling in guinea pigs. *Thorax*. 2007;62(8):706-13. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.068353> PMID:17311841 PMCID:PMC2117295
21. Rinaldi M, Maes K, De Vleeschauwer S, Thomas D, Verbeke EK, Decramer M, et al. Long-term nose-only cigarette smoke exposure induces emphysema and mild skeletal muscle dysfunction in mice. *Dis Model Mech*. 2012;5(3):333-41. <http://dx.doi.org/10.1242/dmm.008508> PMID:22279084 PMCID:PMC3339827
22. Jardim JR, Bizeto L, Fleig Mayer A, Camelier A, Rosa FW, Oliveira D, et al. An inhalation chamber model for controlled studies of tobacco smoke toxicity in rodents [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(9):455-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2010.05.012> PMID:20624668
23. Li Y, Li SY, Li JS, Deng L, Tian YG, Jiang SL, et al. A rat model for stable chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke inhalation and repetitive bacterial infection. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(10):1752-60. <http://dx.doi.org/10.1248/bpb.b12-00407> PMID:22863994
24. Cataneo AJM, Reibschied SM. Broncografia e planimetria torácicos -- estudo experimental no rato. *J Pneumol*. 1988;14(2):66-9.
25. Foronjy RF, Mercer BA, Maxfield MW, Powell CA, D'Armiento J, Okada Y. Structural emphysema does not correlate with lung compliance: lessons from the mouse smoking model. *Exp Lung Res*. 2005;31(6):547-62. <http://dx.doi.org/10.1080/019021490951522> PMID:16019987
26. Decramer M, De Benedetto F, Del Ponte A, Marinari S. Systemic effects of COPD. *Respir Med*. 2005;99 Suppl B:S3-10.
27. Gea J, Barreiro E. Update on the mechanisms of muscle dysfunction in COPD [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(6):328-37. [http://dx.doi.org/10.1016/S1579-2129\(08\)60054-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1579-2129(08)60054-3)
28. Mineur YS, Abizaid A, Rao Y, Salas R, DiLeone RJ, Gundisch D, et al. Nicotine decreases food intake through activation of POMC neurons. *Science*. 2011;332(6035):1330-2. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1201889> PMID:21659607 PMCID:PMC3113664
29. Chen BR, Hansen MJ, Jones JE, Vlahos R, Bozinovski S, Anderson GP, et al. Cigarette smoke exposure reprograms the hypothalamic neuropeptide Y axis to promote weight loss. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(11):1248-54. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200506-977OC> PMID:16531608

About the authors

Rodrigo de las Heras Kozma

Graduate Student. University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Edson Marcelino Alves

Undergraduate Student. Júlio de Mesquita Filho São Paulo State University at Assis School of Sciences and Languages, Assis, Brazil.

Valter Abraão Barbosa-de-Oliveira

Graduate Student. University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Fernanda Degobbi Tenorio Quirino dos Santos Lopes

Researcher. Júlio de Mesquita Filho São Paulo State University, Botucatu, Brazil.

Renan Cenize Guardia

Undergraduate Student. *Faculdades Integradas Padre Albino*, Catanduva, Brazil.

Henrique Vivi Buzo

Undergraduate Student. *Faculdades Integradas Padre Albino*, Catanduva, Brazil.

Carolina Arruda de Faria

Graduate Student. University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Camila Yamashita

Undergraduate Student. Júlio de Mesquita Filho São Paulo State University at Assis School of Sciences and Languages, Assis, Brazil.

Manzelio Cavazzana Júnior

Associate Professor. *Faculdades Integradas Padre Albino*, Catanduva, Brazil.

Fernando Frei

Associate Professor. Júlio de Mesquita Filho São Paulo State University at Assis School of Sciences and Languages, Assis, Brazil.

Maria José de Oliveira Ribeiro-Paes

Associate Professor. *Faculdades Integradas Padre Albino*, Catanduva, Brazil.

João Tadeu Ribeiro-Paes

Assistant Professor. Júlio de Mesquita Filho São Paulo State University at Assis School of Sciences and Languages, Assis, Brazil.

Compressão torácica com incremento da pressão em ventilação com pressão de suporte: efeitos na remoção de secreções, hemodinâmica e mecânica pulmonar em pacientes em ventilação mecânica*

Chest compression with a higher level of pressure support ventilation: effects on secretion removal, hemodynamics, and respiratory mechanics in patients on mechanical ventilation

Wagner da Silva Naue, Luiz Alberto Forgiarini Junior, Alexandre Simões Dias, Silvia Regina Rios Vieira

Resumo

Objetivo: Determinar a eficácia da manobra de compressão torácica, associada ao acréscimo de 10 cmH₂O na pressão inspiratória basal em modo ventilatório com pressão de suporte, em comparação com a da aspiração isolada, em relação a remoção de secreções, normalização da hemodinâmica e melhora da mecânica pulmonar em pacientes em ventilação mecânica. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado cruzado incluindo pacientes em ventilação mecânica por mais de 48 h internados no CTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em Porto Alegre, RS. Os pacientes foram randomizados para receber aspiração isolada (grupo controle) ou compressão torácica associada ao acréscimo de 10 cmH₂O na pressão inspiratória basal em modo ventilatório com pressão de suporte (grupo intervenção). Foram mensurados parâmetros hemodinâmicos e de mecânica respiratória, assim como a quantidade de secreção aspirada. **Resultados:** Foram incluídos 34 pacientes. A idade média foi de 64,2 ± 14,6 anos. Na comparação com o grupo controle, o grupo intervenção apresentou uma maior mediana da quantidade de secreção aspirada (1,9 g vs. 2,3 g; p = 0,004), maior aumento da variação da média do volume corrente expirado (16 ± 69 mL vs. 56 ± 69 mL; p = 0,018) e maior aumento da variação da média da complacência dinâmica (0,1 ± 4,9 cmH₂O vs. 2,8 ± 4,5 cmH₂O; p = 0,005). **Conclusões:** Na amostra estudada, a compressão torácica associada ao aumento da pressão de suporte aumentou significativamente a quantidade de secreção aspirada, o volume corrente expirado e a complacência dinâmica. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01155648 [http://www.clinicaltrials.gov/])

Descritores: Modalidades de fisioterapia; Respiração artificial; Unidades de terapia intensiva; Terapia respiratória.

Abstract

Objective: To determine the efficacy of chest compression accompanied by a 10-cmH₂O increase in baseline inspiratory pressure on pressure support ventilation, in comparison with that of aspiration alone, in removing secretions, normalizing hemodynamics, and improving respiratory mechanics in patients on mechanical ventilation. **Methods:** This was a randomized crossover clinical trial involving patients on mechanical ventilation for more than 48 h in the ICU of the Porto Alegre *Hospital de Clínicas*, in the city of Porto Alegre, Brazil. Patients were randomized to receive aspiration alone (control group) or compression accompanied by a 10-cmH₂O increase in baseline inspiratory pressure on pressure support ventilation (intervention group). We measured hemodynamic parameters, respiratory mechanics parameters, and the amount of secretions collected. **Results:** We included 34 patients. The mean age was 64.2 ± 14.6 years. In comparison with the control group, the intervention group showed a higher median amount of secretions collected (1.9 g vs. 2.3 g; p = 0.004), a greater increase in mean expiratory tidal volume (16 ± 69 mL vs. 56 ± 69 mL; p = 0.018), and a greater increase in mean dynamic compliance (0.1 ± 4.9 cmH₂O vs. 2.8 ± 4.5 cmH₂O; p = 0.005). **Conclusions:** In this sample, chest compression accompanied by an increase in pressure support significantly increased the amount of secretions removed, the expiratory tidal volume, and dynamic compliance. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01155648 [http://www.clinicaltrials.gov/])

Keywords: Physical therapy modalities; Respiration, Artificial; Intensive care units; Respiratory therapy.

*Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Wagner da Silva Naue. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Centro de Tratamento Intensivo, Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 51 3331-7639. E-mail: wnaue@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Recebido para publicação em 16/6/2013. Aprovado, após revisão, em 9/12/2013.

Introdução

Os pacientes internados em UTIs necessitam, em sua maioria, de suporte ventilatório invasivo e, dessa maneira, estão sujeitos não só aos benefícios da instituição desse suporte, tais como a manutenção das trocas gasosas e redução do trabalho respiratório, mas também aos efeitos deletérios associados a ele, como o comprometimento do mecanismo de transporte e de depuração mucociliar.^(1,2) Esse comprometimento, por sua vez, pode acarretar a estase de secreções nas vias aéreas e, consequentemente, levar a obstrução brônquica,⁽³⁾ a qual pode, no longo prazo, causar atelectasias e episódios de hipoxemia. Além disso, esse acúmulo de secreções brônquicas favorece o desenvolvimento de microrganismos nessas áreas não ventiladas, acarretando o estabelecimento de infecções respiratórias, como a pneumonia associada a ventilação mecânica (VM).⁽⁴⁻⁶⁾

Algumas técnicas de fisioterapia visam aprimorar o *clearance* mucociliar e, dessa forma, evitar a obstrução brônquica por acúmulo de secreção. Dentre essas técnicas, destaca-se a terapia expiratória manual passiva, que é definida como uma força compressiva no tórax do paciente durante a fase expiratória, visando a aceleração do fluxo expiratório e consequente remoção de secreção das vias aéreas mais periféricas para as centrais, facilitando, assim, sua expectoração.^(7,8)

A técnica de compressão torácica isolada nem sempre se apresenta eficiente, isso porque os pacientes em VM apresentam comprometimento do *clearance* mucociliar, o que, associado a redução do fluxo expiratório, resulta no acúmulo de secreção. A associação de técnicas rotineiramente utilizadas pelo fisioterapeuta na UTI, com ajustes realizados no ventilador mecânico, pode resultar numa maior efetividade em relação à remoção de secreção. Logo, a VM pode ser associada a técnicas de incremento do fluxo inspiratório, como a hiperinsuflação ajustada pelo ventilador mecânico. Essa técnica objetiva aumentar a ventilação alveolar e, dessa forma, facilitar o mecanismo da tosse, auxiliando no transporte do muco.^(9,10) Uma maneira de realizar essa manobra com o ventilador mecânico é através da hiperinsuflação com aumentos progressivos da pressão de suporte (PS) até atingir uma pressão de pico nas vias aéreas de 40 cmH₂O. Essa técnica demonstrou uma tendência a aumento da complacência estática

e da quantidade de secreção aspirada após sua aplicação.^(11,12)

O presente estudo teve como objetivo comparar a eficácia da manobra de compressão torácica, associada ao acréscimo de 10 cmH₂O na pressão inspiratória basal em modo ventilatório com PS, com aquela da aspiração isolada em relação à quantidade de secreção removida, efeitos hemodinâmicos e na mecânica pulmonar.

Métodos

Trata-se de um ensaio clínico randomizado cruzado, realizado no CTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período entre maio de 2008 e maio de 2010. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (protocolo no. 07504/2007). Todos os pacientes que participaram do estudo tiveram o termo de consentimento informado devidamente preenchido e assinado pelo seu responsável. A randomização foi realizada através do programa on-line Research Randomizer, versão 4.0 (Social Psychology Network, <http://www.randomizer.org/>), pelo qual se realizava a alocação para a primeira técnica a ser realizada, e, posteriormente, no turno posterior, o paciente realizava a outra técnica.

Foram incluídos pacientes que estiveram em VM por um período superior a 48 h, sem diagnóstico de pneumonia associada à VM, com pressão expiratória positiva final ≤ 10 cmH₂O, com adequado *drive* respiratório, que tenham sido submetidos a aspiração 2 h antes da aplicação do protocolo e hemodinamicamente estáveis (pressão arterial média ≥ 60 cmH₂O). Os critérios de exclusão foram apresentar contraindicações para o incremento da pressão positiva (pneumotórax e hemotórax não drenados ou enfisema subcutâneo), ter diagnóstico de osteoporose, apresentar pressão de pico > 40 cmH₂O, ser paciente neurocirúrgico ou se negar a participar do estudo.

Após a inclusão no estudo, todos os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal com a cabeça elevada em ângulo de 30°, foram submetidos a aspiração uma única vez (sonda número 12; MarkMed Ind. e Com. Ltda, São Paulo, Brasil) e com vácuo ajustado em -40 cmH₂O de pressão. Todos os pacientes foram submetidos a aspiração 2 h antes da realização de ambas as técnicas – esse procedimento foi realizado a fim de equiparar os grupos em relação ao volume de secreção. Após esse período, foram coletados

os parâmetros hemodinâmicos e pulmonares, os quais correspondiam à avaliação basal dos pacientes.

Os pacientes randomizados para o grupo controle foram ventilados pelo período de 1 min com FiO_2 a 100%. Em seguida, cada paciente era desconectado e submetido a aspiração durante 15 s por três vezes. A secreção aspirada foi armazenada em um frasco coletor (Intermedical®; Intermedical-Setmed, São Paulo, Brasil). As variações dos parâmetros hemodinâmicos e pulmonares foram recoletadas 1 min após a aplicação das aspirações, caracterizando o grupo controle.

Quando os pacientes eram randomizados para o grupo intervenção, eles foram igualmente submetidos a aspiração 2 h antes do procedimento, seguindo a sequência previamente descrita. Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal e receberam a manobra de compressão torácica associada à VM com PS com acréscimo de 10 cmH_2O na pressão inspiratória positiva inicial. Em seguida, os pacientes foram submetidos a aspiração, e a secreção foi coletada da mesma maneira que os pacientes do grupo controle. Os parâmetros hemodinâmicos e pulmonares foram recoletados 1 min após a aplicação da técnica, e os resultados foram transcritos para a folha de coleta de dados. As secreções aspiradas foram então pesadas da mesma maneira que no grupo controle, e o peso foi transcrito para a folha de coleta de dados.

As secreções aspiradas foram pesadas no Laboratório de Microbiologia do HCPA, em uma balança Cubis® (Sartorius, Bohemia, NY, EUA), por um colaborador cegado que não fez parte do estudo, e o peso foi transcrito para a folha de coleta de dados.

Foram coletados parâmetros hemodinâmicos, tais como FC, FR, pressão arterial média e SpO_2 em monitor IntelliVue MP60 (Philips Medizin Systeme Böblingen GmbH, Böblingen, Alemanha). Para a avaliação respiratória, foram mensurados a pressão de pico inspiratório, o volume corrente expirado (VCE) e a complacência dinâmica (C_{dyn}), sendo esses parâmetros coletados antes e após a realização das técnicas. A diferença entre os parâmetros iniciais menos os finais caracterizaram os valores Δ .

O cálculo amostral foi realizado a fim de obter-se uma diferença de $0,7 \pm 1,0$ g ou mais de secreção aspirada entre os grupos para um valor de $p < 0,05$ e poder do estudo de 80%;

logo, eram necessários 32 pacientes. O programa utilizado foi *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os dados quantitativos foram descritos através de média e desvio-padrão, e os dados categóricos, através de frequência absoluta e proporção. Os grupos foram comparados utilizando-se o teste t para amostras pareadas e independentes e o modelo linear geral para análise de variância das variáveis com distribuição normal (confirmadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov). O teste de Wilcoxon foi utilizado para as variáveis com distribuição não paramétrica, enquanto o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para as variáveis categóricas.

Resultados

Foram incluídos no estudo 34 indivíduos entre maio de 2008 e maio de 2010. Houve predomínio de pacientes do gênero masculino, a média de idade dos pacientes foi $64,2 \pm 14,6$ anos, e a patologia predominante foi sepse (41,2%). As demais características da amostra estão demonstradas na Tabela 1.

O resultado de variação da FC no grupo intervenção, comparado com o grupo controle, demonstrou um aumento da FC após a intervenção, porém, sem relevância clínica. A variação da FR não apresentou diferença significativa entre os grupos; já a variação do VCE apresentou um aumento significativo no grupo intervenção, demonstrando um aumento do VCE após a realização da compressão torácica associada à hiperinsuflação, comportamento similar observado

Tabela 1 – Características clínicas da amostra de 34 pacientes incluídos no estudo.^a

Variáveis	Resultados
Idade, anos	64,2 $\pm$ 14,6
APACHE II, score	25,5 $\pm$ 6,6
Gênero feminino	15 (44,1)
Tempo de VM, dias	8,2 $\pm$ 4,9
Patologias	
DPOC	7 (20,6)
Broncopneumonia	9 (25,6)
Insuficiência cardíaca congestiva	6 (17,6)
Acidente vascular cerebral	8 (23,5)
Sepse	14 (41,2)
Outras	18 (52,9)

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* II; VM: ventilação mecânica; e Outras: imunossupressão, AIDS ou neoplasias. ^aValores expressos em média $\pm$ dp ou n (%).

na avaliação da variação da Cdyn, que apresentou um aumento significativo em comparação à do grupo controle. As demais variações dos parâmetros analisados não demonstraram diferenças significativas entre os grupos (Tabela 2).

Quando a média da quantidade de secreção aspirada foi avaliada, observamos que o grupo intervenção apresentou um aumento significativo na quantidade de secreção aspirada quando comparado ao grupo controle (p = 0,004; Figura 1).

Discussão

No presente estudo, observamos que a utilização de compressão torácica associada ao incremento da PS ocasionou um aumento na quantidade de secreção aspirada. Além disso, o VCE e a Cdyn também apresentaram aumentos significativos após a realização da técnica.

Alguns autores demonstraram que as técnicas de hiperinsuflação podem prevenir colapsos pulmonares, reexpandir áreas de atelectasia, aprimorar a oxigenação e a complacência pulmonar, assim como incrementar o movimento de secreções das pequenas vias aéreas para as vias aéreas centrais.^(1,7,12-14) Isso ocorre pelo aumento do volume corrente gerado pela hiperinsuflação, que expande os alvéolos normais e, dessa forma, através do mecanismo de interdependência, acaba reexpandindo também os alvéolos colapsados.⁽¹⁵⁾

Demonstramos que a realização da compressão torácica associada ao incremento da PS aumenta a quantidade de secreção aspirada, o que foi similarmente demonstrado por Lemes et al. que, através de um estudo randomizado cruzado, observaram uma tendência a aumento de secreção aspirada após a hiperinsuflação, com aumentos da PS, em pacientes em VM.⁽⁸⁾ Em contrapartida, Unoki et al. não demonstraram aumentos da quantidade de secreção aspirada após a aplicação

da compressão torácica isolada quando comparada com a aspiração traqueal.⁽¹⁶⁾ Possivelmente, a compressão torácica apresenta maior efetividade quando associada a estratégias de incremento de volume corrente em pacientes sob VM.

Em relação ao aumento significativo do VCE evidenciado após a aplicação da técnica de compressão torácica associada ao aumento da PS, em relação ao grupo controle, esse é um achado esperado, pois sabe-se que aumentos das pressões inspiratórias geram aumentos dos volumes pulmonares. Além disso, o aumento do pico de fluxo inspiratório causado pela hiperinsuflação pode auxiliar no deslocamento da secreção das vias aéreas de menor calibre para as vias aéreas de maior calibre, auxiliando o mecanismo mucociliar, diminuindo a resistência nas vias aéreas e, consequentemente, contribuindo para o aumento desses volumes.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

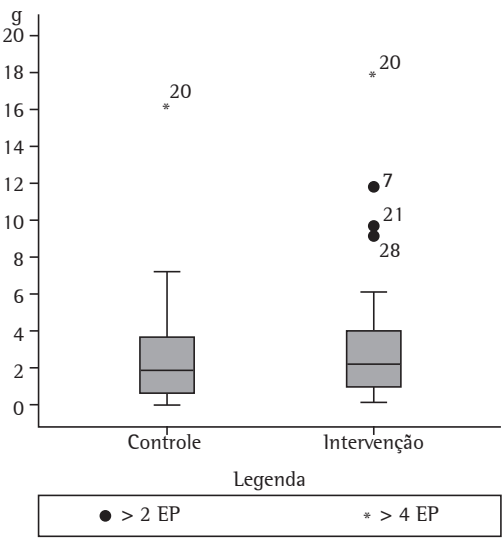


Figura 1 – Quantidade de secreção aspirada nos grupos controle e intervenção, em mediana ± erro padrão (EP). p = 0,004.

Tabela 2 – Comparação da variação dos parâmetros hemodinâmicos e pulmonares nos grupos estudados.

Parâmetros	Grupo controle			Grupo intervenção			p
	Basal	Pós	Δ	Basal	Pós	Δ	
FC, bpm	97,4 ± 22,6	90,5 ± 23,0	-6,9 ± 7,8	91,6 ± 20,6	95,9 ± 19,7	4,3 ± 9,5	0,001
FR, ciclos/min	20,8 ± 5,2	21,6 ± 5,1	0,7 ± 4,5	22,1 ± 6,2	22,2 ± 5,3	0,1 ± 5,6	0,592
PAM, mmHg	90,6 ± 20,1	86,8 ± 18,9	-3,8 ± 11,4	93,2 ± 18,8	91 ± 17,7	-2,2 ± 11,6	0,515
PPI, cmH ₂ O	20,7 ± 4,1	20,5 ± 3,6	-0,2 ± 1,2	20,9 ± 4,1	21,2 ± 4,5	0,3 ± 0,9	0,066
Cdyn, cmH ₂ O	34 ± 10,3	34,1 ± 10,7	0,1 ± 4,9	31,9 ± 9,2	34,8 ± 10,2	2,9 ± 4,5	0,018
VCE, mL	478 ± 147	496 ± 121	16 ± 69	465 ± 88	521 ± 120	56 ± 69	0,005
SpO ₂ , %	97,4 ± 2,3	96,8 ± 3,1	-0,5 ± 2,1	96,9 ± 2,5	96,9 ± 3,0	0,0 ± 2,0	0,170

PAM: pressão arterial média; PPI: pressão de pico inspiratória; VCE: volume corrente expirado; Cdyn: complacência dinâmica. ^aValores expressos em media ± dp.

Da mesma forma, a Cdyn apresentou um aumento significativo no grupo intervenção quando comparado ao grupo controle. Esse resultado corrobora os achados de Berney et al., os quais demonstraram um aumento significativo da complacência pulmonar após hiperinsuflação com ventilador mecânico.⁽⁹⁾ Savian et al. apresentaram achados semelhantes, atribuindo esse aumento da complacência pulmonar ao fato de que a hiperinsuflação distribui melhor o fluxo de ar, resultando na reexpansão de unidades pulmonares colapsadas.⁽⁷⁾

Uma alternativa à hiperinsuflação realizada através do incremento da PS no ventilador mecânico é a realização da hiperinsuflação manual, a qual apresenta os mesmos objetivos terapêuticos, utilizando-se um ressuscitador manual.⁽²⁰⁾ Quando comparadas as duas técnicas, evidenciam-se resultados semelhantes em relação a volume de secreção, aprimoramento da mecânica respiratória e estabilidade hemodinâmica.^(21,22) Entretanto, a realização da técnica com a utilização do ventilador mecânico apresenta uma grande vantagem, que é a monitorização das pressões, volumes e fluxos utilizados durante a técnica, permitindo assim um melhor ajuste da mesma.⁽²³⁾ Outro fator importante fica evidente no estudo realizado por Ortiz et al., que avaliaram em um modelo pulmonar a eficácia da manobra de hiperinsuflação manual e demonstraram que a técnica apresenta valores seguros de pressão alveolar; entretanto, ela pode não favorecer a remoção de secreção devido ao fato de o pico de fluxo inspiratório exceder o pico de fluxo expiratório.⁽²⁴⁾

Podemos concluir que a compressão torácica associada ao incremento da PS demonstrou um aumento significativo da quantidade de secreção aspirada nos pacientes submetidos à técnica quando comparados com aqueles que foram somente submetidos a aspiração. Além disso, o VCE e a Cdyn aumentaram significativamente após a aplicação da técnica.

Referências

1. Ciesla ND. Chest physical therapy for patients in the intensive care unit. *Phys Ther.* 1996;76(6):609-25. PMID:8650276
2. Jerre G, Silva Tde J, Beraldo MA, Gastaldi A, Kondo C, Leme F, et al. Physiotherapy on the mechanically ventilated patients. [Article in Portuguese] *J Bras Pneumol.* 2007;33 Suppl 2S S142-50. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000800010> PMID:18026673
3. Amato MB, Carvalho CR, Isola A, Vieira S, Rotman V, Moock M, et al. Mechanical ventilation in Acute Lung Injury (ALI)/Acute Respiratory Discomfort Syndrome (ARDS). [Article in Portuguese] *J Bras Pneumol.* 2007;33 Suppl 2S S119-27. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000800007> PMID:18026670
4. França EE, Ferrari F, Fernandes P, Cavalcanti R, Duarte A, Martinez BP, et al. Physical therapy in critically ill adult patients: recommendations from the Brazilian Association of Intensive Care Medicine Department of Physical Therapy. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2012;24(1):6-22. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2012000100003> PMID:23917708
5. Ntounenopoulos G, Presneill JJ, McElholum M, Cade JF. Chest physiotherapy for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2002;28(7):850-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-002-1342-2> PMID:12122521
6. McCarren B, Alison JA, Herbert RD. Manual vibration increases expiratory flow rate via increased intrapleural pressure in healthy adults: an experimental study. *Aust J Physiother.* 2006;52(4):267-71. [http://dx.doi.org/10.1016/S0004-9514\(06\)70006-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0004-9514(06)70006-X)
7. Savian C, Paratz J, Davies A. Comparison of the effectiveness of manual and ventilator hyperinflation at different levels of positive end-expiratory pressure in artificially ventilated and intubated intensive care patients. *Heart Lung.* 2006;35(5):334-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrtlng.2006.02.003> PMID:16963365
8. Lemes DA, Zin WA, Guimaraes FS. Hyperinflation using pressure support ventilation improves secretion clearance and respiratory mechanics in ventilated patients with pulmonary infection: a randomised crossover trial. *Aust J Physiother.* 2009;55(4):249-54. [http://dx.doi.org/10.1016/S0004-9514\(09\)70004-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0004-9514(09)70004-2)
9. Berney S, Denehy L. A comparison of the effects of manual and ventilator hyperinflation on static lung compliance and sputum production in intubated and ventilated intensive care patients. *Physiother Res Int.* 2002;7(2):100-8. <http://dx.doi.org/10.1002/pri.246>
10. Lemes DA, Guimarães FS. The use of hyperinflation as a physical therapy resource in intensive care unit. [Article in Portuguese] *Rev Bras Ter Intensiva.* 2007;19(2):221-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2007000200014>
11. Branson R. Secretion management in the mechanically ventilated patient. *Respir Care.* 2007;52(10):1328-42; discussion 1342-7. PMID:17894902
12. Singer M, Vermaat J, Hall G, Latter G, Patel M. Hemodynamic effects of manual hyperinflation in critically ill mechanically ventilated patients. *Chest.* 1994;106(4):1182-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.106.4.1182> PMID:7924493
13. Hodgson C, Carroll S, Denehy L. A survey of manual hyperinflation in Australian hospitals. *Aust J Physiother.* 1999;45(3):185-93. PMID:11676766
14. Denehy L. The use of manual hyperinflation in airway clearance. *Eur Respir J.* 1999;14(4):958-65. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d38.x> PMID:10573249
15. Stiller K. Physiotherapy in intensive care: towards an evidence-based practice. *Chest.* 2000;118(6):1801-13. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.118.6.1801> PMID:11115476
16. Unoki T, Kawasaki Y, Mizutani T, Fujino Y, Yanagisawa Y, Ishimatsu S, et al. Effects of expiratory rib-cage compression on oxygenation, ventilation, and airway-secretion removal

- in patients receiving mechanical ventilation. *Respir Care*. 2005;50(11):1430-7. PMID:16253149
17. Choi JS, Jones AY. Effects of manual hyperinflation and suctioning in respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with ventilator-associated pneumonia. *Aust J Physiother*. 2005;51(1):25-30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0004-9514\(05\)70050-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0004-9514(05)70050-7)
 18. Van der Schans CP. Bronchial mucus transport. *Respir Care*. 2007;52(9):1150-6; discussion 1156-8. PMID:17716383
 19. Santos LJ, Blattner CN, Micol CA, Pinto FA, Renon A, Pletsch R. Effects of manual hyperinflation maneuver associated with positive end expiratory pressure in patients within coronary artery bypass grafting. [Article in Portuguese] *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(1):40-6.
 20. Berti JS, Tonon E, Ronchi CF, Berti HW, Stefano LM, Gut AL, et al. Manual hyperinflation combined with expiratory rib cage compression for reduction of length of ICU stay in critically ill patients on mechanical ventilation. *J Bras Pneumol*. 2012;38(4):477-86. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000400010> PMID:22964932
 21. Dennis D, Jacob W, Budgeon C. Ventilator versus manual hyperinflation in clearing sputum in ventilated intensive care unit patients. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40(1):142-9. PMID:22313075
 22. Savian C, Paratz J, Davies A. Comparison of the effectiveness of manual and ventilator hyperinflation at different levels of positive end-expiratory pressure in artificially ventilated and intubated intensive care patients. *Heart Lung*. 2006;35(5):334-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrtlng.2006.02.003> PMID:16963365
 23. Berney S, Denehy L, Pretto J. Head-down tilt and manual hyperinflation enhance sputum clearance in patients who are intubated and ventilated. *Aust J Physiother*. 2004;50(1):9-14. PMID:14987187
 24. Ortiz Tde A, Forti G, Volpe MS, Carvalho CR, Amato MB, Tucci MR. Experimental study on the efficiency and safety of the manual hyperinflation maneuver as a secretion clearance technique. *J Bras Pneumol*. 2013;39(2):205-13. PMID:23670506

Sobre os autores

Wagner da Silva Naue

Fisioterapeuta. CTI Adulto, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS) Brasil.

Luiz Alberto Forgiarini Junior

Docente. Curso de Fisioterapia, Centro Universitário Metodista, Instituto Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Alexandre Simões Dias

Docente. Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano e Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Silvia Regina Rios Vieira

Docente. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; e Chefe. Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS) Brasil.

The burden of disease due to tuberculosis in the state of Santa Catarina, Brazil^{*,**}

A carga de doença por tuberculose no estado de Santa Catarina

Glênio César Nunes Ferrer, Rosemeri Maurici da Silva,
Kelian Tenfen Ferrer, Jefferson Traebert

Abstract

Objective: To estimate the burden of disease due to tuberculosis in the state of Santa Catarina, Brazil, in 2009.

Methods: This was an epidemiological study with an ecological design. Data on tuberculosis incidence and mortality were collected from specific Brazilian National Ministry of Health databases. The burden of disease due to tuberculosis was based on the calculation of disability-adjusted life years (DALYs). The DALYs were estimated by adding the years of life lost (YLLs) and years lived with disability (YLDs). Absolute values were transformed into rates per 100,000 population. The rates were calculated by gender, age group, and health care macroregion.

Results: The burden of disease due to tuberculosis was 5,644.27 DALYs (92.25 DALYs/100,000 population), YLLs and YLDs respectively accounting for 78.77% and 21.23% of that total. The highest rates were found in males in the 30-44 and 45-59 year age brackets, although that was not true in every health care macroregion. Overall, the highest estimated burden was in the *Planalto Norte* macroregion (179.56 DALYs/100,000 population), followed by the *Nordeste* macroregion (167.07 DALYs/100,000 population). **Conclusions:** In the majority of the health care macroregions of Santa Catarina, the burden of disease due to tuberculosis was concentrated in adult males, the level of that concentration varying among the various macroregions.

Keywords: Tuberculosis/epidemiology; Life expectancy; Cost of illness.

Resumo

Objetivo: Estimar a carga de doença por tuberculose no estado de Santa Catarina em 2009. **Métodos:** Estudo epidemiológico de delineamento ecológico. Dados sobre a incidência e mortalidade de tuberculose foram coletados de bancos de dados específicos do Ministério da Saúde do Brasil. A carga de doença por tuberculose baseou-se no cálculo de *disability-adjusted life years* (DALYs, anos de vida perdidos ajustados por incapacidade). Os DALYs foram estimados pela soma de *years of life lost* (YLLs, anos de vida perdidos) e *years lived with disability* (YLDs, anos vividos com incapacidade). Os valores absolutos foram transformados em taxas por 100 mil habitantes. As taxas foram calculadas por sexo, faixa etária e macrorregião de saúde. **Resultados:** A carga de doença por tuberculose foi de 5.644,27 DALYs (92,25 DALYs/100 mil habitantes), dos quais 78,77% foram YLLs e 21,23% foram YLDs. As maiores taxas foram encontradas no sexo masculino nas faixas etárias de 30-44 e 45-59 anos, com distribuição desigual por macrorregião de saúde. A maior carga foi estimada na macrorregião do Planalto Norte (179,56 DALYs/100 mil habitantes), seguida pela do Nordeste (167,07 DALYs/100 mil habitantes). **Conclusões:** A carga de doença por tuberculose concentrou-se em homens adultos, com distribuição desigual nas macrorregiões de saúde de Santa Catarina.

Descritores: Tuberculose/epidemiologia; Expectativa de vida; Efeitos psicossociais da doença.

*Study carried out at the University of Southern Santa Catarina, Tubarão, Brazil.

Correspondence to: Jefferson Traebert. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina, Avenida José Acácio Moreira, 787, Dehon, CEP 88704-900, Tubarão, SC, Brasil.

Tel/Fax: 55 48 3621-3363. E-mail: jefferson.traebert@gmail.com

Financial support: None.

Submitted: 13 May 2013. Accepted, after review: 4 October 2013.

**A versão completa em português deste artigo está disponível em www.jornaldepneumologia.com.br

Introduction

Although tuberculosis is an ancient, well-known infectious disease and is vulnerable to drug treatment for more than half a century, it remains one of the main global health concerns.⁽¹⁾ Tuberculosis is one of the most significant causes of mortality in the developing world, especially in males in the 45-59 year age bracket, which places *Mycobacterium tuberculosis* as the single most important etiologic factor in terms of mortality among infectious diseases.⁽²⁾

Brazil currently ranks 19th in number of cases of tuberculosis among the 22 countries prioritized by the World Health Organization (WHO) that collectively account for 80% of the global burden of the disease.⁽³⁾ However, Brazil ranked 14th in 2004.⁽⁴⁾

Guimarães et al.,⁽⁵⁾ in a recent study of a 20-year historical time series, reported a reduction in the incidence of tuberculosis of 11.4% worldwide, of 50% in the Americas, and of 48.8% in Brazil. That same study also highlighted a decrease in the mortality rates of 40.0%, 70.7%, and 70.8%, respectively.

The tuberculosis/HIV co-infection reflects mortality trends due to tuberculosis in Brazil.⁽⁶⁾ The Brazilian Ministry of Health recommends strategies to actively search for new cases of tuberculosis, aiming at the early diagnosis, especially in high-risk groups, such as those who live with HIV and other immunosuppressive conditions. Individuals infected with *M. tuberculosis* have a 10% chance of developing tuberculosis in their lifetime, whereas individuals with HIV have an 8-10% chance per year.⁽²⁾

There are no studies in the state of Santa Catarina that include, in a single index, morbidity and mortality data regarding tuberculosis in order to estimate the burden of the disease. The proposed index to measure burden of disease is the disability-adjusted life years (DALYs).⁽⁷⁾ One DALY is equivalent to one year of healthy life lost or lived with disability due to a disease. The 2002 Burden of Disease Project in Brazil⁽⁸⁾ reported the burden of disease due to tuberculosis in the country. Tuberculosis was found to be the 19th cause of early death in both sexes, and the 17th among men.

Between 1992 and 2002, in a study performed in Serbia⁽⁹⁾, a higher burden was observed among men than among women, with a progressive increase with advancing age. The rate found was

1.38 DALYs/100,000 population in the 55-64 year age group. In a recent publication, Murray et al.⁽¹⁰⁾ showed that tuberculosis accounted for 2.0% of all DALYs worldwide in 2010. However, when comparing data from 1990 with those from 2010, the authors reported a decrease of 19.4% in the total number of DALYs due to tuberculosis.

The objective of the present study was to estimate the burden of disease due to tuberculosis in the state of Santa Catarina, Brazil, in 2009.

Methods

This was an epidemiological study with an ecological design using data on morbidity and mortality due to tuberculosis in the nine health macroregions in the state of Santa Catarina in 2009.

The mortality data were obtained from the Brazilian Mortality Database, whereas the incidence data were obtained from the National Case Registry Database as cases of tuberculosis (International Classification of Diseases, 10th revision: from A15 to A19). For the purpose of compensating for occasional underreporting of the tuberculosis/HIV co-infection and of tuberculosis alone, a rate of 17.7%⁽¹¹⁾ and of 60% was respectively added to the data.⁽¹²⁾ These rates were added following the same parameters for the distribution of tuberculosis according to sex, age group, and health macroregions obtained from the National Case Registry Database in 2009.

The estimation of DALYs was carried out by adding the years of life lost (YLLs) and the years lived with disability (YLDs). The estimation of YLLs was based on the difference between the age at death and the life expectancy at birth. In the present study, the standardized values of 80 years of age for men and of 82.5 years of age for women⁽⁸⁾ were used in order to allow for comparisons of the results with international studies. A 3% discount rate per year was applied in relation to the future years lost in order to estimate the YLLs in the present.⁽⁸⁾ The YLD rate was calculated as the product of the tuberculosis weight by the mean duration of the disease. Studies of burden of disease define a measurement designated disease weight, which attributes a numerical value to the time lived with a specific nonfatal ailment designated disease weight. In 2004, according to a WHO report,⁽¹³⁾ the attributed tuberculosis weight was 0.271. According to the

Global Burden of Disease Study,⁽⁷⁾ the median survival period after diagnosis for Latin America is 18 months for HIV-negative tuberculosis patients and 12 months for HIV-positive individuals. These values were used in order to define the duration of the disease.

In summary, the equations used in order to calculate YLLs, YLDs, and DALYs were:

YLLs (males) = (80 years – age at death) × (–3% by year)

YLLs (females) = (82.5 years – age at death) × (–3% by year)

YLDs (HIV-negative patients) = 0.271 × 18 months

YLDs (HIV-positive patients) = 0.271 × 12 months

DALYs = YLLs + YLDs

The data were saved in electronic format (Microsoft Excel), and we used the Statistical Package for the Social Sciences, version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) for descriptive analyses. The rates were calculated per 100,000 population, using the estimated population in July of 2009, distributed by sex and age groups, as a reference.

In the present study, anonymous secondary data from official public domain health information systems were used, and therefore there was neither risk of losses to individuals or institutions nor ethical principle violations.

Results

In 2009, 223 deaths were related to tuberculosis, and 2,138 patients were diagnosed with the disease in the state of Santa Catarina. Among the 2,138 patients, 563 were co-infected with HIV.

The total number of YLLs was 4,446.29, which generated a rate of 72.67 YLLs/100,000 population. For males, it was 2,947.97 YLLs (66.3%), with a rate of 96.98 YLLs/100,000 population. For females, it was 1,498.32 YLLs (33.7%), generating a rate of 48.66 YLLs/100,000 population.

Regarding the age groups, the highest YLL rate was found in the 30–44 year age bracket (153.74 YLLs/100,000 population), followed by the 45–59 year age bracket (112.43 YLLs/100,000

population) and the 60–69 year age bracket (103.4 YLLs/100,000 population). The health macroregions with the highest rates were *Nordeste*, *Planalto Norte* and *Planalto Serrano* (Figure 1).

The total number of YLDs was 1,197.98, which generated a rate of 19.58 YLDs/100,000 population. For males, it was 809.49 YLDs (67.6%), with a rate of 26.63 YLDs/100,000 population. For females, it was 388.49 YLDs (32.4%), generating a rate of 12.62 YLDs/100,000 population.

The highest YLD rates were encountered in the 45–59 year age bracket (30.20 YLDs/100,000 population), followed by the 30–44 year age bracket (28.71 YLDs/100,000 population) and the 15–29 year age bracket (21.03 YLDs/100,000 population). The health macroregions with the highest rates were *Planalto Norte*, *Nordeste* and *Grande Florianópolis* (Figure 1).

The total number of DALYs due to tuberculosis in Santa Catarina was 5,644.27, which generated a rate of 92.25 DALYs/100,000 population. The rates for males and females were, respectively, 123.62 DALYs/100,000 population (66.6%) and 61.28 DALYs/100,000 population (33.4%). The DALY rates according to the age groups are shown in Figure 2, whereas those by age groups and gender are shown in Figure 3.

The highest burden of disease was found in the macroregion *Planalto Norte* (179.56 DALYs/100,000 population), followed by *Nordeste* (167.07 DALYs/100,000 population), and *Grande Florianópolis* (133.14 DALYs/100,000 population), whereas the lowest rates were seen in *Foz do Rio Itajaí* (16.65 DALYs/100,000 population), *Extremo Oeste* (28.58 DALYs/100,000 population), and *Meio Oeste* (42.18 DALYs/100,000 population; Table 1 and Figure 4).

Overall, the male-to-female ratio was 2.02 in the state of Santa Catarina. The health macroregions with the highest and lowest male-to-female ratios were, respectively, *Foz do Rio Itajaí* (7.58) and *Extremo Oeste* (0.77; Table 1).

In terms of the ratio between the rates observed in the macroregions in relation to that found in the state, *Planalto Norte* showed the highest ratio (1.95) followed by *Nordeste* (1.81), whereas the lowest ratios were found in *Foz do Rio Itajaí* (0.18) and *Extremo Oeste* (0.31; Table 1).

Discussion

The decrease in tuberculosis mortality rates is a global trend. The WHO reports that the absolute

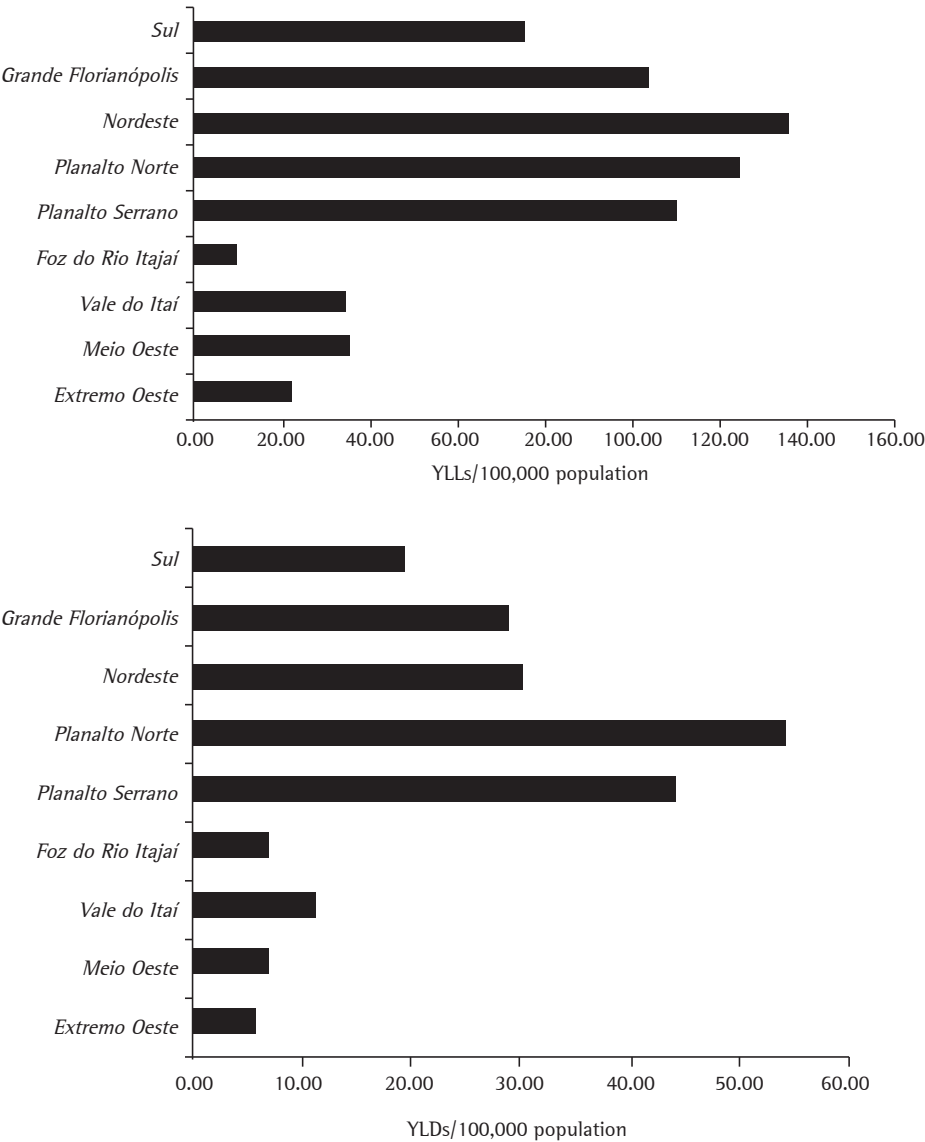


Figure 1 - Years of life lost (YLLs) and years lived with disability (YLDs) per 100,000 population according to the health macroregions in the state of Santa Catarina, Brazil, 2009.

number of cases has been falling since 2006, as has its incidence since 2002. Mortality fell by 8.6% *per annum* between 1990 and 2010.⁽¹⁴⁾ This trend is also observed in various studies in Brazil.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

One aspect that might have positively influenced the mortality and incidence rates since 1999 was the implementation of the directly observed treatment, short-course (DOTS) in Brazil, which resulted in a 32% drop in mortality by 2007.^(2,3) This strategy increases cure rates by 1% a year and drastically reduces noncompliance with the treatment, which is directly related to poor

disease outcomes.⁽¹⁸⁾ However, since the present study had an ecological design, the proportion of individuals in which the DOTS strategy was applied was unavailable. Nevertheless, with the implementation of this strategy as a government policy, being an integral part of the Brazilian National Tuberculosis Control Program, it could be inferred that the great majority of individuals have been offered DOTS. The decrease in morbidity and mortality could also be attributed to the free and universal access to treatment, as well as to improvements in primary health care.^(3,14)

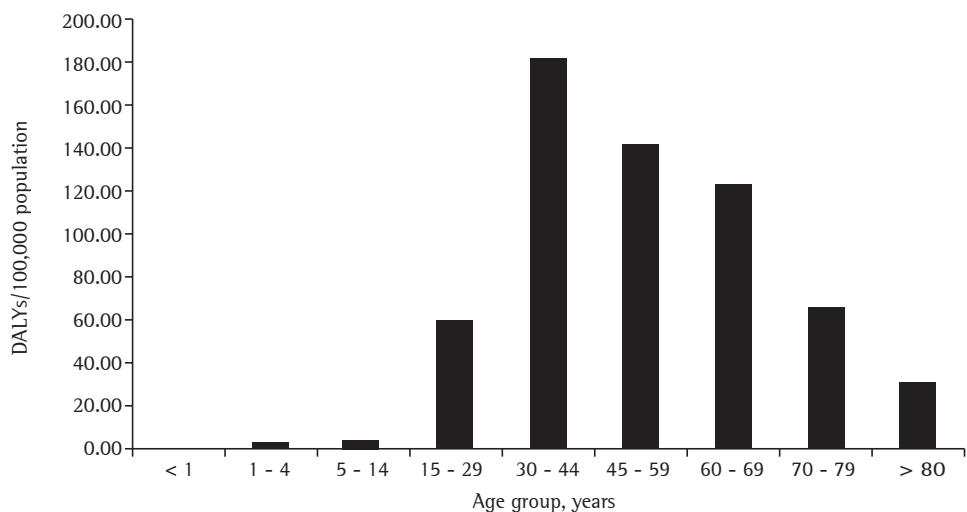


Figure 2 – Disability-adjusted life years (DALYs)/100,000 population rates according to age groups in the state of Santa Catarina, Brazil, 2009.

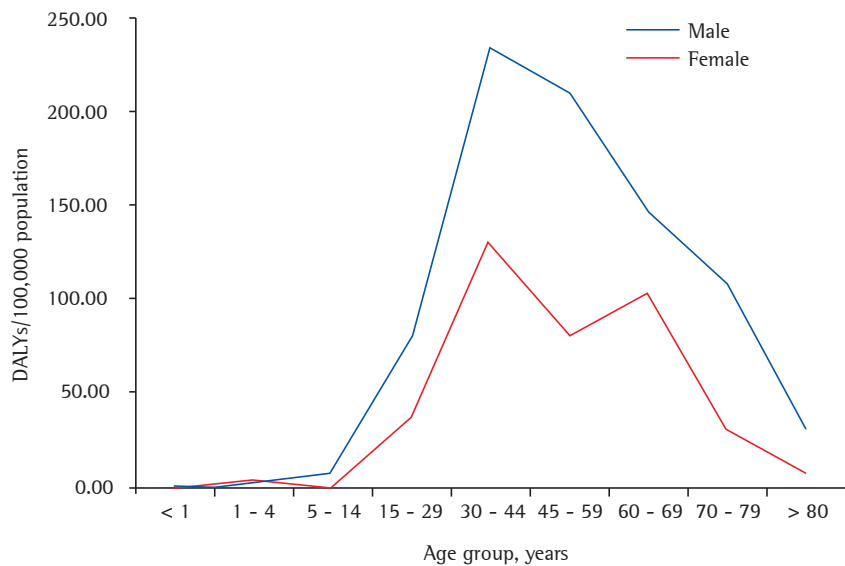


Figure 3 – Disability-adjusted life years (DALYs)/100,000 population rates according to sex and age groups in the state of Santa Catarina, Brazil, 2009.

As previously mentioned, the epidemiology of tuberculosis has been tirelessly investigated, using different methodologies, in order to provide a clearer understanding of its behavior in the country. The present study, however, sheds new light on the matter, since no previous studies have reported both morbidity and mortality by tuberculosis in the same index.

The 2002 Disease Burden Project in Brazil⁽⁸⁾ revealed that tuberculosis ranked 19th among the major causes of premature deaths, which translated into 1.1% of the total number of deaths in the

country. However, that study did not present YLL, YLD and DALY values specifically related to tuberculosis, which prevents any comparisons with the current study.

As expected, the burden of disease due to tuberculosis in Santa Catarina was higher in males. Classic epidemiological indices had already suggested that reality.^(2,19-21) In the present study, the burden rate was estimated to be twice as high among males. A similar scenario was observed in a study carried out in Serbia.⁽⁹⁾ According to the authors, those rates for men and women were,

Table 1 – Disability-adjusted life years/100,000 population rates by health macroregions in the state of Santa Catarina, Brazil, 2009.

Macroregion	DALYs/100,000 population	YLLs, %	YLDs, %	MS ratio	MF ratio	Most affected age brackets			
						Males		Females	
						1st	2nd	1st	2nd
<i>Extremo Oeste</i>	28.58	78.61	21.39	0.31	0.77	70-79	30-44	30-44	15-29
<i>Meio Oeste</i>	42.18	84.96	15.04	0.46	2.51	45-59	30-44	70-79	30-44
<i>Vale do Itajaí</i>	45.99	75.92	24.08	0.50	4.63	30-44	70-79	45-59	15-29
<i>Foz do Rio Itajaí</i>	16.65	60.78	39.22	0.18	7.58	30-44	15-29	60-69	45-59
<i>Planalto Serrano</i>	126.30	87.52	12.48	1.37	1.94	60-69	15-29	60-69	30-44
<i>Planalto Norte</i>	179.56	69.70	30.30	1.95	1.09	45-59	15-29	30-44	15-29
<i>Nordeste</i>	167.07	81.58	18.42	1.81	2.02	45-59	60-69	60-69	30-44
<i>Grande Florianópolis</i>	133.14	78.13	21.87	1.44	2.20	30-44	45-59	60-69	45-59
<i>Sul</i>	94.94	79.59	20.41	1.03	2.41	30-44	60-69	45-59	30-44
Santa Catarina state	92.25	78.78	21.22	-	2.02	30-44	45-59	30-44	60-69

DALYs: disability-adjusted life years; YLLs: years of life lost; YLDs: years lived with disability; MS: macroregion to state; and MF: male to female.

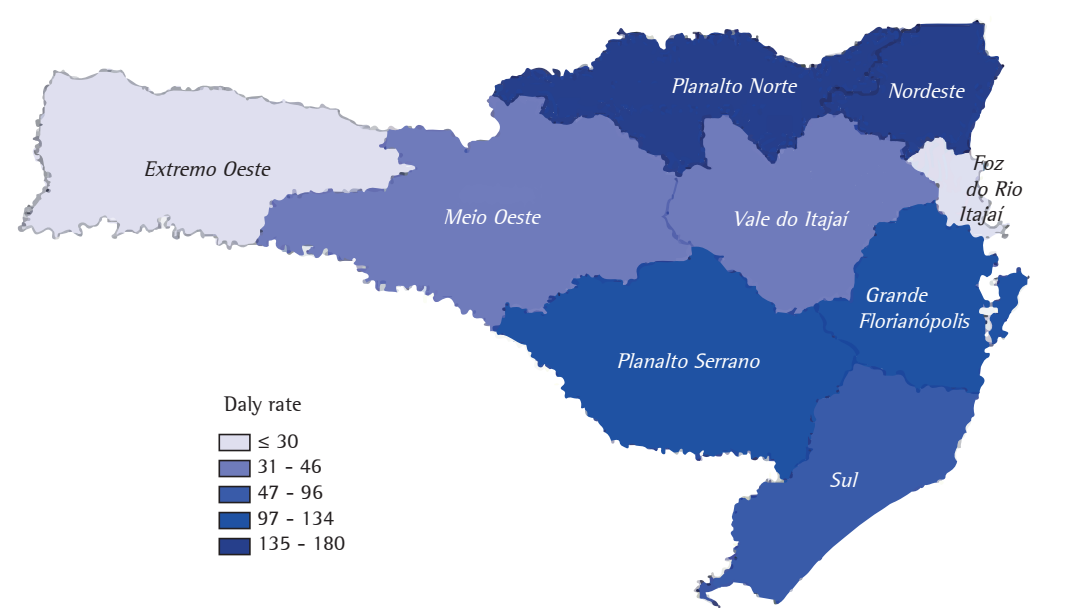


Figure 4 – Disability-adjusted life years (DALYs)/100,000 population rates according to the health macroregions in the state of Santa Catarina, Brazil, 2009.

respectively, 36.7 DALYs/100,000 population and 21.4 DALYs/100,000 population.

The YLL rate was found to be considerably high due to the fact that mortality by tuberculosis is associated with HIV infection, which is highly prevalent in the state of Santa Catarina. Even with antiretroviral therapy, individuals living with HIV have a high incidence of tuberculosis,

showing low AFB counts in sputum and a high incidence of multidrug-resistant tuberculosis.^[2]

The 30-44 year age bracket was the age group most affected for both sexes, whereas the 45-59 and the 60-69 year age brackets were more prevalent for males and females, respectively. Similar age brackets have also been reported in other studies. In developing countries, 80% of

the infected individuals are between 15 and 59 years of age—mostly men in the economically active age group—causing a negative impact on economic growth and, consequently, on social development, generating more poverty and social exclusion.^[22]

The distribution of the burden of disease has unearthed heterogeneous realities throughout the health macroregions of the state. *Planalto Norte, Nordeste, Grande Florianópolis, and Planalto Serrano* showed rates higher than 100 DALYs/100,000 population, whereas *Extremo Oeste* and *Foz do Rio Itajaí* had rates lower than 30 DALYs/100,000 population. The heterogeneous distribution could be explained by the analysis of various aspects, including the quality of the health care facilities in each macroregion. The gap between the demand for medical services and the diagnosis, with the consequent notification of tuberculosis cases, might have contributed to the increased morbidity and mortality rates.

One should take into consideration the likely underreporting of tuberculosis cases when measuring the burden of disease. Another possible limitation of the present study was the use of parameters defined by the WHO that reflected the tuberculosis trends in Latin America in the 2000s. Such parameters might have had a limiting impact on the estimation of the current burden, despite being the best available parameters to date, permitting comparisons between both national and international studies.

In conclusion, despite the need for a degree of caution when interpreting the present results, the use of DALYs is recommended as a helpful tool to assess priorities in terms of specific profiles regarding tuberculosis in the state of Santa Catarina. Further studies regarding the burden of disease due to tuberculosis are necessary in order to generate parameters for comparisons in the state and in Brazil as a whole, as well as to identify impact trends.

References

1. Barreira D, Grangeiro A. Evaluation of tuberculosis control strategies in Brazil. Foreword [Article in Portuguese]. Rev Saude Publica. 2007;41 Suppl 1:4-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102007000800002> PMID:18038085
2. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. J Bras Pneumol. 2009;35(10):1018-48. PMID:19918635
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Control WHO Report 2010. Geneva: World Health Organization; 2010.
5. Guimarães RM, Lobo Ade P, Siqueira EA, Borges TF, Melo SC. Tuberculosis, HIV, and poverty: temporal trends in Brazil, the Americas, and worldwide. J Bras Pneumol. 2012;38(4):511-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000400014> PMID:22964936
6. Bierrenbach AL, Stevens AP, Gomes AB, Noronha EF, Glatt R, Carvalho CN, et al. Impact on tuberculosis incidence rates of removal of repeat notification records [Article in Portuguese]. Rev Saude Publica. 2007;41 Suppl 1:67-76. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102007000800010> PMID:18038093
7. Murray CJ, Lopez AD. Estimating causes of death: new methods and global and regional applications for 1990. In: Murray CJ, Lopez AD, editors. The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard School of Public Health; 1996. p. 117-200.
8. Escola Nacional de Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz. Projeto Carga de Doença: relatório final do projeto estimativa da carga de doença do Brasil - 1998. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2002.
9. Gledovic Z, Vlainiac H, Pekmezovic T, Grujicic-Sipetic S, Grgurevic A, Pesut D. Burden of tuberculosis in Serbia. Am J Infect Control. 2006;34(10):676-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2006.03.013> PMID:17161745
10. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2197-223. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4)
11. Carvalho CN, Dourado I, Bierrenbach AL. Underreporting of the tuberculosis and AIDS comorbidity: an application of the linkage method. Rev Saude Publica. 2011;45(3):548-55. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102011005000021> PMID:21503555
12. Galesi VM. Mortalidade por Tuberculose no Município de São Paulo: análise de uma década, 1986 a 1995 [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1999.
13. World Health Organization. Global Burden of Disease 2004 update: disability weights for diseases and conditions. Geneva: WHO; 2004.
14. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: WHO report 2011. Geneva: WHO; 2011.
15. Bierrenbach AL, Duarte EC, Gomes AB, Souza Mde F. Mortality trends due to tuberculosis in Brazil, 1980-2004 [Article in Portuguese]. Rev Saude Publica. 2007;41 Suppl 1:15-23. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102007000800004> PMID:18038087
16. Hino P, da Costa-Júnior ML, Sasaki CM, Oliveira MF, Villa TC, dos Santos CB. Time series of tuberculosis mortality in Brazil (1980-2001). Rev Lat Am Enfermagem. 2007;15(5):936-41. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692007000500009> PMID:18157445
17. Traebert J, Ferrer GC, Nazário NO, Schneider IJ, Silva RM. Temporal trends in tuberculosis-related morbidity and mortality in the state of Santa Catarina, Brazil, between 2002 and 2009. J Bras Pneumol. 2012;38(6):771-5.

- <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000600014> PMID:23288124
18. Domingos MP, Caiaffa WT, Colosimo EA. Mortality, TB/HIV co-infection, and treatment dropout: predictors of tuberculosis prognosis in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2008;24(4):887-96. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2008000400020> PMID:18392367
 19. Cortezi MD, Silva MV. Abandono do tratamento da tuberculose em pacientes co-infectados com HIV em Itajaí, Santa Catarina, 1999 – 2004 *Bol Pneumol Sanit*. 2006;14(3):145-52.
 20. Silveira MP, de Adorno RF, Fontana T. Profile of patients with tuberculosis: evaluation of the Brazilian national tuberculosis control program in Bagé, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(2):199-205. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000200015> PMID:17724540
 21. Coelho AG, Zamarioli LA, Perandones CA, Cuntiere I, Waldman EA. Characteristics of pulmonary tuberculosis in a hyperendemic area: the city of Santos, Brasil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):998-1007. PMID:19918633
 22. Chirinos NEC, Meirelles BHS. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose: Uma revisão integrativa. *Texto Contexto- Enferm*. 2011;20(3):599-406.

About the authors

Glênio César Nunes Ferrer

Master's Student. Graduate Program in Health Sciences, University of Southern Santa Catarina, Tubarão, Brazil.

Rosemeri Maurici da Silva

Professor. Graduate Program in Health Sciences, University of Southern Santa Catarina, Tubarão, Brazil.

Kelian Tenfen Ferrer

Nurse, Santa Rosa de Lima City Hall, Santa Rosa de Lima, Brazil.

Jefferson Traebert

Professor. Graduate Program in Health Sciences, University of Southern Santa Catarina, Tubarão, Brazil.

Empyema and bacteremic pneumococcal pneumonia in children under five years of age^{*,**}

Empiema e pneumonia pneumocócica bacterêmica em menores de cinco anos de idade

Maria Regina Alves Cardoso, Cristiana Maria Costa Nascimento-Carvalho, Fernando Ferrero, Eitan Naaman Berezin, Raul Ruvinsky, Clemax Couto Sant'Anna, Maria Cristina de Cunto Brandileone, Maria de Fátima Bazhuni Pombo March, Ruben Maggi, Jesus Feris-Iglesias, Yehuda Benguigui, Paulo Augusto Moreira Camargos; the CARIBE group

Abstract

We compared bacteremic pneumococcal pneumonia (BPP) and pneumococcal empyema (PE), in terms of clinical, radiological, and laboratory findings, in under-fives. A cross-sectional nested cohort study, involving under-fives (102 with PE and 128 with BPP), was conducted at 12 centers in Argentina, Brazil, and the Dominican Republic. Among those with PE, mean age was higher; disease duration was longer; and tachypnea, dyspnea, and high leukocyte counts were more common. Among those with BPP, fever and lethargy were more common. It seems that children with PE can be distinguished from those with BPP on the basis of clinical and laboratory findings. Because both conditions are associated with high rates of morbidity and mortality, prompt diagnosis is crucial.

Keywords: Empyema, pleural; Pneumonia, pneumococcal; Pneumococcal infections.

Resumo

Comparamos crianças menores de cinco anos com pneumonia pneumocócica bacterêmica (PPB) àquelas com empiema pneumocócico (EP) quanto aos achados clínicos, radiológicos e laboratoriais. Um estudo de coorte aninhado transversal, com 102 crianças com EP e 128 com PPB, foi realizado em 12 centros na Argentina, no Brasil e na República Dominicana. Nas crianças com EP, a média de idade e a duração da doença foram maiores. Taquipnéia, dispnéia e contagem de leucócitos alta foram mais comuns nas crianças com EP; febre e letargia foram mais comuns naquelas com PPB. Parece possível distinguir crianças com EP de crianças com PPB a partir de achados clínicos e laboratoriais. Como essas duas doenças estão associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade, o diagnóstico rápido é crucial.

Descritores: Empiema pleural; Pneumonia pneumocócica; Infecções pneumocócicas.

Streptococcus pneumoniae is widely recognized as the leading cause of community-acquired pneumonia (CAP)-related mortality during hospitalization, as well as being the most common cause of empyema in children. The incidence of

complicated pneumococcal CAP (CP-CAP) has been reported to be increasing worldwide.⁽¹⁾ In Scottish children in the 1-4 year age bracket, there was a tenfold increase in empyema admissions in the period between the 1980s and the year

*Study carried out at the University of São Paulo School of Public Health, São Paulo, Brazil; the Federal University of Bahia School of Medicine, Salvador, Brazil; the Pedro de Elizalde Children's Hospital, Buenos Aires, Argentina; the Santa Casa School of Medical Sciences in São Paulo, São Paulo, Brazil; the Durand Municipal Hospital, Buenos Aires, Argentina; the Martagão Gesteira Institute of Pediatrics and Child Care, Rio de Janeiro, Brazil; the Center for Meningitis, Pneumonia, and Pneumococcal Infections, Department of Bacteriology, Adolfo Lutz Institute, São Paulo, Brazil; the Pernambuco Mother and Child Institute, Recife, Brazil; the Dr. Robert Reid Cabral Children's Hospital, Santo Domingo, Dominican Republic; the Department of Child and Adolescent Health and Development, Pan American Health Organization, Washington, DC, USA; and the Department of Pediatric Pulmonology, Federal University of Minas Gerais *Hospital das Clínicas*, Belo Horizonte, Brazil.

Correspondence to: Paulo Camargos, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Alfredo Balena, 190, Sala 267, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brazil.

Tel. 55 31 3409-9772. Fax: 55 31 3409-9664. E-mail: paulo.camargos@pq.cnpq.br or pcamargos@medicina.ufmg.br

Financial support: This study received financial support from the Canadian International Development Agency (CIDA); the Pan American Health Organization; the World Health Organization Department of Child and Adolescent Health and Development; and the Boston University Applied Research on Child Health (ARCH) Project (United States Agency for International Development cooperative agreement no. HRN-A-00-960010-00).

Submitted: 16 July 2013. Accepted, after review: 28 October 2013.

**A versão completa em português deste artigo está disponível em www.jornaldepneumologia.com.br

2005.⁽²⁾ This increase might be related to host susceptibility, individual characteristics, and pathogen virulence.

Few studies have investigated the characteristics of CP-CAP, especially those of CP-CAP associated with pleural empyema or bacteremia—although few cases of pneumococcal pneumonia are bacteremic—in children under 5 years of age, who are at the highest risk of death from CAP. Bacteremic pneumococcal pneumonia (BPP) is considered an advanced stage of severe pneumococcal pneumonia, in which early recognition and appropriate management can have a favorable impact on the outcome.⁽³⁾ Given that pleural empyema and BPP are potentially severe, it is important to recognize their clinical peculiarities in order to provide early and appropriate management.

In a recent study of hospitalized CAP patients, the prevalence rates of pleural effusion and empyema were reported to be 27% and 17%, respectively.⁽³⁾ In another study, empyema was found in 83 (11%) of 767 children hospitalized with CAP; in comparison with the children with CAP without empyema, those with empyema were older, had longer symptomatic periods, and were more likely to receive nonsteroidal anti-inflammatory drugs.⁽⁴⁾ The objective of the present study was to compare children under 5 years of age with BPP and those with pneumococcal empyema (PE) in terms of their clinical, radiological, and laboratory features.

A cross-sectional nested cohort study was conducted at 12 centers in Argentina, Brazil, and the Dominican Republic and included 2,536 children 3–59 months of age hospitalized with severe CAP, the results having been published elsewhere.⁽⁵⁾ On admission, blood cultures and, when appropriate, pleural fluid cultures were performed. *S. pneumoniae* was isolated from 283 children by standard procedures used in local referral laboratories. Most (90%) of the children lived in urban settings, and none had received the conjugate pneumococcal vaccine or steroidal/nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Cases of BPP were defined as those in which *S. pneumoniae* was isolated from blood culture. Cases of PE were defined as those in which *S. pneumoniae* was isolated from pleural fluid culture.

The exclusion criteria were as follows: showing signs of very severe pneumonia (including

severe malnutrition, stridor in a calm child, unconsciousness, convulsions, nasal flaring, and central cyanosis); and presenting with concurrent infections. Patients with concomitant PE and BPP ($n = 3$) and those with pleural effusion of unknown cause ($n = 50$) were also excluded.

A favorable response to the initial treatment (i.e., conventional doses of intravenous ampicillin or penicillin G for BPP and PE patients alike) was defined as unequivocal clinical improvement within the first 48 h after hospital admission; conversely, treatment failure was defined as no improvement (persistent fever—body temperature being measured at least every 6 h—tachypnea, difficulty breathing, or hypoxemia) after at least 48 h of antibiotic therapy or deterioration during antimicrobial therapy.⁽⁵⁾ Demographic, clinical, radiological, and laboratory data were obtained on admission. In addition, the length of hospital stay and the treatment outcome were recorded. Descriptive statistics were calculated, and two multiple logistic regression models were used, both of which were controlled for age. One of the models included variables obtained on admission and the other included variables obtained during hospitalization.

The present study included 230 children under 5 years of age (102 children with PE and 128 children with BPP). There was no significant difference between the two groups in terms of antibiotic use prior to hospital admission ($p = 0.23$). Table 1 displays the frequency distribution and the comparison (multivariate analysis) of the two groups of children on admission and during hospitalization.

In brief, our logistic regression analysis showed that, on hospital admission, children with PE were older and presented with a longer symptomatic period before hospitalization. In addition, tachypnea, difficulty breathing, and a leukocyte count $> 15,000$ cells/mm³ were more common in those children. Persistent fever was one of the most common findings during the first days of hospitalization, requiring further investigation (chest X-ray, chest ultrasound, or both). Fever (axillary temperature $> 37.5^{\circ}\text{C}$) and lethargy at diagnosis/baseline tended to be more common in the children with BPP. The hospital stay tended to be longer for the children with PE ($p < 0.001$; data not shown).

In the children with PE, the most common serotypes were 14, 1, 6B, 3, 9V, 19A, and 5,

Table 1 – Comparison (multivariate analysis) of children with pneumococcal empyema and those with bacteremic pneumococcal pneumonia on admission and during hospitalization.

Characteristic	PE (n = 102)	BPP (n = 128)	Adjusted OR (95% CI)	p
On admission				
Age (months) ^a	19 (12-33)	13 (9-22)	1.03 (1.00-1.05)	0.01
Duration of disease ^b				
≤ 3 days	17.7	34.4	1	0.013
4-6 days	39.2	35.1	2.84 (1.23-6.58)	
≥ 7 days	43.1	30.5	3.12 (1.35-7.20)	
Tachypnea ^{b,c}	91.2	75.6	4.16 (1.54-11.22)	0.005
Difficulty breathing ^b	87.9	70.9	3.61 (1.51-8.63)	0.004
Body temperature > 37.5°C on admission ^b	42.4	68.2	0.32 (0.17-0.63)	0.001
Lethargy ^b	53.5	67.7	0.35 (0.17-0.71)	0.004
Leukocyte count > 15,000 cells/mm ^{3b}	48.5	29.8	2.13 (1.10-4.13)	0.02
During hospitalization				
Difficulty breathing on the 3rd day ^b	57.6	27.0	2.9 (1.52-5.56)	0.001
Body temperature (°C) on the 3rd day ^a	37.6 (37.0-38.8)	37.0 (36.6-38.0)	1.65 (1.05-2.59)	0.028
Treatment failure ^b	17.6	12.5	0.39 (0.14-1.07)	0.06
Length of hospitalization ^a	11 (7-15)	7 (5-10.5)	1.09 (1.02-1.17)	0.004

PE: pneumococcal empyema; and BPP: bacteremic pneumococcal pneumonia. ^aValues expressed as median (interquartile range). ^bValues expressed as %. ^cRR > 50 breaths/min in the children 3-11 months of age and > 40 breaths/min in those ≥ 12 months of age.

accounting for 92.4% of all serotypes in those children. In the children with BPP, the most common serotypes were 14, 6B, 5, 1, 6A, 9V, and 19F, accounting for 84.9% of all serotypes in those children. In other words, serotypes 1, 5, 6B, and 14 were found in both PE and BPP, whereas serotypes 6A, 9V, 19A, and 19F were found in either PE or BPP. It is of note that serotypes 6A and 19A are not included in the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine currently used in Brazil.

To the best of our knowledge, the present study is the first to have focused specifically on BPP and PE in children under 5 years of age. Therefore, the results presented herein cannot be compared with those of other studies. In fact, our analyses showed that demographic characteristics, clinical features, and hematologic findings (i.e., leukocyte counts) are likely to be quite different between children with BPP and those with PE.

Although our objectives and methods were different from those of François et al.,⁽⁴⁾ some of the results were similar between the two studies. François et al. studied 767 children with CAP and found that 83 (11%) had empyema.⁽⁴⁾ The children with CAP and empyema were older and had a longer symptomatic period in comparison with

those with CAP without empyema.⁽⁴⁾ Interestingly, the length of hospital stay found in the present study was quite similar to that reported in a study involving 33 Brazilian children with empyema (i.e., 12 days).⁽⁶⁾ In addition, serotype 1 was one of four serotypes found in both PE and BPP (i.e., 14, 1, 6B, and 5), a finding that is consistent with those of the study by François et al.,⁽⁴⁾ which was conducted in a developed country.

In conclusion, our study investigated CAP patients under 5 years of age and showed clinical and laboratory findings at admission and during the first three days of hospitalization. Our findings can help clinicians and pediatricians to distinguish children with PE from those with BPP. Because these two critical conditions are associated with high rates of morbidity and mortality, prompt clinical, laboratory, and radiological diagnosis is crucial for appropriate management.

References

- Grijalva CG, Nuorti JP, Zhu Y, Griffin MR Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States. *Clin Infect Dis*. 2010;50(6):805-13. <http://dx.doi.org/10.1086/650573> PMID:20166818
- Roxburgh CS, Youngson GG, Townend JA, Turner SW. Trends in pneumonia and empyema in Scottish children

- in the past 25 years. Arch Dis Child. 2008;93(4):316-8. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2007.126540> PMID:18006562
3. Calado C, Nunes P, Pereira L, Nunes T, Barreto C, Bandeira T. Are there any differences in the community acquired pneumonias admitted to hospital over the past decade? Rev Port Pneumol. 2010;16(2):287-305. PMID:20437005
 4. François P, Desrumaux A, Cans C, Pin I, Pavese P, Labarère J Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. Acta Paediatr. 2010;99(6):861-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01734.x> PMID:20178517
 5. Cardoso MR, Nascimento-Carvalho CM, Ferrero F, Berezin EN, Ruvinsky R, Camargos PA, et al. Penicillin-resistant pneumococcus and risk of treatment failure in pneumonia. Arch Dis Child. 2008;93(3):221-5. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.111625> PMID:17848490
 6. Amorim PG, Morcillo AM, Tresoldi AT, Fraga Ade M, Pereira RM, Baracat EC. Factors associated with complications of community-acquired pneumonia in preschool children. J Bras Pneumol. 2012;38(5):614-21. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000500011> PMID:23147054

About the authors

Maria Regina Alves Cardoso

Associate Professor. Department of Epidemiology, University of São Paulo School of Public Health, São Paulo, Brazil.

Cristiana Maria Costa Nascimento-Carvalho

Associate Professor II. Federal University of São Paulo Paulista School of Medicine, São Paulo, Brazil.

Fernando Ferrero

Researcher. Pedro de Elizalde Children's Hospital, Buenos Aires, Argentina.

Eitan Naaman Berezin

Associate Professor. Department of Pediatrics, Santa Casa School of Medical Sciences in São Paulo, São Paulo, Brazil.

Raul Ruvinsky

Head. Department of Maternal and Child Health, Durand Municipal Hospital, Buenos Aires, Argentina.

Clemax Couto Sant'Anna

Associate Professor. Department of Pediatrics, Federal University of Rio de Janeiro School of Medicine, Rio de Janeiro, Brazil.

Maria Cristina de Cunto Brandileone

Center Director. Adolfo Lutz Institute, São Paulo, Brazil.

Maria de Fátima Bazhuni Pombo March

Associate Professor. Fluminense Federal University, Niterói, Brazil.

Ruben Maggi

Coordinator. Pediatric Clinic, Professor Fernando Figueira Institute of Integrative Medicine, Recife, Brazil.

Jesus Feris-Iglesias

Head. Department of Infectious Diseases, Dr. Robert Reid Cabral Children's Hospital, Santo Domingo, Dominican Republic.

Yehuda Benguigui

Senior Neonatal and Child Health Advisor. Pan American Health Organization, World Health Organization, Washington, DC, USA.

Paulo Augusto Moreira Camargos

Full Professor of Pediatrics. Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

the CARIBE group

The CARIBE group (in alphabetical order): Argentina: Carlos Fernandez Pascua, Carmen Martiarena, Julio Pace, Mabel Regueira, Maria José Rial, Maria Rosa Agosti, Norma Gonzalez, Fernando Torres, Paulina Tagliaferri, Raquel Cosiglio, Sandra Grenon, Silvia Gonzalez Ayala; Brazil: Antônio Cardoso, Claudia Marques, Eduardo Just, Fernando Oliveira, Geraldo Leocádio Filho, Karla Danielle Bomfim, Leda Freitas-Souza, Marcelo Otsuka, Marinalva da Costa Coelho, Mônica Tessinari Tura, Silvana Tadeu Casagrande; Dominican Republic: Hilma Coradín, Jacqueline Sánchez.

Avaliação de riscos de readmissão em UTI através do escore *Stability and Workload Index for Transfer**

Assessment of ICU readmission risk with the Stability
and Workload Index for Transfer score

Daiane Ferreira Oakes, Ingrid Nemitz Krás Borges,
Luiz Alberto Forgiarini Junior, Marcelo de Mello Rieder

Resumo

A alta da UTI é indicada com base em evidências clínicas e resultados de estratégias que objetivam melhorar o atendimento. No entanto, os pacientes podem ser submetidos a alta precoce. Objetivamos identificar fatores de risco para a readmissão não planejada na UTI, através de um escore de avaliação dos riscos denominado *Stability and Workload Index for Transfer* (SWIFT). Foram avaliados 100 pacientes com alta de uma UTI e verificamos que o escore SWIFT pode ser uma possível ferramenta para uma melhor avaliação do paciente e adequação da alta da UTI, evitando sua readmissão.

Descritores: Unidades de terapia intensiva; Fatores de risco; Readmissão do paciente.

Abstract

Patient discharge from the ICU is indicated on the basis of clinical evidence and the result of strategies aimed at improving health care. Nevertheless, some patients might be discharged too early. We attempted to identify risk factors for unplanned ICU readmission, using a score for risk assessment, designated the Stability and Workload Index for Transfer (SWIFT) score. We evaluated 100 patients discharged from an ICU and found that the SWIFT score can be used as a tool for improving the assessment of ICU patients and the appropriateness of ICU discharge, thus preventing readmission.

Keywords: Intensive care units; Risk factors; Patient readmission.

Introdução

A alta da UTI é baseada em evidências clínicas, geralmente individuais e subjetivas, que determinam o melhor momento para a saída da UTI. Esse processo envolve uma avaliação criteriosa da gravidade da doença, assim como das condições clínicas do paciente. Dessa forma, a avaliação de uma ferramenta que possa avaliar o risco de readmissão faz-se necessária.^(1,2)

Muitos pacientes críticos apresentam deterioração da condição clínica ou vão a óbito em um curto período após a alta da UTI.⁽³⁾ Estudos demonstram que a decisão para alta da UTI depende também de fatores organizacionais, tais como jornada de trabalho e número de leitos disponíveis na unidade.^(4,5) Além disso, a alta prematura é responsável por 22-44% das

readmissões, e esses pacientes apresentam maior mortalidade.⁽⁶⁾

O presente estudo objetivou identificar os fatores de risco para a readmissão não planejada na UTI através de uma escala de avaliação dos riscos, o escore *Stability and Workload Index for Transfer* (SWIFT).

O presente estudo de coorte prospectivo foi realizado na UTI Central do Hospital Santa Clara, Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, na cidade de Porto Alegre (RS). No período entre setembro de 2008 e janeiro de 2009 foram avaliados 156 pacientes que receberam alta da UTI, preencheram os critérios de inclusão e aceitaram participar da pesquisa.

*Trabalho realizado no Centro Universitário Metodista, Instituto Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Marcelo de Mello Rieder. Centro Universitário Metodista – IPA, Curso de Fisioterapia, Rua Cel. Joaquim Pedro Salgado, 80, Rio Branco, CEP 90420-060, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 51 3331-7639. E-mail: mdrieder@brturbo.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 4/8/2013. Aprovado, após revisão, em 28/10/2013.

Foram incluídos pacientes adultos, com idade acima de 18 anos, internados na UTI por mais de 24 h e que foram acompanhados durante o período de internação na UTI, no momento da alta e na readmissão à UTI, quando essa ocorreu. Foram analisadas as características clínicas, diagnóstico clínico, tempo de internação na UTI e tempo até a readmissão. Foram aplicados a escala de gravidade da doença *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) e o escore SWIFT. As variáveis PaO_2 , PaCO_2 , FiO_2 e relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, pertencentes ao SWIFT, foram coletadas a partir da última gasometria arterial do paciente. Foram excluídos os pacientes que faleceram na primeira internação na UTI ou que foram transferidos do hospital no qual o estudo foi realizado.

O SWIFT é um escore de avaliação de riscos que mede a aptidão de condições adequadas para a alta da UTI, com pontuação de 0 a 64, sendo que quanto maior for a pontuação, maior é o risco de readmissão do paciente internado na UTI. Esse escore é de fácil e prática aplicação.⁽⁷⁾ Os pacientes readmitidos na UTI foram separados daqueles não readmitidos, constituindo assim dois grupos: grupo readmitido (GR) e grupo não readmitido (GNR).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e do Centro Universitário Metodista do Instituto Porto Alegre. Todos os pacientes ou seus responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

As variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio-padrão e as qualitativas através de frequências absolutas e relativas. Para a comparação das variáveis entre os dois grupos foi utilizado o teste U de Mann-Whitney, e o nível de significância adotado em todas as análises foi de 5%. Para prever o risco de readmissão, calculamos a área sob a curva ROC do escore SWIFT. Utilizou-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Durante o período pré-estabelecido para a coleta de dados, 156 pacientes foram incluídos na amostra inicial. Entretanto, foram excluídos 56 pacientes que faleceram durante a primeira internação na UTI. A amostra final do estudo foi composta por 100 indivíduos internados com mais de 24 h e posteriormente com prescrição de

alta, sendo que 9 pacientes foram readmitidos. As características gerais da amostra estão representadas na Tabela 1.

Quando comparamos ambos os grupos, observamos um aumento significativo no escore SWIFT no GR quando comparado ao GNR ($p = 0,001$). Quando calculamos a área sob a curva ROC do escore SWIFT com o objetivo de predizermos readmissão, observamos uma área de 0,76 (IC95%: 0,619-0,918). Ao compararmos os resultados da Escala de Coma de Glasgow entre GNR e GR, também observamos uma diferença significativa entre os grupos ($p = 0,001$; Tabela 2).

Nove pacientes (9%) foram readmitidos à UTI. O tempo médio para readmissão foi de $5,3 \pm 5,5$ dias. Dos pacientes readmitidos, 5 (55,6%) o foram em menos de 48 h. Cinco pacientes faleceram após a readmissão na UTI, 2 (22,2%) foram transferidos para outros hospitais, e somente 2 (22,2%) receberam alta.

O tempo de internação hospitalar no GR (17 ± 24 dias) foi significativamente maior do que no GNR (13 ± 21 dias; $p = 0,007$).

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes incluídos no estudo.^a

Características	GNR	GR
Idade, anos ^b	59,36 $\pm$ 16,88	78,8 $\pm$ 9,79
Sexo		
Masculino	48 (52,7)	3 (33,3)
Feminino	43 (47,3)	6 (66,7)
Tipo de plano de saúde		
Público	58 (64,4)	4 (44,4)
Privado	33 (35,6)	5 (55,6)
Etnia		
Branco	77 (84,6)	9 (100)
Negro	12 (13,2)	-
Pardo	2 (2,2)	-
Atendimento fisioterapêutico		
Sim	65 (71,4)	9 (100)
Não	26 (28,6)	-
APACHE II ^b	20,91 $\pm$ 6,81	20,77 $\pm$ 5,95
Motivo de readmissão		
Insuficiência respiratória aguda	-	4 (44,4)
Parada cardiorrespiratória	-	3 (33,3)
Sepse	-	2 (22,2)
Tempo de internação em UTI, dias ^b	11 $\pm$ 21	7 $\pm$ 25

GNR: grupo não readmitido; GR: grupo readmitido; e APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*.

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média $\pm$ dp.

Tabela 2 – Comparação das variáveis em estudo nos grupos estudados.^a

Variáveis	GNR	GR
Procedência		
Internação	35 (38,5)	4 (44,4)
Emergência	23 (25,3)	1 (11,1)
Bloco cirúrgico	21 (23,1)	2 (22,2)
Outro hospital	12 (13,2)	2 (22,2)
Motivo da internação		
Insuficiência respiratória aguda	22 (24,4)	3 (33,3)
Pós-operatório imediato	21 (23,3)	2 (22,2)
Sepse	12 (13,3)	-
Acidente Vascular Encefálico	8 (8,9)	-
Insuficiência cardíaca congestiva descompensada	5 (5,6)	1 (11,1)
Choque hipovolêmico	5 (5,6)	1 (11,1)
Insuficiência Renal	4 (4,4)	1 (11,1)
Broncopneumonia	3 (3,3)	-
Outros	10 (11,1)	1 (11,1)
Escala de Coma de Glasgow ^b	13,60 ± 1,03	11,66 ± 1,32*
FiO ₂ ^b	0,48 ± 0,29	0,23 ± 0,35
PaO ₂ , mmHg ^b	112,42 ± 41,43	86,28 ± 35,24
PaO ₂ /FiO ₂ ^b	489,44 ± 188,44	373,28 ± 118,72
PaCO ₂ , mmHg ^b	37,77 ± 10,16	36,82 ± 2,77
Escore SWIFT ^b	13,81 ± 7,85	23,50 ± 8,75*

SWIFT: *Stability and Workload Index for Transfer*. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± dp. *p = 0,001.

O principal achado do presente estudo foi que os pacientes readmitidos apresentavam valores maiores no escore SWIFT, quando comparados aos não readmitidos, e apresentavam maior tempo de internação.

Utilizamos o escore SWIFT, validado por Gajic et al.,⁽⁷⁾ no qual as variáveis PaO₂, FiO₂ e PaCO₂ são parâmetros avaliados; entretanto, quando essas variáveis foram analisadas de forma isolada, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

Diversos estudos demonstraram que a mortalidade e o tempo de internação hospitalar são significativamente maiores em pacientes readmitidos em UTIs.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Em nosso estudo, os pacientes readmitidos também tiveram um tempo de internação maior que os não readmitidos.

Nishi et al. demonstraram, ao avaliar 10.840 pacientes internados em UTI, que 97 foram readmitidos; desses, 5% foram devidos a alta precoce. Em nosso estudo, 5 pacientes foram readmitidos por esse motivo.⁽¹¹⁾

No estudo realizado por Kastrup et al, o qual propôs validar o escore SWIFT em UTIs com população heterogênea, incluindo 7.175 pacientes,

os autores demonstraram que o desempenho do escore SWIFT em prever o risco de readmissão é ruim, apresentando uma área sob a curva ROC de 0,581.⁽¹²⁾ Diferentemente de Kastrup et al., em nosso estudo, observamos uma área sob a curva ROC de 0,76, demonstrando que, para a população do presente estudo, o escore SWIFT apresentou-se como um bom preditor para o risco de readmissão dos pacientes na UTI.

O estudo realizado por Ounes et al. objetivou avaliar os preditores independentes de risco de readmissão em UTI e desenvolver um modelo de análise de mortalidade e readmissão após a alta. Os autores avaliaram 3.462 pacientes e evidenciaram que os fatores de risco independentes para a readmissão em UTI são gravidade da doença e alta à noite, assim como que o índice de readmissão em 7 dias foi de 3%.⁽¹³⁾ No presente estudo, a gravidade medida pelo APACHE II não foi diferente na comparação entre os grupos.

O presente estudo demonstrou que o escore SWIFT pode ser uma possível ferramenta para uma melhor avaliação do paciente e adequação do período de alta da UTI, evitando a sua readmissão.

Referências

1. Skowronski GA. Bed rationing and allocation in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2001;7(6):480-4. <http://dx.doi.org/10.1097/00075198-200112000-00020> PMID:11805556
2. Alban RF, Nisim AA, Ho J, Nishi GK, Shabot MM. Readmission to surgical intensive care increases severity-adjusted patient mortality. *J Trauma*. 2006;60(5):1027-31. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ta.0000218217.42861.b7> PMID:16688065
3. Campbell AJ, Cook JA, Adey G, Cuthbertson BH. Predicting death and readmission after intensive care discharge. *Br J Anaesth*. 2008;100(5):656-62. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aen069> PMID:18385264
4. Metnitz PG, Fieux F, Jordan B, Lang T, Moreno R, Le Gall JR. Critically ill patients readmitted to intensive care units--lessons to learn? *Intensive Care Med*. 2003;29(2):241-8. PMID:12594586
5. Ho KM, Knuiiman M. Bayesian approach to predict hospital mortality of intensive care readmissions during the same hospitalisation. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36(1):38-45. PMID:18326130
6. Snow N, Bergin KT, Horrigan TP. Readmission of patients to the surgical intensive care unit: patient profiles and possibilities for prevention. *Crit Care Med*. 1985;13(11):961-4. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-198511000-00037> PMID:4053645
7. Gajic O, Malinchoc M, Comfere TB, Harris MR, Achouiti A, Yilmaz M, et al. The Stability and Workload Index for Transfer score predicts unplanned intensive care unit patient readmission: initial development and validation. *Crit Care Med*. 2008;36(3):676-82. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0B013E318164E3B0> PMID:18431260
8. Franklin C, Jackson D. Discharge decision-making in a medical ICU: characteristics of unexpected readmissions. *Crit Care Med*. 1983;11(2):61-6. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-198302000-00001>
9. Kirby EG, Durbin CG. Establishment of a respiratory assessment team is associated with decreased mortality in patients re-admitted to the ICU. *Respir Care*. 1996;41:903-7.
10. Durbin CG Jr, Kopel RF. A case-control study of patients readmitted to the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1993;21(10):1547-53. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199310000-00025>
11. Nishi GK, Suh RH, Wilson MT, Cunneen SA, Margulies DR, Shabot MM. Analysis of causes and prevention of early readmission to surgical intensive care. *Am Surg*. 2003;69(10):913-7. PMID:14570374
12. Kastrup M, Powollik R, Balzer F, Röber S, Ahlborn R, von Dossow-Hanfstringl V, et al. Predictive ability of the stability and workload index for transfer score to predict unplanned readmissions after ICU discharge. *Crit Care Med*. 2013;41(7):1608-15. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828a217b> PMID:23660731
13. Ouanes I, Schwebel C, François A, Bruel C, Philippart F, Vesin A, et al. A model to predict short-term death or readmission after intensive care unit discharge. *J Crit Care*. 2012;27(4):422.e1-9. doi: 10.1016/j.jcrc.2011.08.003.

Sobre os autores

Daiane Ferreira Oakes

Fisioterapeuta. Centro Universitário Metodista, Instituto Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Ingrid Nemitz Krás Borges

Fisioterapeuta. Centro Universitário Metodista, Instituto Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Luiz Alberto Forgiarini Junior

Docente. Curso de Fisioterapia, Centro Universitário Metodista, Instituto Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Marcelo de Mello Rieder

Docente. Curso de Fisioterapia, Centro Universitário Metodista, Instituto Porto Alegre; e Fisioterapeuta. Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre (RS) Brasil.

Relato de Caso

Doença pulmonar intersticial aguda induzida por adalimumabe em paciente com artrite reumatoide*

Adalimumab-induced acute interstitial lung disease
in a patient with rheumatoid arthritis

Olivia Meira Dias, Daniel Antunes Silva Pereira, Bruno Guedes Baldi,
André Nathan Costa, Rodrigo Abensur Athanazio, Ronaldo Adib Kairalla,
Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

Resumo

O uso de imunobiológicos no tratamento das doenças autoimunes é cada vez mais frequente na prática médica. Terapias anti-TNF têm sido cada vez mais utilizadas nas doenças autoimunes refratárias, especialmente na artrite reumatoide, com resultados promissores. Entretanto, o uso dessas terapias está relacionado ao aumento do risco do desenvolvimento de outras doenças autoimunes. Adicionalmente, o uso de agentes anti-TNF pode determinar repercussões pulmonares, como a reativação de infecções por micobactérias e fungos e o desenvolvimento de sarcoidose e de outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs). A associação de DPI e uso dos agentes anti-TNF, em especial infliximabe e etanercepte, já foi descrita. O adalimumabe é a mais nova droga dessa classe, e algumas publicações sugerem que seu uso pode determinar a indução ou mesmo a exacerbação de DPIs preexistentes. Neste estudo, relatamos o primeiro caso de DPI aguda secundária à utilização de adalimumabe, em uma paciente portadora de artrite reumatoide sem DPI prévia no Brasil.

Descritores: Doenças pulmonares intersticiais; Artrite reumatoide; Antirreumáticos; Anticorpos monoclonais humanizados/efeitos adversos.

Abstract

The use of immunobiological agents for the treatment of autoimmune diseases is increasing in medical practice. Anti-TNF therapies have been increasingly used in refractory autoimmune diseases, especially rheumatoid arthritis, with promising results. However, the use of such therapies has been associated with an increased risk of developing other autoimmune diseases. In addition, the use of anti-TNF agents can cause pulmonary complications, such as reactivation of mycobacterial and fungal infections, as well as sarcoidosis and other interstitial lung diseases (ILDs). There is evidence of an association between ILD and the use of anti-TNF agents, etanercept and infliximab in particular. Adalimumab is the newest drug in this class, and some authors have suggested that its use might induce or exacerbate preexisting ILDs. In this study, we report the first case of acute ILD secondary to the use of adalimumab in Brazil, in a patient with rheumatoid arthritis and without a history of ILD.

Keywords: Lung diseases, interstitial; Arthritis, rheumatoid; Antirheumatic agents; Antibodies, monoclonal, humanized/adverse effects.

Introdução

O uso de imunobiológicos no tratamento das doenças autoimunes é cada vez mais frequente na prática médica. Terapias anti-TNF e terapias com agentes depletadores de células B (rituximabe) têm sido cada vez mais utilizadas nas doenças autoimunes refratárias, especialmente na artrite reumatoide (AR), esclerose sistêmica e lúpus eritematoso sistêmico, com resultados promissores.

O TNF é uma interleucina secretada por macrófagos ativados e células T como via comum em uma série de respostas inflamatórias, autoimunes ou neoplásicas; seu bloqueio, seja na forma de bloqueio de seus receptores ou na forma de anticorpos solúveis, diminui a expressão de moléculas de adesão na superfície endotelial dos órgãos alvo, diminui a migração leucocitária e

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

Endereço para correspondência: Olivia Meira Dias. Rua Capote Valente, 671, apto. 1401, Pinheiros, CEP 05409-002, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 3069-5000. E-mail: meiradias@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 9/11/2012. Aprovado, após revisão, em 25/1/2013.

inibe a produção de outras citocinas inflamatórias. Entretanto, o uso dessas terapias está relacionado ao aumento do risco do desenvolvimento de outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, hepatite autoimune, tireoidites e vasculites cutâneas. Na literatura, o uso de agentes anti-TNF particularmente no pulmão é pouco eficaz no controle da doença pulmonar intersticial (DPI) secundária à collagenose, podendo levar a outras complicações, como a reativação de infecções por micobactérias e fungos, desenvolvimento de sarcoidose e de outras DPIs.⁽¹⁾

A associação de DPI e uso dos agentes anti-TNF, em especial infliximabe e etanercepte, já foi descrita.⁽²⁾ O adalimumabe é a mais nova droga dessa classe e, por ser um anticorpo monoclonal humanizado, teria a vantagem potencial de ser menos imunogênico do que seus precursores. Contudo, apesar do uso incipiente, algumas publicações sugerem que o adalimumabe pode determinar a indução ou mesmo a exacerbação de DPIs preexistentes.⁽³⁻⁹⁾

O objetivo do presente estudo foi relatar o primeiro caso brasileiro de DPI aguda secundária à utilização de adalimumabe, em uma paciente portadora de AR sem DPI prévia.

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 62 anos, com antecedente de AR há 20 anos, vinha em uso de metotrexato, leflunomide e prednisona. Devido à manutenção do quadro inflamatório articular, optou-se pela introdução de adalimumabe,

mantendo-se o metotrexato. A radiografia de tórax não demonstrava alterações sugestivas de tuberculose prévia ou sinais de DPI incipiente; e a intradermoreação para tuberculose (PPD) foi não reagente (0 mm). Uma semana após a segunda dose de adalimumabe (40 mg semanais), a paciente iniciou um quadro de tosse seca, dispnéia aos moderados esforços e febre diária (38°C). Naquele momento, a radiografia de tórax, o exame físico e os exames laboratoriais, incluindo hemograma, eram normais – hemoglobina, 13,1 g/dL; hematócrito, 39,2%; 8.380 leucócitos (75% neutrófilos, 0,4% eosinófilos, 9,8% linfócitos); e 355.000 plaquetas, exceto por um aumento dos marcadores inflamatórios (proteína C reativa, 326 mg/dL; valor de referência < 3 mg/dL) e na VHS (67 mm, valor de referência < 20,2 mm). As pesquisas para BAAR no escarro e as hemoculturas foram negativas. Foi iniciado o tratamento empírico com levofloxacina; porém, a paciente manteve febre e dispnéia. A TCAR de tórax, realizada duas semanas após o início dos sintomas, evidenciou opacidades em vidro fosco com predomínio nos campos superiores e médios do pulmão, associadas a áreas de espessamento liso dos septos interlobulares (Figura 1). Foi feita então a hipótese diagnóstica de DPI secundária ao uso de adalimumabe. Optou-se pela suspensão do agente anti-TNF e do metotrexato com manutenção de prednisona em baixa dose (5 mg/dia). A paciente apresentou melhora progressiva da dispnéia, remissão da febre e normalização dos marcadores inflamatórios, sem reativação do quadro articular. Três semanas após o início do quadro, o exame

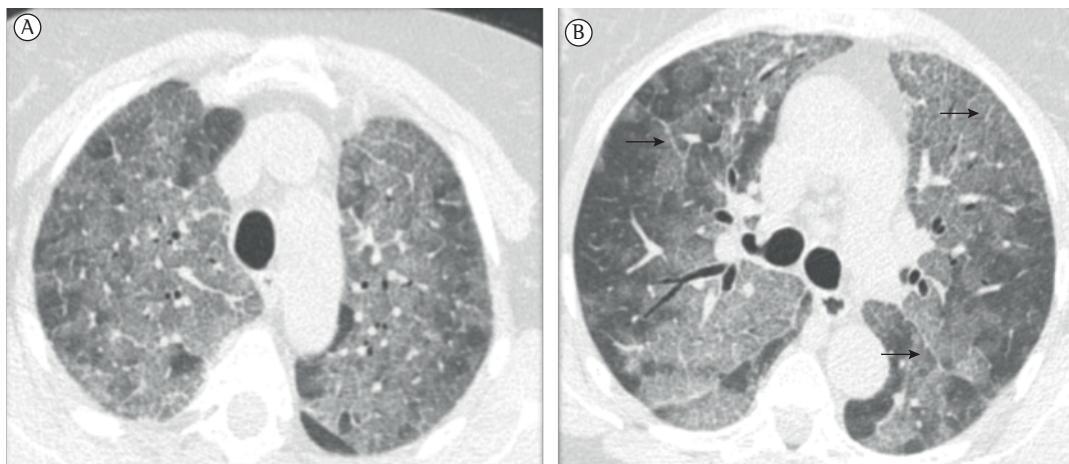


Figura 1 – TCAR de tórax evidenciando opacidades pulmonares em vidro fosco com predomínio pelos lobos superiores, em A, e pelas regiões centrais, em B, associada a áreas de espessamento liso dos septos interlobulares (setas).

físico e a espirometria eram normais, com SpO₂ de 98% em ar ambiente. A nova TCAR realizada três semanas após o início dos sintomas mostrou resolução quase completa das áreas em vidro fosco (Figura 2).

Discussão

A patogênese da lesão pulmonar pelas terapias com agentes anti-TNF ainda é desconhecida; acredita-se que o TNF tenha uma ação pró-fibrótica ao estimular a síntese de colágeno por fibroblastos e miofibroblastos.⁽¹⁰⁾ Especula-se ainda que o aumento da resposta linfocitária do tipo Th2,⁽⁷⁾ a ação do IFN- γ sem oposição pelo TNF⁽⁷⁾ e a ação sinérgica do metotrexato possam ter um papel no desenvolvimento da lesão pulmonar.^(8,9,11,12)

Os achados clínicos são inespecíficos, e incluem tosse seca, febre e dispneia,⁽²⁾ que podem ser progressivas ou mais intensas após cada aplicação da medicação.⁽⁶⁾ Os sintomas podem iniciar-se de um mês⁽⁹⁾ até três anos e meio após o início do tratamento.⁽⁷⁾ À TCAR, podem ser evidenciadas opacidades em vidro fosco, focos de consolidação, padrão reticulado e bronquiolectasias de tração.^(6,8)

A atribuição da lesão pulmonar a drogas e, no presente caso, aos agentes anti-TNF é um desafio. O diagnóstico é geralmente presuntivo, e estabelece-se o nexos causal pela associação temporal entre a introdução da droga com o início dos sintomas e pela melhora após sua suspensão, sempre após a exclusão de outras etiologias. Nesses pacientes, no contexto de imunossupressão, deve-se considerar infecção

como um importante diferencial.⁽¹³⁾ Deve-se lembrar que há relatos da associação entre o uso de adalimumabe com casos de criptococose pulmonar⁽¹⁴⁾ e micobacteriose disseminada.⁽¹⁵⁾ Nesse contexto clínico, opacidades em vidro fosco difusas em associação a espessamento septal intralobular também devem suscitar a exclusão de outras etiologias, como infecções virais ou por *Pneumocystis jirovecii*,⁽¹⁶⁾ hemorragia alveolar, congestão pulmonar e toxicidade a drogas pelo uso concomitante do metotrexato. A broncoscopia com lavado broncoalveolar auxilia no diagnóstico diferencial.

Na maior casuística de pacientes com lesão pulmonar secundária ao uso de terapia anti-TNF, foram relatados 122 casos (3 deles secundários ao adalimumabe). O tempo médio para o aparecimento dos sintomas foi de 26 semanas. Os padrões histológicos mais comumente encontrados foram o de pneumonia intersticial usual, pneumonia organizante, dano alveolar difuso e até pneumonia intersticial linfocítica. Nos casos onde houve seguimento até o desfecho houve melhora da DPI em 40%, resolução parcial em 25% e nenhuma resolução em 35%, com óbito em 29% dos pacientes. Fatores preditores para um pior prognóstico foram idade > 65 anos, surgimento tardio dos sintomas, uso frequente de outros imunossupressores (principalmente o metotrexato) e diagnóstico prévio de DPI.⁽²⁾ A despeito de um relato isolado de melhora da DPI com o uso dessa medicação para AR,⁽⁹⁾ a recomendação atual não contraindica, mas preconiza cautela quanto ao uso do adalimumabe

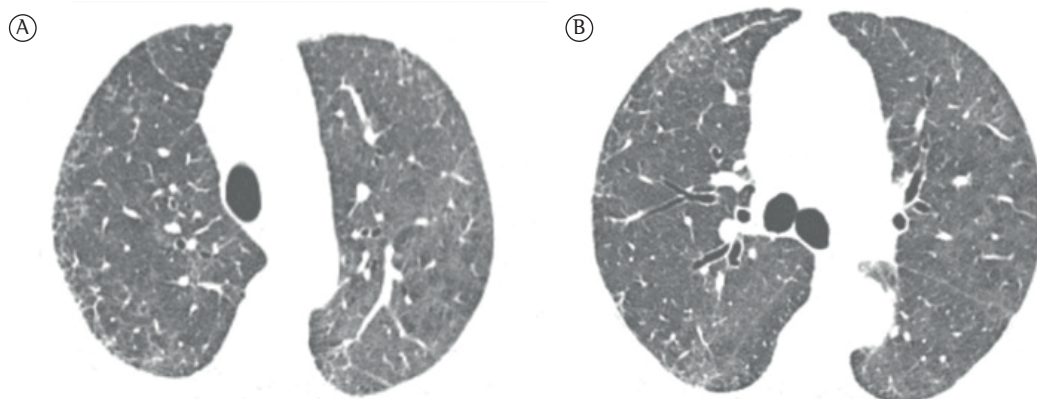


Figura 2 – TCAR de tórax realizada três semanas após o início do quadro. A análise comparativa dos cortes mostra melhora importante e espontânea das opacidades em vidro fosco com relação ao exame anterior nos campos pulmonares superiores, em A, e no nível da carina principal, em B. Restam discretas opacidades em vidro fosco junto a um discreto infiltrado reticular em regiões subpleurais com predomínio no hemitórax direito, especialmente no lobo médio.

e de outras drogas anti-TNF em pacientes com DPI ou pneumopatias preexistentes.^(1-3,10)

A evolução dos casos de DPI por adalimumabe é variável, podendo ocorrer desde a remissão completa após a simples suspensão da droga até refratariedade aos tratamentos empregados,^(2,6) com rápida evolução a óbito.⁽³⁾ A utilização de corticosteroides e/ou de imunoglobulina intravenosa deve ser considerada em casos selecionados. Pela potencial gravidade do quadro, optamos pelo seguimento tomográfico com exames realizados em curto intervalo de tempo a despeito da carga de irradiação com o exame de imagem.

Uma vez constatada a reação à droga, não se recomenda sua reintrodução ou mesmo substituição por outro fármaco pertencente à mesma classe de agentes anti-TNF.^(2,10) Dessa forma, o adalimumabe, a exemplo de outras drogas anti-TNF, também deve ser considerado na listagem de drogas potencialmente causadoras de lesão pulmonar.

Referências

- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):847-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2008.09.008> PMID:19028367
- Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):256-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.11.002> PMID:21277618
- Allanore Y, Devos-François G, Caramella C, Boumier P, Jounieaux V, Kahan A. Fatal exacerbation of fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis in a patient treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(6):834-5. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.044453> PMID:16699057 PMCid:PMC1798181
- Huggett MT, Armstrong R. Adalimumab-associated pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(10):1312-3. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei220> PMID:16935921
- Schoe A, van der Laan-Baalbergen NE, Huizinga TW, Breedveld FC, van Laar JM. Pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Rheum*. 2006;55(1):157-9. <http://dx.doi.org/10.1002/art.21716> PMID:16463430
- Yamazaki H, Isogai S, Sakurai T, Nagasaka K. A case of adalimumab-associated interstitial pneumonia with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2010;20(5):518-21. <http://dx.doi.org/10.1007/s10165-010-0308-4> PMID:20467775
- Dascalu C, Mrejen-Shakin K, Bandagi S. Adalimumab-induced acute pneumonitis in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2010;16(4):172-4. <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181df8361> PMID:20511978
- Reid JD, Bressler B, English J. A case of adalimumab-induced pneumonitis in a 45-year-old man with Crohn's disease. *Can Respir J*. 2011;18(5):262-4. PMID:21969926 PMCid:PMC3267602
- Komiya K, Ishii H, Fujita N, Oka H, Iwata A, Sonoda H, et al. Adalimumab-induced interstitial pneumonia with an improvement of pre-existing rheumatoid arthritis-associated lung involvement. *Intern Med*. 2011;50(7):749-51. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.50.4748> PMID:21467710
- Panopoulos ST, Sfikakis PP. Biological treatments and connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(5):362-7. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283483ea5> PMID:21597375
- Thavarajah K, Wu P, Rhew EJ, Yeldandi AK, Kamp DW. Pulmonary complications of tumor necrosis factor-targeted therapy. *Respir Med*. 2009;103(5):661-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.01.002> PMID:19201589 PMCid:PMC2743303
- Golden MR, Katz RS, Balk RA, Golden HE. The relationship of preexisting lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22(6):1043-7. PMID:7674228
- Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol*. 2012;38(3):282-91. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000300002> PMID:22782597
- Iwata T, Nagano T, Tomita M, Suehiro Y, Nakatsuka S, Kimura H, et al. Adalimumab-associated pulmonary cryptococcosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17(4):390-3. <http://dx.doi.org/10.5761/ates.cr.10.01561> PMID:21881327
- Yoo WH. Multiple organ tuberculosis of lung, pleura, and peritoneum in ankylosing spondylitis during adalimumab therapy. *Rheumatol Int*. 2012;32(3):787-90. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-009-1357-x> PMID:20049444
- Kameda H, Tokuda H, Sakai F, Johkoh T, Mori S, Yoshida Y, et al. Clinical and radiological features of acute-onset diffuse interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with biological agents: importance of Pneumocystis pneumonia in Japan revealed by a multicenter study. *Intern Med*. 2011;50(4):305-13. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.50.4508> PMID:21325762

Sobre os autores

Olivia Meira Dias

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

Daniel Antunes Silva Pereira

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

Bruno Guedes Baldi

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

André Nathan Costa

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

Rodrigo Abensur Athanazio

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

Ronaldo Adib Kairalla

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

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

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

Case Report

Add-on treatment with nebulized hypertonic saline in a child with plastic bronchitis after the Glenn procedure^{*,**}

Tratamento adjuvante com nebulização de salina hipertônica em uma criança com bronquite plástica após operação de Glenn

Grzegorz Lis, Ewa Cichocka-Jarosz, Urszula Jedynak-Wasowicz, Edyta Glowacka

Abstract

Plastic bronchitis (PB), although a rare cause of airway obstruction, has mortality rates up to 50% in children after Fontan-type cardiac surgery. We present the case of an 18-month-old female patient with PB following pneumonia. At 6 months of age, the patient underwent the Glenn procedure due to functionally univentricular heart. Fiberoptic bronchoscopy revealed complete blockage of the left bronchus by mucoid casts. Pharmacotherapy consisted of glucocorticosteroids, azithromycin, and enalapril maleate. The child also received nebulized 3% NaCl solution, which proved to be beneficial. In children submitted to Fontan-type procedures, physicians must be alert for PB, which can be triggered by respiratory tract infection.

Keywords: Bronchitis; Heart defects, congenital; Saline solution, hypertonic.

Resumo

A bronquite plástica (BP), embora uma causa rara de obstrução de vias aéreas, apresenta taxas de mortalidade de até 50% em crianças submetidas a cirurgia cardíaca do tipo Fontan. Apresentamos o caso de uma menina de 18 meses de idade com BP secundária a pneumonia. Aos 6 meses de idade, a paciente havia sido submetida à operação de Glenn devido a coração funcionalmente univentricular. A fibrobroncoscopia revelou obstrução completa do bronco esquerdo por moldes mucoides. A farmacoterapia consistiu em glicocorticosteroides, azitromicina e maleate de enalapril. Adicionalmente, a criança recebeu nebulização de solução de NaCl a 3%, que provou ser benéfica. Em crianças submetidas a operações do tipo Fontan, devemos nos manter alerta quanto à BP, que pode ser desencadeada por infecção do trato respiratório.

Descritores: Bronquite; Cardiopatias congênicas; Solução salina hipertônica.

Introduction

Plastic bronchitis (PB), despite being a rare cause of airway obstruction, has a high mortality rate (up to 50%). Therefore, physicians should maintain a high level of clinical suspicion of PB, which is most often seen in children with congenital heart disease (CHD) after Fontan-type procedures. However, PB can also affect adults.⁽¹⁾ In addition, PB can occur due to pulmonary lymphatic abnormalities, respiratory tract allergies, infectious diseases, or acute chest syndrome in sickle cell disease.⁽²⁾ Anecdotally, PB has been reported in cystic fibrosis patients and postoperatively in heart transplant patients.^(3,4)

In the pathophysiology of PB due to CHD, Fontan circulation predisposes to dysfunction of membranes, leading to leakage of proteinaceous

material into the airways. This can cause significant obstruction by the formation of branching gelatinous casts in the tracheobronchial tree. The casts might be either spontaneously expectorated or require bronchoscopy for their removal as a life-saving procedure. Death due to airway obstruction from a cast is not uncommon.⁽²⁾ Clinical symptoms and X-ray findings are nonspecific and might mimic foreign body aspiration or severe asthma exacerbation. There are two known types of casts, differing histologically and in their composition⁽⁵⁾: type 1—inflammatory, associated with underlying inflammatory disease of the lung—consisting of fibrin with eosinophilic, neutrophilic, and lymphocytic infiltration; and type 2—acellular, associated with pulmonary hypertension and heart

*Study carried out in the Department of Pediatrics, Chair of Pediatrics, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland. Correspondence to: Grzegorz Lis. 265 Wielicka Str. 30-663, Cracow, Poland. Tel. 48 12 658 20 11. E-mail: milis@cyf-kr.edu.pl Financial support: None.

Submitted: 11 December 2012. Accepted, after review: 1 February 2013.

**A versão completa em português deste artigo está disponível em www.jornaldepneumologia.com.br

insufficiency due to CHD—consisting of mucin, with no infiltration. Because PB is rare, there are no specific recommendations for treatment, and therapeutic options are mainly based on individual experience.

Case report

We present the case of an 18-month-old female patient with PB following pneumonia. At 2 months of age, the patient was hospitalized due to pneumonia. At 6 months of age, she underwent a palliative bidirectional Glenn procedure (Fontan-type) due to CHD (double-inlet and double-outlet ventricle with common atrioventricular canal). The perioperative period was uneventful. Echocardiography at 12 and 18 months of age showed proper heart function (ejection fraction, 67%). At 18 months of age, she was again hospitalized due to pneumonia that remained unresolved after three courses of antibiotics in the home setting. Infiltration and atelectasis of the left upper lobe had been clinically suspected (because of dullness and diminished breath sounds over that region) and was confirmed by a chest X-ray. Blood pressure was normal. However, SpO₂ was approximately 50% (having previously been at 70–80%). In addition, hypogammaglobulinemia was detected. In the differential diagnosis, we excluded atopy, cystic fibrosis, immunodeficiency disorders, viral infections (with cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and pneumotropic viruses), and fungal infections (*Aspergillus* sp. and *Candida* sp.). Within a few days, her coughs were more productive and there was expectoration of small mucoid casts. Despite antibiotic treatment, gamma-globulin replacement therapy, oxygen therapy, and intensive chest physiotherapy, as well as the use of nebulized bronchodilators and mucolytics, there was no clinical improvement. On post-admission day 17, fiberoptic bronchoscopy (FB) revealed complete obliteration of the left bronchus. Application of suction allowed to remove bronchial casts, followed by bronchial lavage of that region (Figure 1). Cultures of the bronchial lavage fluid were negative for fungi and bacteria. Microscopic analysis of the material collected revealed type-1 bronchial casts. After the bronchoscopy, the inflammation of the left lobes was resolved. Treatment with azithromycin, systemic and inhaled steroids,⁽⁶⁾ and enalapril maleate was initiated, as was the use of nebulized 3% NaCl

solution plus a bronchodilator. One week after treatment initiation, a control FB revealed only small fragments of casts, which were removed easily and completely. On post-admission day 33, the patient was discharged.

Discussion

In children, PB is uncommon. In one study, Madsen et al. reviewed 56 well-documented cases of PB after cardiac surgery conducted prior to 2005.⁽²⁾ Thereafter, two groups of authors described the cases of 32 adults and 22 children, respectively, in China.^(7,8) In addition, two studies on PB were carried out in Poland.^(9,10) To our knowledge, this is the first reported case of PB in a child with CHD in Poland. Our patient was 18 months old at admission, with moderately severe symptoms of PB, which differs from the two fatal cases of PB after a Glenn procedure cited by Madsen et al.⁽²⁾ Patients with PB due to CHD tend to be younger and have a poorer prognosis than do those with PB due to other comorbidities. In our patient, PB occurred 9 months after the Glenn procedure and was triggered by a respiratory infection, which is in agreement with other reports.⁽²⁾ The present case highlights the fact that PB should be considered in cyanotic children presenting with asymmetry on chest examination, a history of cardiac surgery, and moderately severe infectious respiratory symptoms. Spontaneously expectorated bronchial casts, as were those observed in the case reported here, usually substantiate the diagnosis. Hypothetically, the incidence of PB in children is likely to be underdiagnosed because of the difficulty in productive expectoration at this age. Bronchoscopy could be a diagnostic and treatment option in PB.⁽²⁾ In our patient, we managed to remove the bronchial casts during the FB procedure. However, massive casts might require rigid bronchoscopy. Histological examination is important, although not always clinically relevant. In cases of overlapping infection after cardiac surgery, inflammatory casts might be present, as was exemplified in our patient. This is also in line with other reports, because respiratory tract infection in children might be coincidental or causative.⁽¹⁰⁾ In the present case, the results of microscopic examination of the bronchial cast justified the modification of the treatment to the well-known options of azithromycin and systemic corticosteroids. Our patient benefited from the use of nebulized hypertonic saline (3%

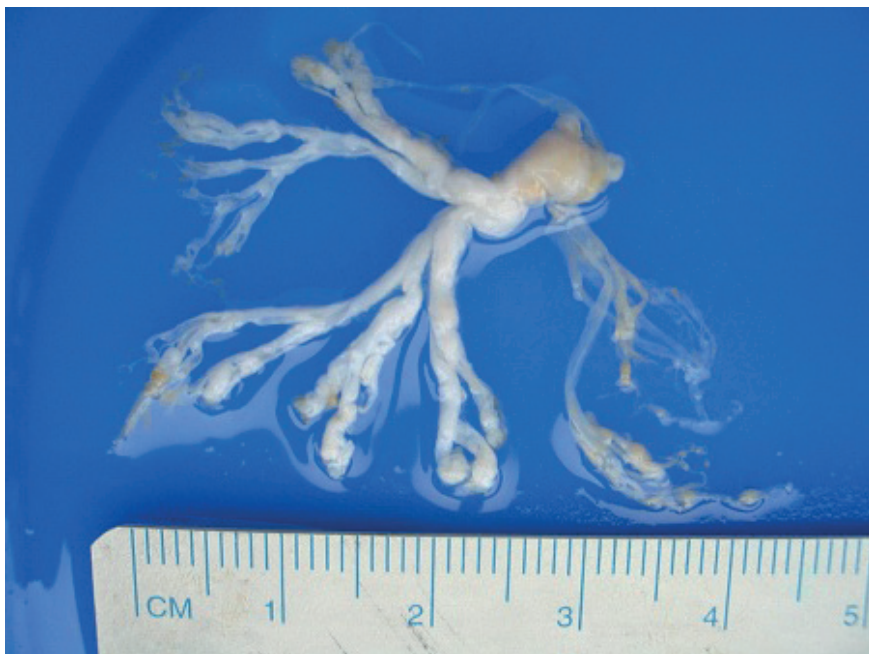


Figure 1 – Branching cast from the left bronchus.

NaCl), which, to our knowledge, was an empirical treatment reported for the first time in a patient with PB. Improvement in expectoration, lack of cast recurrence, and a positive outcome were observed. Other attempts, including the use of aerosolized urokinase, tissue plasminogen activator, and recombinant human DNase, as well as extracorporeal membrane oxygenation, have been reported anecdotally.⁽⁸⁾ We did not introduce sildenafil citrate, which has been reported to be used successfully in combination with epoprostenol.⁽¹¹⁾

In summary, children with a functionally univentricular heart after a Fontan-type procedure require constant vigilance on the part of physicians for PB, which can be triggered by respiratory tract infection. In some cases, FB might be suitable for the removal of casts. Because of the vast spectrum of underlying comorbidities, therapy should be individualized, and the use of nebulized hypertonic saline might be beneficial.

References

1. Ugurlucan M, Basaran M, Alpogut U, Tireli E. Bidirectional inferior vena cava-pulmonary artery shunt: can it be alternative for older patients presenting single ventricle heart disease in the third world countries? *Arch Med Sci.* 2008;4:1-6.
2. Madsen P, Shah SA, Rubin BK. Plastic bronchitis: new insight and classification scheme. *Paediatric Respir Rev.* 2005;6(4):292-300. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2005.09.001>
3. ElMallah MK, Prabhakaran S, Chesrown SE. Plastic bronchitis: resolution after heart transplantation. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(8):824-5. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21432>
4. Mateos-Corral D, Cutz E, Solomon M, Ratjen F. Plastic bronchitis as an unusual cause of mucus plugging in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(9):939-40. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21063>
5. Seear M, Hui H, Magee F, Bohn D, Cutz E. Bronchial casts in children: a proposed classification based on nine cases and a review of literature. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(1):364-70. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.155.1.9001337>
6. Do P, Randhawa I, Chin T, Parsapour K, Nussbaum E. Successful management of plastic bronchitis in a child post Fontan: case report and literature review. *Lung.* 2012;190(4):463-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-012-9384-x>
7. Dabo L, Qiyi Z, Jianwen Z, Zhenyun H, Lifeng Z. Perioperative management of plastic bronchitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryng.* 2010;74(1):15-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.09.028>
8. Wang G, Wang Y, Luo F, Wang L, Jiang L, Wang L, et al. Effective use of corticosteroids in treatment of plastic bronchitis with hemoptysis in Chinese adults. *Acta Pharmacol Sin.* 2006;27(9):1206-12. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-7254.2006.00418.x>
9. Sledziewska J, Zaleska J, Wiatr E, Płodziszewska M, Zaleska M, Pirozynski M, et al. Plastic bronchitis and mucoid impaction--uncommon disease syndromes with expectoration mucus plugs [Article in Polish]. *Pneumonol Alergol Pol.* 2001;69(1-2):50-61.
10. Krenke K, Krenke R, Krauze A, Lange J, Kulus M. Plastic bronchitis: an unusual cause of atelectasis. *Respiration.* 2010;80(2):146-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000243711>

11. Haseyama K, Satomi G, Yasukochi S, Matsui H, Harada Y, Uchita S. Pulmonary vasodilation therapy with sildenafil citrate in a patient with plastic bronchitis after the Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome. *J Thoracic Cardiovasc Surg.* 2006;132(5):1232-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.05.067>

About the authors

Grzegorz Lis

Professor. Department of Pediatrics, Chair of Pediatrics, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland.

Ewa Cichocka-Jarosz

Associated Professor. Department of Pediatrics, Chair of Pediatrics, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland.

Urszula Jedynak-Wasowicz

Associated Professor. Department of Pediatrics, Chair of Pediatrics, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland

Edyta Glowacka

Assistant. Department of Pediatrics, Chair of Pediatrics, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland.

Uso de tiotrópio e função pulmonar em portadores de bronquiolite constritiva

Tiotropium use and pulmonary function in patients with constrictive bronchiolitis

Alexandre Melo Kawassaki, Leticia Kawano-Dourado, Ronaldo Adib Kairalla

Ao Editor,

O tiotrópio, um broncodilatador antagonista muscarínico de longa ação e de uso bem estabelecido na DPOC, tem reconhecida ação em reduzir a hiperinsuflação pulmonar, assim como melhorar a dispneia e a capacidade de exercício nessa população.⁽¹⁾ Em um artigo recente,⁽²⁾ foi demonstrado que o tiotrópio foi capaz de atenuar o remodelamento de vias aéreas promovido pelo TGF- β . Além disso, já foi demonstrada a resposta aguda à associação de salbutamol e tiotrópio em portadores de bronquiolite constritiva (BC) secundária à doença do enxerto contra o hospedeiro após transplante de medula óssea, sendo observada variação significativa no VEF₁ e/ou CVF em 7 de 17 pacientes testados.⁽³⁾ Dessa forma, nota-se que a musculatura lisa desempenha um papel significativo na BC e que o tiotrópio pode ter uma ação na inibição tanto da broncoconstrição como do remodelamento de vias aéreas.

Entre janeiro de 2004 e setembro de 2009, foi oferecido tiotrópio (HandiHaler, 18 μ g; uma vez ao dia por 30 dias) a 11 pacientes consecutivos portadores de BC e cujo diagnóstico encontra-se descrito abaixo. Espirometrias simples foram realizadas de acordo com as diretrizes brasileiras para a realização de testes de função pulmonar antes e após o uso de tiotrópio,⁽⁴⁾ e, em 6 pacientes, foi realizada pletismografia pré-tratamento.

Oito pacientes eram do sexo feminino, com média de idade ao diagnóstico de $49 \pm 11,6$ anos e média de idade ao início do uso de tiotrópio de $54,9 \pm 11,0$ anos. Seis pacientes tinham história de tabagismo prévio, mas apenas 2 desses apresentavam tabagismo maior que 5 anos-maço.

Nove pacientes apresentavam história de alguma exposição importante (mofo, metalurgia, pássaros, herbicidas, tintas, sementes e gesso). Três pacientes eram portadores de colagenose

(artrite reumatoide em 1; síndrome de Sjögren em 1; e ambas em 1); para esses 3 pacientes, a colagenose foi considerada como o fator etiológico principal.

Todos os pacientes realizaram TC de tórax, sendo evidenciados sinais diretos de doença de pequenas vias aéreas (espessamento de paredes brônquicas, bronquiectasias, bronquioloectasias, micronódulos centrolobulares ou opacidades em árvore em brotamento) em 9 pacientes, enquanto o sinal indireto de doença de pequenas vias aéreas (atenuação em mosaico) foi observado em 2 pacientes.⁽⁵⁾

Foram realizadas sete biópsias, sendo seis biópsias cirúrgicas e uma biópsia transbrônquica, todas demonstrando a presença de BC. Os 3 pacientes com doença reumatológica foram dispensados da biópsia pulmonar devido ao quadro clínico, funcional e tomográfico compatível com doença de pequenas vias aéreas, enquanto 1 paciente não foi submetido à biópsia devido a sua condição clínica grave, mas esse paciente apresentava um quadro clínico, funcional e tomográfico de BC.

Os tratamentos instituídos anteriormente à introdução do tiotrópio foram os seguintes: corticoterapia sistêmica, em 8 pacientes; corticoide inalatório, em 7; β_2 -agonista de longa ação, em 4; metotrexato, em 4; macrolídeo, em 3; azatioprina, em 2; cloroquina, em 2; e ciclofosfamida, em 1. Dois pacientes apresentaram melhora clínica e funcional transitória, 1 deles com o uso de metotrexato e 1 com o uso associado de azatioprina, prednisona e acetilcisteína.

Foram analisadas 22 espirometrias simples (2 por paciente; Tabela 1). A mediana de tempo de tratamento com tiotrópio foi de 21 dias (intervalo interquartil, 17,5-42,0), com um mínimo de 14 dias. Os valores de CVF e VEF₁ antes e após o uso do tiotrópio estão ilustrados na Figura 1. Seis

Tabela 1 – CVF e VEF₁ antes e após a introdução do tiotrópio nos pacientes estudados e percentual de mudança.^a

Paciente	VEF ₁ Pré, L	VEF ₁ Pós, L	Δ, %	CVF Pré, L	CVF pós, L	Δ, %
1	0,99 (39)	1,41 (56)	30	1,69 (57)	2,06 (70)	18
2	1,09 (55)	1,35 (68)	19	1,39 (56)	1,72 (70)	19
3	0,46 (22)	0,51 (24)	10	1,10 (42)	1,18 (45)	7
4	1,13 (46)	1,22 (50)	7	2,53 (88)	2,51 (88)	–1
5	0,54 (17)	0,77 (23)	30	0,89 (22)	1,61 (40)	45
6	0,98 (27)	1,19 (37)	18	1,85 (42)	2,25 (57)	18
7	1,21 (63)	1,43 (74)	15	1,85 (79)	2,11 (89)	12
8	0,75 (39)	0,88 (46)	15	1,33 (58)	1,45 (63)	8
9	1,29 (60)	1,42 (66)	9	1,88 (72)	1,98 (76)	5
10	0,42 (13)	0,51 (16)	18	0,92 (24)	1,24 (33)	26
11	0,66 (26)	1,02 (37)	35	1,24 (41)	1,64 (51)	24
Média	0,87 (37)	1,06* (45)	19	1,52 (53)	1,80** (62)	17

^aValores expressos em n (%). *p = 0,0002. **p = 0,0011.

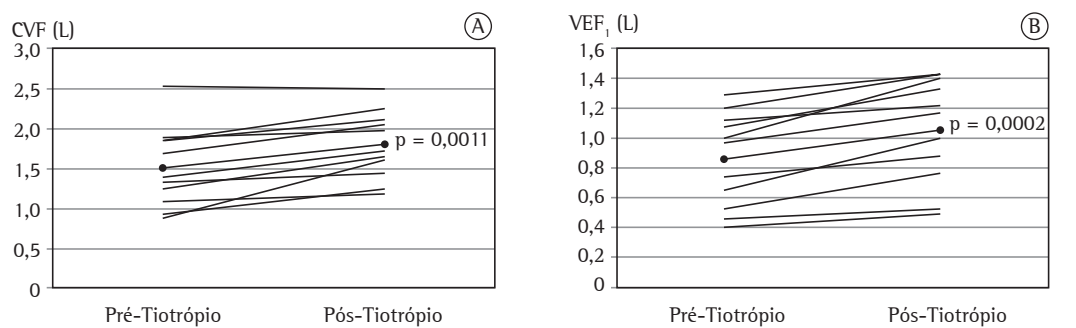


Figura 1 – Variação de VEF₁ (em A) e de CVF (em B) antes e após o uso de tiotrópio. As linhas mais escuras representam os valores médios.

pacientes realizaram pletismografia no início, e todos apresentavam CPT normal ou aumentada e VR aumentado, sugerindo aprisionamento aéreo, compatível com o diagnóstico clínico de BC. Após a introdução do tiotrópio, o VEF₁ aumentou de 870 ± 310 mL para 1.060 ± 350 mL (18,7 ± 9,2%; p = 0,0002) e a CVF, de 1.520 ± 500 mL para 1.800 ± 420 mL (16,5 ± 12,6%; p = 0,0011), enquanto a relação VEF₁/CVF não mostrou mudança significativa (de 0,57 ± 0,11 a 0,58 ± 0,12; p = 0,46). A Figura 1 mostra a mudança de CVF e VEF₁ em cada paciente e a média do grupo.

O ganho funcional médio foi de 280 mL ou 16,5% para CVF e de 190 mL ou 18,7% para VEF₁, valores semelhantes aos descritos em pacientes com DPOC.⁽¹⁾ Apenas 2 dos 11 pacientes não apresentaram melhora no VEF₁ e/ou CVF acima de 100 mL, não sendo possível predizer a presença de resposta apenas pelas características clínicas.

Nossos resultados demonstram uma melhora funcional prolongada nos pacientes portadores de BC com uma droga de efeito anticolinérgico reconhecido, sugerindo que a acetilcolina possa ter um papel na fisiopatologia da BC através da contração da musculatura lisa bronquiolar. Segundo nosso conhecimento, esta é a primeira série de casos que mostra melhora espirométrica com o uso de tiotrópio em pacientes portadores de BC de diferentes etiologias, justificando estudos maiores e mais prolongados para se avaliar o impacto do uso de brometo de tiotrópio na evolução da BC.^(3,6)

Alexandre Melo Kawassaki
Médico, Grupo de Doenças Intersticiais,
Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; e Médico Pneumologista,

**Hospital 9 de Julho, São Paulo (SP)
Brasil**

Letícia Barbosa Kawano-Dourado
Médica, Grupo de Doenças Intersticiais,
Instituto do Coração, Hospital das
Clínicas, Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, São Paulo
(SP) Brasil

Ronaldo Adib Kairalla
Professor Assistente, Grupo de Doenças
Intersticiais, Instituto do Coração,
Hospital das Clínicas, Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo;
e Médico Pneumologista, Hospital Sírio-
Libanês, São Paulo (SP) Brasil

Referências

1. Celli B, ZuWallack R, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest*. 2003;124(5):1743-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.5.1743> PMID:14605043
2. Oenema TA, Mensink G, Smedinga L, Halayko AJ, Zaagsma J, Meurs H, et al. Cross-talk between transforming growth factor- β_1 and muscarinic M_2 receptors augments airway smooth muscle proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;49(1):18-27. <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2012-0261OC> PMID:23449734
3. Barisione G, Bacigalupo A, Crimi E, Brusasco V. Acute bronchodilator responsiveness in bronchiolitis obliterans syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Chest*. 2011;139(3):633-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-1442> PMID:20724742
4. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S1-S238.
5. Devakonda A, Raoof S, Sung A, Travis WD, Naidich D. Bronchiolar disorders: a clinical-radiological diagnostic algorithm. *Chest*. 2010;137(4):938-51. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-0800> PMID:20371529
6. Matsuyama W, Yamamoto M, Machida K, Oonakahara K, Watanabe M, Higashimoto I, et al. A case of bronchiolitis obliterans syndrome successfully treated by tiotropium bromide [Article in Japanese]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2006;44(5):404-9. PMID:16780100

Pneumonia intersticial após exposição a polímeros fluorocarbonados

Interstitial pneumonia following exposure to fluorocarbon polymers

Eduardo Algranti, Thais Mauad

Ao Editor,

Resinas perfluoroalquílicas são compostos de cadeias alquílicas hidrofóbicas, parcial ou totalmente fluoradas. Constituem-se em termoplásticos com resistência térmica de até 260°C, utilizados para revestimentos em indústria metalúrgica pela resistência mecânica e antiadesiva, em revestimentos de tecidos como impermeabilizantes, em papéis utilizados em indústria alimentícia e em produtos tensoativos, ceras e fórmulas de inseticidas. Como impermeabilizantes, essas resinas são aplicadas através de pulverização por sistemas de compressão manuais ou motorizados, ou *sprays*. Relatos de sintomas respiratórios ou de epidemias localizadas em países da Europa, Ásia e América do Norte, somando poucas centenas de casos, estão sumarizados em documento da Agência de Saúde Pública da Suíça de 2009.⁽¹⁾ Os casos incluem pacientes com graus variáveis de acometimentos clínicos. Relatamos o primeiro caso de pneumonia intersticial por exposição a resinas fluorocarbonadas no Brasil.

Um jovem de 21 anos com quadro de pneumonia intersticial, não fumante, sem antecedentes respiratórios, foi avaliado no nosso serviço. Um ano antes, o paciente foi empregado em uma fábrica de móveis especializada na fabricação de sofás e poltronas. Por três meses trabalhou como montador de sofás. Posteriormente, foi deslocado para um salão contíguo, fazendo enchimento de almofadas com flocos sintéticos e espumas. No local, outro colega fazia a impermeabilização de tecidos utilizando um pulverizador de compressão manual (Figura 1). A área de trabalho era um recinto retangular de 30 m², sem sistema de ventilação/exaustão implantado, onde névoas do produto impermeabilizante se dispersavam. Após uma semana, apresentou sintomas “gripais” que regrediram com seu afastamento do local de trabalho. Ao retornar, desenvolveu dispneia progressiva e tosse, seguindo-se limitação

para atividades físicas, como jogar futebol e subir escadas. Um mês após, procurou um cardiologista que iniciou investigação clínica. Permaneceu no trabalho e os sintomas pioraram gradativamente. Três meses após, apresentou dor súbita no hemitórax esquerdo com piora da dispneia, sendo diagnosticado pneumotórax e visualizado um infiltrado difuso em vidro fosco (Figura 2A). Após 12 dias, não houve expansão pulmonar satisfatória com drenagem, sendo o paciente submetido a toracotomia e biópsia pulmonar, que revelou um quadro de pneumonia intersticial descamativa (Figuras 2B e 2C). Um mês após, estava assintomático. A tomografia de controle mostrou bolhas apicais e subpleurais e uma banda no hemitórax esquerdo, associada à área de manipulação cirúrgica prévia. A dosagem de alfa-1 antitripsina foi normal (183 mg/dL). Foi iniciado o tratamento com prednisona por 45 dias. A espirometria mostrou uma evolução da CVF de 43%, antecedendo o episódio de pneumotórax, indo a 72% doze meses após.

O quadro teve início quando o paciente foi exposto de forma indireta a névoas de impermeabilizante (Teximper®; Teximper Comércio Importação e Exportação Ltda, São Paulo, Brasil), composto por resina acrílica perfluoroalquilada em solvente. O processo inflamatório parenquimatoso só foi identificado após o pneumotórax. Pela história, nota-se a referência a sintomas agudos similares à gripe, de curta duração, poucos dias após a mudança de setor, seguido de sintomas progressivos de dispneia e tosse, que se estenderam por semanas precedendo à internação hospitalar.

A exposição a fumos de polímeros fluorocarbonados foi inicialmente descrita como causa de sintomas gripais relacionados à inalação de produtos de degradação térmica de politetrafluoroetileno (PTFE ou Teflon®), denominada de “febre de fumos de polímeros”.⁽²⁾ Posteriormente, casos de sintomas respiratórios foram descritos em relação à exposição industrial

ou domiciliar a polímeros fluorocarbonados.⁽¹⁾ Impermeabilizantes contêm como elementos ativos resinas fluorocarbonadas, silicones ou ceras. São utilizados sob a forma de *sprays* – seu principal uso é na impermeabilização de calçados. Esses *sprays* contêm um gás propelente, uma resina e um solvente. Quando aplicados, o solvente evapora e a resina adere ao tecido. Heinzer et al.⁽³⁾ relataram 6 casos de pacientes internados por insuficiência respiratória após a exposição doméstica entre janeiro e março de 2003 na Suíça. Os produtos utilizados eram de marcas distintas; porém, o fornecedor da resina, pouco antes, havia mudado o solvente para heptano. Durante os meses de utilização da nova formulação, 153 casos de sintomas respiratórios foram registrados na Suíça.

O mecanismo da toxicidade pulmonar é desconhecido. Um estudo experimental levantou a hipótese de efeito direto sobre o surfactante, por deposição do polímero na parede alveolar, aumentando a tensão superficial e levando ao colapso.⁽⁴⁾ Um estudo retrospectivo avaliou 102 casos de indivíduos que apresentaram sintomas respiratórios após a exposição doméstica a *sprays* de resinas acrílicas fluorocarbonadas.⁽⁵⁾ Os autores concluíram que os achados não poderiam ser atribuídos ao solvente presente na formulação pela sua alta volatilidade, e que as repercussões clínicas não apresentaram uma associação com a magnitude da exposição, nem com antecedentes pessoais de tabagismo, atopia e doença pulmonar crônica. Aparentemente, há uma associação da

toxicidade das resinas com o diâmetro de suas partículas.⁽⁶⁾ Esse diâmetro é função do mecanismo de geração do *spray* (sistemas de *sprays* geram uma maior massa de particulados < 10 µm, comparados ao sistema de bombas) e do solvente (solventes com rápida evaporação, como por exemplo, heptano, geram um maior número de particulados de pequenas dimensões).⁽¹⁾

As descrições de imagens tomográficas de outros relatos de casos^(3,7) são similares aos achados no presente caso. A histologia mostrou extensas áreas de colapso alveolar, sem grande acúmulo de macrófagos intra-alveolares e intensa reatividade



Figura 1 – Sistema de pulverização da resina com compressão manual e válvula de descarga. Note a presença de gotículas na lente da câmera em consequência ao *spray* do produto.

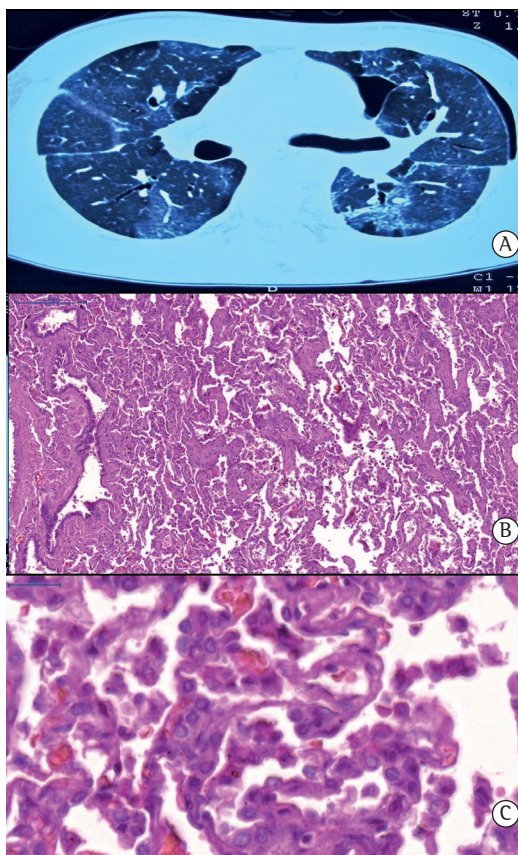


Figura 2 – Em A, imagem de TCAR demonstrando pneumotórax à esquerda e extensas áreas de vidro fosco bilaterais. Em B, achados de pneumonite intersticial descamativa através de fragmento de biópsia pulmonar a céu aberto, exibindo parênquima pulmonar e pequena via aérea com arquitetura íntegra, com discreto espessamento intersticial. Observam-se áreas de preenchimento alveolar por macrófagos alveolares agrupados, sem formação de granulomas (H&E; barra de escala, 200 µm). Em C, detalhe da figura 2B, na qual se observam os septos alveolares com pneumócitos reativos e acúmulos macrófagicos intra-alveolares (H&E; barra de escala, 20 µm).

de pneumócitos. Wallace & Brown⁽⁷⁾ e Ota et al.⁽⁸⁾ relataram achados similares em casos submetidos a biópsia transbrônquica.

A maioria dos casos relatados ou registrados em centros de intoxicação evoluiu para cura, de forma espontânea ou com corticoterapia. Há poucos relatos de evolução com manutenção de DLCO anormal e fibrose estabelecida.^(7,9) Três óbitos foram descritos.^(5,8,10)

No Brasil, *sprays* impermeabilizantes de calçados são comercializados em lojas de calçados, assim como a prática de impermeabilizar estofados é frequente. Artigos contendo Teflon® também estão presentes em domicílios. Pouco se comenta sobre a toxicidade desses produtos que pode estar associada a pneumonias químicas por inalação de aerossóis contendo polímeros fluorocarbonados.

Agradecimentos

Agradecemos às Professoras Fabíola Del Carlo Bernardi e Marisa Dolnikhoff o auxílio nas análises histológicas.

Eduardo Algranti

**Chefe do Serviço de Medicina, Fundação
Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e
Medicina do Trabalho – FUNDACENTRO –
São Paulo (SP) Brasil**

Thais Mauad

**Professora Associada, Faculdade de
Medicina, Universidade de São Paulo,
São Paulo (SP) Brasil**

Referências

1. Federal Office of Public Health. Toxicology of waterproofing sprays. Berne: Federal Office of Public Health of Switzerland; 2009.
2. Shusterman DJ. Polymer fume fever and other fluorocarbon pyrolysis-related syndromes. *Occup Med.* 1993;8(3):519-31. PMID:8272977
3. Heinzer R, Ribordy V, Kuzoe B, Lazor R, Fitting JW. Recurrence of acute respiratory failure following use of waterproofing sprays. *Thorax.* 2004;59(6):541-2. PMID:15170049 PMCID:PMC1747044
4. Yamashita M, Tanaka J. Pulmonary collapse and pneumonia due to inhalation of a waterproofing aerosol in female CD-1 mice. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1995;33(6):631-7. <http://dx.doi.org/10.3109/15563659509010620>
5. Vernez D, Bruzzi R, Kupferschmidt H, De-Batz A, Droz P, Lazor R. Acute respiratory syndrome after inhalation of waterproofing sprays: a posteriori exposure-response assessment in 102 cases. *J Occup Environ Hyg.* 2006;3(5):250-61. <http://dx.doi.org/10.1080/15459620600628845> PMID:16574608
6. Yamashita M, Tanaka J, Yamashita M, Hirai H, Suzuki M, Kajigaya H. Mist particle diameters are related to the toxicity of waterproofing sprays: comparison between toxic and non-toxic products. *Vet Hum Toxicol.* 1997;39(2):71-4. PMID:9080629
7. Wallace GM, Brown PH. Horse rug lung: toxic pneumonitis due to fluorocarbon inhalation. *Occup Environ Med.* 2005;62(6):414-6. <http://dx.doi.org/10.1136/oem.2004.015784> PMID:15901890 PMCID:PMC1741039
8. Ota H, Koge K, Tanaka H, Akaishi T, Kikuchi K. Acute respiratory failure due to inhalation of aerosol water proof agent [Article in Japanese]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2000;38(6):485-9. PMID:10979290
9. Schicht R, Hartjen A, Sill V. Alveolitis after inhalation of leather-impregnation spray (author's transl) [Article in German]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1982;107(18):688-91. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1070003> PMID:7075484
10. Malik MS, Chappell B. Acute respiratory syndrome associated with extreme Superpruf aerosol. *Anaesthesia.* 2003;58(10):1037-8. http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2044.2003.03415_19.x

Pneumoconiose mista a silicatos e metais duros associada à síndrome de Sjögren primária relacionada com a sílica

Mixed pneumoconiosis due to silicates and hard metals associated with primary Sjögren's syndrome due to silica

Pedro Gonçalo de Silva Ferreira, António Jorge Correia Gouveia Ferreira, Lina Maria Rodrigues de Carvalho, António Segorbe Luís

Ao Editor:

Descrevemos aqui o caso de um homem de 75 anos que apresentava queixas de dispneia de esforço progressiva (grau II/III pela escala *modified Medical Research Council*) e tosse seca persistente ao longo dos últimos três anos. Havia trabalhado durante 35 anos como soldador profissional, realizando solda de ligas metálicas, polimento das peças soldadas com jateamento de areia e granalha de aço e prática regular de isolamento de utensílios fixos com fibras de amianto.

Orientado na esfera de cuidados primários durante o primeiro ano, veio a desenvolver lesões cutâneas descamativas cíclicas nos membros, com aspecto de liquenificação/descamação, fenómeno de Raynaud, síndrome *sicca* e perda ponderal de 5 kg. Ao exame físico mostrava-se eupneico, com SpO₂ de 95%, apresentando crepitações inspiratórias basais à auscultação e ausência de hipocratismo digital.

A radiografia de tórax evidenciava alterações intersticiais de tipo reticular. A TC torácica demonstrou adenopatias mediastínicas calcificadas em “casca de ovo”, reticulação interlobular, bronquiectasias de tração e espessamento de septos, com áreas em padrão de vidro fosco, consolidação alveolar de distribuição peribroncovascular e zonas de espessamento pleural (Figura 1).

O paciente foi submetido a biópsia cutânea, que mostrou alterações de padrão liquenoide sem especificidade apurável. O lavado broncoalveolar (LBA), realizada ao nível do lobo médio (brônquio direito 4a), revelou celularidade total de 130.000 células/mL, com 40% de linfócitos e 16% de neutrófilos, com estudo microbiológico e citopatológico negativos. A imunofenotipagem mostrou predomínio de linfócitos T CD8 (razão CD4/CD8 = 0,68) e de linfócitos B (20%). A fração inorgânica não revelou corpos de asbesto e foi enviada para doseamento de metais duros e

silicatos pela técnica de espectrometria de emissão atômica em plasma indutivamente acoplado. Essa pesquisa mostrou níveis elevados de sílica, cobre, cobalto, cromo, rubídio, molibdênio e zinco.

Analiticamente evidenciava hemoglobina de 11,6 g/dL, parâmetros inflamatórios normais, creatinina de 1,0 mg/dL e sedimento urinário inativo. Apresentava uma β_2 -microglobulina de 6,56 mg/L, enzima de conversão de angiotensina de 127 U/L, hipergamaglobulinemia policlonal IgG e IgA, e presença de anticorpos antinucleares positivos com títulos elevados de anti-SSA60 e anti-SSB. A xeroftalmia foi comprovada por teste de Schirmer (olho direito, 9 mm; olho esquerdo, 7 mm).

Funcionalmente, apresentava um padrão restritivo moderado (índice de Tiffeneau, 80; VEF₁, 70,9%; CVF, 66,8%; CPT, 64,6%; e VR, 68,4%) com diminuição moderada da DLCO (51,2% do previsto) e baixa distância percorrida na prova de marcha com dessaturação de 5%.

A biópsia pulmonar cirúrgica evidenciou focos de proliferação fibroblástica, macrófagos de pigmentação antracótica e partículas birrefringentes sugestivas de silicatos, associados a células gigantes multinucleadas ao longo de eixos broncovasculares e septos interlobulares, com descamação macrofágica alveolar e fibrose pleural difusa generalizada (Figura 2).

Foi firmado o diagnóstico de pneumoconiose mista por sílica, metais duros e asbesto, associada à síndrome de Sjögren (SS) primária com possível envolvimento parenquimatoso pulmonar. Iniciou tratamento com prednisolona 0,5 mg/kg em ciclo de quatro meses com melhoria da dispneia de esforço e remissão completa das lesões cutâneas, embora apenas com ténue melhoria radiológica e da DLCO.

O diagnóstico paralelo da SS primária de início tardio, cumprindo os critérios propostos pelo

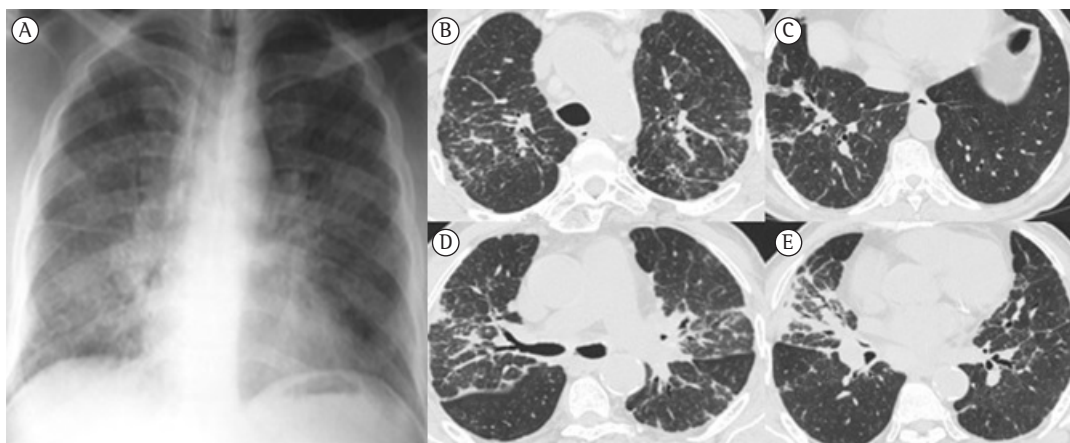


Figura 1 – Estudo radiológico inicial. Em A, radiografia de tórax com padrão intersticial reticular de predomínio inferior, já denotando alguma perda de volume. Em B-E, TC com aspectos de espessamento septal com bronquiectasias de tração, com pequenas áreas em vidro fosco e consolidação com distribuição peribroncovascular.

Grupo de Consenso Euro-Americano, pode ser relacionado com o longo período de exposição à sílica, de acordo com alguns raros casos reportados na literatura.⁽¹⁻³⁾ De fato, a intensa exposição à sílica mostrou poder conduzir ao desenvolvimento de processos autoimunes numa fração dos trabalhadores expostos, designadamente esclerose sistêmica,⁽⁴⁾ artrite reumatoide⁽⁴⁾ e SS primária.⁽¹⁻⁴⁾ Nesse contexto, a linfocitose alveolar foi já correlacionada com o envolvimento pulmonar por SS e conotada com prognóstico desfavorável.⁽⁵⁾ No caso em consideração, o achado de infiltração linfocitária peribroncovascular com proporção relevante de linfócitos B pode relacionar-se com infiltração parenquimatosa imputável à SS. A exclusão correta de linfoma foi essencial.

O componente pneumoconiótico, expresso radiologicamente por alterações inflamatórias já com comprometimento fibrótico, é manifestado histologicamente pela reação fibroblástica perisseptal e peribroncovascular, assim como pela presença de macrófagos com pigmento antracótico e partículas birrefringentes. Os aspetos encontrados de descamação alveolar e reação de células gigantes constituem os tipicamente observados na doença pulmonar por metais duros.⁽⁶⁻⁸⁾ As áreas de fibrose pleural difusa são relacionáveis com a exposição ao asbesto.

A histologia típica da doença parenquimatosa induzida por metais duros corresponde ao padrão de fibrose intersticial com reação de células gigantes e focos de pneumonia intersticial descamativa com ou sem bronquiolite obliterante.⁽⁶⁻⁸⁾ Pontualmente, poderá haver uma

disposição sarcoide ou somente um padrão de pneumoconiose do tipo poeira mista.

A análise mineralógica pulmonar é útil na detecção etiológica de partículas em pneumoconioses.⁽⁷⁾ No presente caso, a pesquisa de silicatos e metais duros em LBA foi feita recorrendo a espectrometria de emissão atômica em plasma indutivamente acoplado. Esse tipo de informação permite documentar exposições ocupacionais, muitas vezes mistas, várias décadas após o seu término, auxiliando na determinação etiológica de algumas doenças respiratórias ocupacionais.⁽⁹⁾ Apesar de a análise direta em biópsia/necropsia pulmonar constituir o indicador mais direto para estudos de acumulação de partículas, o LBA apresenta maior simplicidade e boa concordância para com os resultados obtidos de tecido.⁽⁹⁾ A biópsia torna-se, contudo, indispensável em casos que imponham a distinção com sarcoidose.

Os metais duros de maior aplicação industrial são carbonetos de tungstênio, de molibdênio e de cromo — sendo o cobalto e o níquel elementos de ligação — e podem induzir tanto respostas imunológicas antígeno-específicas no pulmão como respostas imunes inatas caracterizadas por inflamação, frequentemente desencadeadas por lesão oxidativa.⁽⁸⁾ Dos elementos detectados a partir de LBA do paciente, tanto a sílica como o cromo, molibdênio, cobalto e zinco foram já associados à fibrose pulmonar ou pneumoconiose.⁽¹⁰⁾ Sabe-se, porém, que altas concentrações de partículas em tecidos ou fluidos orgânicos indicam exposição relevante mas não obrigatoriamente doença. No entanto, quando enquadradas em circunstâncias de forte exposição e contexto clínico, radiológico

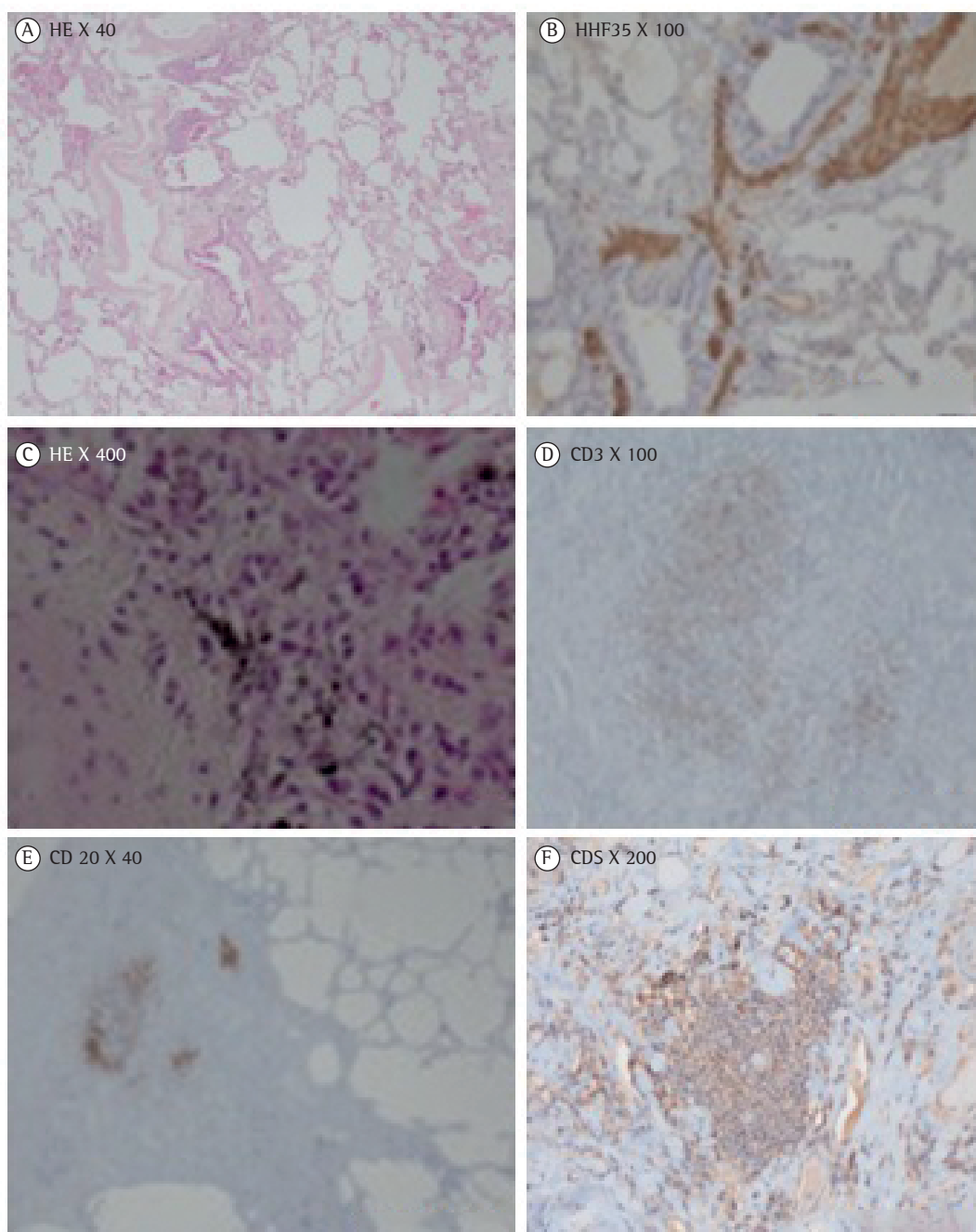


Figura 2 – Fotomicrografias de cortes histológicos de biópsia pulmonar cirúrgica. Em A, infiltrado inflamatório crônico e reação fibrosante septal (H&E; aumento, 40×). Em B, focos fibroblásticos ativos (HHF35; aumento, 100×). Em C, macrófagos com pigmentação antracótica e partículas birrefringentes de sílica, assim como células gigantes multinucleadas ao longo de eixos broncovasculares e septos interlobulares (HPX; aumento, 400×). Em D, infiltrado inflamatório linfocitário com presença de células T (CD3; aumento, 100×). Em E, focos de células B (CD20+) no infiltrado inflamatório crônico (CD20; aumento, 40×). Em F, predomínio de células T de imunofenótipo CD8 (CD8; aumento, 200×).

e histológico sugestivos, como no presente caso, as determinações de metais duros são um

elemento valioso no diagnóstico e na compreensão patogênica de pneumoconioses menos habituais.⁽⁷⁾

Dado o largo contingente de trabalhadores envolvidos, a melhor compreensão das repercussões sobre a função pulmonar induzidas por exposição a fumos de soldadura será importante para o desenvolvimento de melhores estratégias de prevenção.

Pedro Gonçalo de Silva Ferreira
Pneumologista, Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra, Coimbra,
Portugal

António Jorge Correia Gouveia Ferreira
Pneumologista, Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra, Coimbra,
Portugal

Lina Maria Rodrigues de Carvalho
Diretora, Departamento de
Anatomopatologia, Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra, Coimbra,
Portugal

António Segorbe Luís
Diretor, Departamento de
Imunoalergologia, Centro Hospitalar
e Universitário de Coimbra, Coimbra,
Portugal

Referências

1. Puisieux F, Hachulla E, Brouillard M, Hatron PY, Devulder B. Silicosis and primary Gougerot-Sjögren syndrome

- [Article in French]. *Rev Med Interne*. 1994;15(9):575-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663\(05\)82502-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663(05)82502-0)
2. Astudillo L, Sailer L, Ecoiffier M, Giron J, Couret B, Arlet-Suau E. Exposure to silica and primary Sjögren's syndrome in a dental technician. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(10):1268-9. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg334> PMID:14508049
 3. Kirwan JR. Out-patient workload. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(10):1269-70. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg335> PMID:14508050
 4. Sanchez-Roman J, Wichmann I, Salaberri J, Varela JM, Nu-ez-Roldan A. Multiple clinical and biological autoimmune manifestations in 50 workers after occupational exposure to silica. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(7):534-8. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.52.7.534> PMID:8394065 PMCID:PMC1005094
 5. Dalavanga YA, Voulgari PV, Georgiadis AN, Leontaridi C, Katsenos S, Vassiliou M, et al. Lymphocytic alveolitis: A surprising index of poor prognosis in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2006;26(9):799-804. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-005-0092-1> PMID:16344933
 6. van den Eeckhout AV, Verbeken E, Demedts M. Pulmonary pathology due to cobalt and hard metals [Article in French]. *Rev Mal Respir*. 1989;6(3):201-7. PMID:2662276
 7. Rüttner JR, Spycher MA, Stolkin I. Inorganic particulates in pneumoconiotic lungs of hard metal grinders. *Br J Ind Med*. 1987;44(10):657-60. PMID:3676118 PMCID:PMC1007897
 8. Kelleher P, Pacheco K, Newman LS. Inorganic dust pneumonias: the metal-related parenchymal disorders. *Environ Health Perspect*. 2000;108 Suppl 4:685-96. PMID:10931787 PMCID:PMC1637664
 9. Dumortier P, De Vuyst P, Yernault JC. Non-fibrous inorganic particles in human bronchoalveolar lavage fluids. *Scanning Microsc*. 1989;3(4):1207-16; discussion 1217-8. PMID:2561220
 10. Selden A, Sahle W, Johansson L, Sorenson S, Persson B. Three cases of dental technician's pneumoconiosis related to cobalt-chromium-molybdenum dust exposure. *Chest*. 1996;109(3):837-42. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.109.3.837> PMID:8617099

Letter to the Editor

Mounier-Kuhn syndrome: a rare and often overlooked cause of bronchial dilation and recurrent respiratory tract infections

Síndrome de Mounier-Kuhn: uma causa rara e muitas vezes negligenciada de dilatação brônquica e de infecções recorrentes do trato respiratório

Shailendra Kapoor

To the Editor:

I read with great interest the recent article by García et al.⁽¹⁾ It should be noted that one rare, often overlooked and underrecognized, cause of respiratory tract infections and bronchial dilation is Mounier-Kuhn syndrome (MKS). The primary feature of MKS, also known as “tracheobronchopathia malacia”, is congenital tracheal dilation accompanied by dilation of the main bronchi.⁽²⁾ The dilation occurs secondary to muscular layer degeneration of the trachea and bronchi. Tracheal dilations as large as 36 mm have been reported in MKS. The syndrome most often affects adults between 30 and 40 years of age, predominantly males.⁽³⁾ It is rarely diagnosed in pediatric patients and usually accompanies disorders such as cutis laxa. There are numerous presentations of MKS. For instance, Randak et al. recently reported the case of a patient with MKS who developed concurrent tracheal diverticula.⁽⁴⁾

Patients with MKS typically develop recurrent lower respiratory tract infections. Such patients can also develop rare forms of bacterial infections. For instance, Arroyo-Cózar et al. recently described the case of a 75-year-old male with MKS who developed a respiratory infection with *Alcaligenes xylosoxidans*.⁽⁵⁾ Recurrent bronchiectasis and pneumonia are frequently seen. Patients might also present with intermittent dyspnea. Cough-induced syncope is often seen. Hemoptysis is rare but has been reported. Pulmonary fibrosis can further complicate the course of the disease, as can emphysema. Rapid progression of the disease can result in respiratory failure. Although recently reported by Dincer et al.,⁽⁶⁾ vocal cord paralysis is rarely seen in MKS patients.

Imaging with CT goes a long way toward confirming the diagnosis of MKS.⁽⁷⁾ Such imaging, especially HRCT scans, typically reveal widening of the trachea and main bronchi. When the tracheal diameter exceeds 30 mm, a formal diagnosis of MKS can be made.⁽⁸⁾ Other diagnostic

criteria include a right main bronchus diameter greater than 24 mm or a left main bronchus diameter greater than 23 mm. The widening is accompanied by marked bronchiectasis.^(3,6) A few patients develop pneumothorax. Some patients initially present with a pneumothorax that reveals the underlying MKS. For instance, in a recent report of the case of a 54-year-old patient presenting with left-sided pneumothorax, further evaluation revealed the underlying cause to be MKS.⁽⁹⁾ Significantly dilated airways are typically seen on bronchoscopic evaluation. The results of pulmonary function tests can be normal or abnormal.

The management of MKS primarily involves the institution of supportive measures. Antibiotics need to be started immediately in patients with respiratory tract infections.⁽⁵⁾ Chest physiotherapy is advised in most patients. Laser therapy is another emerging alternative. Dutau et al. recently reported the successful management of a patient with MKS by the use of yttrium-aluminum-garnet laser endoscopically.⁽¹⁰⁾ Collapse of the tracheal airway might necessitate endobronchial stenting. Odell et al. recently reported considerable success with such stenting.⁽¹¹⁾ Another surgical procedure that can be considered in patients with severe forms of MKS is tracheobronchoplasty.

It is obvious that MKS is a rare yet significant cause of respiratory tract infections. It should be included in the differential diagnosis of patients with lower respiratory tract infections and concurrent tracheal dilation on imaging.

Shailendra Kapoor
Physician, Private Practice,
Chicago, IL, USA

References

1. González-García M, Maldonado Gomez D, Torres-Duque CA, Barrero M, Jaramillo Villegas C, Pérez JM, et al.

- Tomographic and functional findings in severe COPD: comparison between the wood smoke-related and smoking-related disease. *J Bras Pneumol.* 2013;39(2):147-54. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000200005> PMID:23670499
2. Dalar L, Eryüksel E, Kosar F, Karasulu AL, Urer N, Sökücü SN, et al. Central airway obstruction due to malignant fibrous histiocytoma metastasis in a case with Mounier-Kuhn syndrome. *Tuberk Toraks.* 2012;60(2):167-71. <http://dx.doi.org/10.5578/tt.2458> PMID:22779939
 3. Marchiori E, Sousa AS Jr, Zanetti G, Hochhegger B. Mounier-Kuhn syndrome: The role of bronchiectasis in clinical presentation. *Ann Thorac Med.* 2012;7(1):51. <http://dx.doi.org/10.4103/1817-1737.91549> PMID:22347353 PMCID:PMC3277044
 4. Randak CO, Weinberger M. A child with progressive multiple tracheal diverticulae: a variation of the Mounier-Kuhn syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(8):841-3. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.22663> PMID:22949127
 5. Arroyo-Cózar M, Ruiz-García M, Merlos EM, Vielba D, Macías E. Case report: respiratory infection due to *Alcaligenes xylosoxidans* in a patient with Mounier-Kuhn syndrome [Article in Spanish]. *Rev Chilena Infectol.* 2012;29(5):570-1. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000600019> PMID:23282506
 6. Dincer HE, Holweger JD. Mounier-Kuhn syndrome and bilateral vocal cord paralysis. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2012;19(3):255-7. <http://dx.doi.org/10.1097/LBR.0b013e318261009e> PMID:23207474
 7. Jaiswal AK, Munjal S, Singla R, Jain V, Behera D. A 46-year-old man with tracheomegaly, tracheal diverticulosis, and bronchiectasis: Mounier-Kuhn syndrome. *Lung India.* 2012;29(2):176-8. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-2113.95337> PMID:22628937 PMCID:PMC3354496
 8. Kent BD, Sulaiman I, Akasheh NB, Nadarajan P, Moloney E, Lane SJ. An unusual cause of spontaneous pneumothorax: the Mounier-Kuhn syndrome. *Ir Med J.* 2011;104(5):152-3. PMID:21736094
 9. Celik B, Bilgin S, Yuksel C. Mounier-Kuhn syndrome: a rare cause of bronchial dilation. *Tex Heart Inst J.* 2011;38(2):194-6. PMID:21494536 PMCID:PMC3066798
 10. Dutau H, Maldonado F, Breen DP, Colchen A. Endoscopic successful management of tracheobronchomalacia with laser: apropos of a Mounier-Kuhn syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39(6):e186-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.01.074> PMID:21382725
 11. Odell DD, Shah A, Gangadharan SP, Majid A, Michaud G, Herth F, et al. Airway stenting and tracheobronchoplasty improve respiratory symptoms in Mounier-Kuhn syndrome. *Chest.* 2011;140(4):867-73. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-2010> PMID:21493699

Respuesta de los autores:

Luego de leer la interesante descripción del síndrome de Mounier-Kuhn, en la cual cita

el artículo de las diferencias tomográficas y funcionales entre la EPOC severa relacionada con humo de leña y con cigarrillo, es importante aclarar que hay diferencias significativas en el compromiso de la vía aérea entre los pacientes con este síndrome y la EPOC por humo de leña. Aunque las dilataciones y engrosamiento bronquial son frecuentes en la EPOC por exposición a humo de leña, no encontramos en las imágenes tomográficas dilatación de la tráquea y los bronquios principales,⁽¹⁾ que es la principal característica del síndrome de Mounier-Kuhn. Los hallazgos en nuestras pacientes de compromiso bronquial y atelectasias, sin daño aparente de tráquea o bronquios fuente, están de acuerdo a la descripción realizada por Moreira et al.⁽²⁾ en otro artículo del mismo número de la revista. Adicionalmente, los pacientes con EPOC relacionada con el humo de la leña comparten algunas características clínicas con la EPOC por tabaquismo e infrecuentemente se presentan infecciones bacterianas por gérmenes inusuales. Por la presentación de bronquiectasias tanto en la EPOC por leña como en el síndrome de Mounier-Kuhn, las dos entidades deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del adulto con enfermedad bronquial crónica.

Mauricio González-García
Médico, Fundación Neumológica
Colombiana, Bogotá, Colombia

Referencias

1. González-García M, Maldonado Gomez D, Torres-Duque CA, Barrero M, Jaramillo Villegas C, Pérez JM, et al. Tomographic and functional findings in severe COPD: comparison between the wood smoke-related and smoking-related disease. *J Bras Pneumol.* 2013;39(2):147-54. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000200005> PMID:23670499
2. Moreira MA, Barbosa MA, Queiroz MC, Teixeira KI, Torres PP, de Santana Júnior PJ, et al. Pulmonary changes on HRCT scans in nonsmoking females with COPD due to wood smoke exposure. *J Bras Pneumol.* 2013;39(2):155-63. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000200006> PMID:23670500

Errata

Esta corrige o artigo “O tórax e o envelhecimento: manifestações radiológicas” publicado em 2012 n38v5; p. 656-65.

Em J Bras Pneumol. 2012;38(5):656-65, Hochhegger B, Meireles GP, Irion K, Zanetti G, Garcia E, Moreira J, Marchiori E. O tórax e o envelhecimento: manifestações radiológicas, os nomes corretos dos autores são Bruno Hochhegger, Gustavo Souza Portes Meirelles, Klaus Irion, Gláucia Zanetti, Eduardo Garcia, José Moreira e Edson Marchiori (Hochhegger B, Meirelles GS, Irion K, Zanetti G, Garcia E, Moreira J, Marchiori E).

Instruções aos Autores

O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br/sgp. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 6 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "... esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil) ...". No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá,

o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "... tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA) ...". A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

A página de identificação do manuscrito deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão e Relatos de Casos o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Devem ser fornecidos de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os *keywords* em inglês devem ser baseados nos MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponíveis no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaios pictóricos: Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluídas referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

Relatos de Casos: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluídas as referências e figuras. Deve ser composto por Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências. Recomenda-se não citar as iniciais do paciente e datas, sendo mostrados apenas os exames laboratoriais relevantes para o diagnóstico e discussão. O número total de ilustrações e/ou tabelas não deve ser superior a 3 e o limite de referências bibliográficas é 20. Quando o número de casos exceder 3, o manuscrito será classificado como **Série de Casos**, e serão aplicadas as regras de um artigo original.

Comunicações Breves: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

Carta ao Editor: Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas à matéria anteriormente publicada, ou a algum tema médico relevante. Serão avaliados também o relato de casos incomuns. Deve ser redigida de forma sucinta, corrida e sem o item introdução. Não deve apresentar resumo/abstract e nem palavras-chave/keywords. Não deve ultrapassar 1000 palavras e ter no máximo duas figuras e/ou tabelas. Admitimos que as figuras sejam subdivididas em A, B, C e D, mas que se limitem apenas duas. As referências bibliográficas devem se limitar a dez.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

Legendas: Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato "*Vancouver Style*", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html> Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos regulares

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardio-pulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol*. 2005;31 Supl 1:S9-15.

Resumos

3. Rubin AS, Hertz J, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

Artigos publicados na internet

6. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

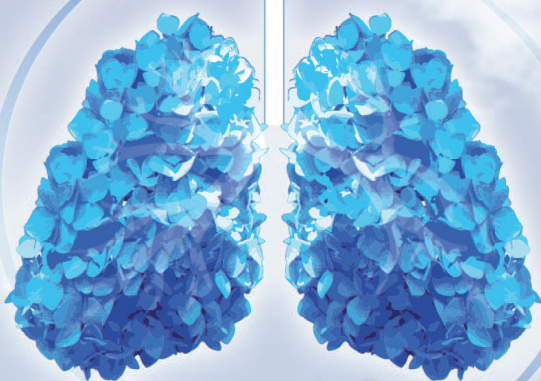
Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Carvalho
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

Email do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpnemo@jornaldepneumologia.com.br
(Assistente Editorial - Luana Campos)



SBPT2014

XXXVII Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia

XIII Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória

De 07 a 11 de outubro de 2014 - Expogramado

Gramado – RS



**Nosso Próximo grande encontro
já tem data marcada...**

Realização

Nos vemos em Gramado!



Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Alberto Chterpensque
Secretário: Camilo Fernandes
Endereço: Rodovia SC 401, km 04, 3854 – Saco Grande – Florianópolis- SC - CEP-88032-005.
(48) 3206-5404
E-mail: acapti@yahoo.com.br

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

Presidente: Sérvulo Azevedo Dias Junior
Secretário: Felipe Costa de Andrade Marinho
Endereço: Rua Coronel Auris Coelho, 235 - 2º ANDAR – Hospital do Coração
CEP: 59.020-090 - Natal – RN
Telefone: (84)4009-2030 - (84) 9196-4800
E-mail: sopern.sbpt@gmail.com

ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosario da Silva Ramos Costa
Secretária: Denise Maria Costa Haidar
Endereço: Travessa do Pimenta, 46 - Olho D'Água
CEP: 65.065-340 - São Luís – MA
Telefone: (98) 3226-4074 Fax: (98) 3231-1161
E-mail: rrcosta29@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Carlos Augusto Abreu Albério
Secretário: Márcia Cristina Corrêa Vasconcelos
Endereço: Faculdade de Medicina - Praça Camilo Salgado - 1 - Umarizal
CEP: 66050-060 - Belém – PA
Tel: (91)8115-5048
E-mail: ca.alberio@uol.com.br

SOCIEDADE ALAGOANA DE PNEUMOLOGIA

Presidente: Anatercia Passos Cavalcanti
Secretária: Seli Almeida
Endereço: Rua Walfrido Rocha 225 - Jatiuca
CEP: 57.036-800 - Maceió – AL
Telefone: (82) 33266618 Fax: (82)3323-3647
Email: sociedadealagoana.dt@gmail.com

SOCIEDADE AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Edson de Oliveira Andrade
Secretário: Mário Sérgio Monteiro Fonseca
Endereço: Rua Paraíba Conj. Abílio Nery, 2 quadra H - Adrianópolis
CEP: 69057-021 - Manaus – AM
Telefone: (92)3642-3864
E-mail: dredsonandrade@gmail.com

SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Eduardo Felipe Barbosa Silva
Secretário: Benedito Francisco Cabral Jr
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6
CEP: 70.200-003 - Brasília – DF
Tel/fax: (61) 3245-8001
E-mail: sbdt@ambr.org.br

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Filadelfia Passos Rodrigues Martins
Secretária: Micheline Aquino de Paiva
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 112, Aldeota
CEP: 60160-230 - Fortaleza – CE
Telefone: (85) 3087-6261 - 3092-0401
E-mail: assessoria@scpt.org.br – site: www.scpt.org.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Margarida Célia Lima Costa Neves
Secretária: Nélia Claudia Araújo
Endereço: Av. Oceânica, 551 - Ed. Barra Center - sala 112 - Barra
CEP: 40.160-010 - Salvador – BA
Tel/fax: (71) 3264-2427
E-mail: spba@terra.com.br site: www.pneumobahia.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO

Presidente: Firmino Braga Neto
Secretária: Cílea Aparecida Victória Martins
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514 –Ed. Blue Chip - Praia do Campo
CEP: 29.055-280 - Vitória – ES
Telefone: (27) 3345-0564 Fax: (27) 3345-1948
E-mail: firminobn@yahoo.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO

Presidente: Ayres Benedita Duarte dos Anjos Pivetta
Secretário: Paulo Cesar da Silva Neves
Endereço: Avenida Érico Preza, 1275 Res. Alphaville - Rua Das Mangabas 1440 - Jardim Itália
CEP: 78060-758- Cuiabá – MT
Telefone: (65)99779367
E-mail: dpivetta@terra.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Angela Maria Dias de Queiroz
Secretária: Lilian Andries
Endereço: Rua Dr. Arthur Jorge nº 2117 - 902, Bairro São Francisco
CEP: 79010-210 - Campo Grande - MS
Telefone: (67) 33252955 / (67) 99853782
E-mail: diasqueiroz@hotmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Domenico Capone
Secretário: Thiago Thomaz Mafort
Endereço: Rua da Lapa, 120 - 3º andar - salas 301/302 - Lapa
CEP: 20.021-180 - Rio de Janeiro – RJ
Tel/fax: (21) 3852-3677
E-mail: sopterj@sopterj.com.br site: www.sopterj.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Marcelo Tadday Rodrigues
Vice: Paulo Roberto Goldenfun
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403
CEP: 90.610-001 - Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3384-2889 Fax: (51) 3339-2998
E-mail: sptrs@sptrs.org.br site: www.sptrs.org.br

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Paulo Menzel Galvão
Secretária: Adriana Resplande
Endereço: Av. T 12, Quadra 123, Lote 19, nº 65 - Setor Bueno
CEP: 74.223-040 - Goiânia – GO
Telefone: (62) 3087-5844
E-mail: sgpt2007@gmail.com

SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Flávio Mendonça Andrade da Silva
Secretária: Munira Martins de Oliveira
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro
CEP: 30.130-180 - Belo Horizonte – MG
Tel/fax: (31) 3213-3197
E-mail: smpt@smpt.org.br

SOCIEDADE PARAIBANA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Geraldo Antônio de Medeiros
Secretário: Paulo Roberto de Farias Braga
Endereço: Dr. Severino Cruz, 277 - Centro
CEP: 58400258 - Campina Grande-Paraíba
Telefone: (83)33214498 e 99715554
E-mail: gadmedeiros@hotmail.com

SOCIEDADE PARANAENSE DE TISIOLOGIA E DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Carlos Eduardo do Valle Ribeiro
Secretário: Mariane Gonçalves Martynychen Canan
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10ª andar Batel
CEP: 80240-000 - Curitiba – PR
Tel/fax: (41) 3342-8889
E-mail: contato@pneumopr.org.br site: www.pneumopr.org.br

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Oliver Augusto Nascimento
Secretário: Bruno Guedes Baldi
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83 - Vila Clementino
CEP: 04.044-000 São Paulo – SP
Telefone: 0800 17 1618
E-mail: sppt@sppt.org.br site: www.sppt.org.br

SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Adriana Vellozo Gonçalves
Secretária: Ana Lúcia Pereira Lima Alves Dias
Endereço: Rua João Eugênio de Lima, 235 - Boa Viagem
CEP: 51030-360 - Recife – PE
Tel/fax: (81) 3326-7098
E-mail: pneumopernambuco@gmail.com

SOCIEDADE PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Cromwell Barbosa de Carvalho Melo
Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
Endereço: R. Areolino de Abreu, 1674. Centro
CEP: 64000-180 - Teresina – PI
Telefone: (86) 3226-1054
E-mail: cromwellmelo@hotmail.com

SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: José Barreto Neto
Secretário: Almiro Oliva Sobrinho
Endereço: Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211, Sala 206, Bairro São José
CEP: 49010-410 - Aracaju - SE
Telefone: (79) 3213-7352
E-mail: j.barreto@uol.com.br

Eventos 2014

NACIONAIS

Curso de Ventilação e Sono

Data: 27 a 29 de março de 2014 Local: Hotel Novotel, São Paulo/SP

Informações: Secretaria da SBPT

Portal: www.sbpt.org.br / Telefone: 0800616218

Curso de Atualização 2014

Data: 24 a 26 de abril de 2014 Local: Hotel Atlântico Búzios, Búzios/RJ.

Informações: Secretaria da SBPT

Portal: www.sbpt.org.br / Telefone: 0800616218

XXXVI Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia

Data: 07 a 11 de outubro de 2014 Local:

Expogramado, Gramado/RS

Informações: Secretaria da SBPT

Portal: www.sbpt.org.br / Telefone: 0800616218

INTERNACIONAIS

CHEST World Congress

Data: 21 a 24 de março de 2014 Local: Madrid/Espanha

Informações: www.chestnet.org

ATS 2014

Data: 16 a 21/05/2014

Local: San Diego/CA

Informações: www.thoracic.org

ERS 2014

Data: 06 a 10 de setembro de 2014

Local: Munique/Alemanha

Informações: www.ersnet.org

Chest 2014

Data: 25 a 30 de outubro de 2014

Local: Austin/Texas

Informações: www.chestnet.org



TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR? *Easy*

EasyOne



EasyOne PRO



SWISS
MADE

- **ESPIRÔMETRO DIGITAL**
- **ULTRASSÔNICO**
- **CALIBRAÇÃO ANUAL GRATUITA**
- **NÃO PRECISA DE SERINGA DE CALIBRAÇÃO**

Portátil, pesa 300 gramas, cabe no bolso, uso independente do computador. 400 exames com 2 pilhas alcalinas tamanho AA.

4 tipos de testes pulmonares: capacidade vital forçada (FVC), FVC com alça inspiratória (FVL), capacidade vital lenta (SVC) e ventilação voluntária máxima (MVV).

Programa EasyWare com atualização gratuita vitalícia.

Gera relatórios em qualquer impressora.

Memoriza mais de 500 exames no easyone e memória ilimitada no PC.

Exames em tempo real com visualização do sopro no pc.

- **SISTEMA PORTÁTIL DE ANÁLISES RESPIRATÓRIAS**
- **INCLUI ESPIROMETRIA E TESTES DE CAPACIDADE PULMONAR POR DIFUSÃO DE MONÓXIDO DE CARBONO (DLCO)**

Segue as diretrizes da ATS, simples, eficiente, rápido e confiável. Não necessita de gases de calibração.

Realiza um teste completo de DLCO em apenas 3 minutos.

Sem manutenção preventiva, limpeza de sensores, troca de gases, tempo aquecimento e problemas de qualidade.

Tela colorida sensível ao toque.

Manual de operação em português acessível pela tela do aparelho.

Preparado para possível módulo de expansão com a medição da capacidade residual funcional (FRC).



FLEXIMED
COMÉRCIO E SERVIÇOS DE PRODUTOS MÉDICOS HOSPITALARES LTDA

Rua Padre Chico, 85 - Cj84 - Perdizes - São Paulo/SP
Tel.: (11) 3864-6923 / 3864-2666 - Fax: (11) 3864-4875
www.fleximed.com.br - e-mail: vendas@fleximed.com.br



ÚNICO SPRAY formoterol/budesonida¹

- Controle **RÁPIDO** e **SUSTENTADO** da Asma.^{1,2}
- **ALCANÇE DAS PEQUENAS VIAS AÉREAS**, 50% a 70% de partículas finas.³
- **NÃO PRECISA** ser conservado em geladeira.



Referências bibliográficas: 1. Morice AH, Peterson S, Beckman O, Kukova Z. Efficacy and safety of a new pressurized metered-dose inhaler formulation of budesonide/formoterol in children with asthma: a superiority and therapeutic equivalence study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(1):152-9. 2. Noonan M, Rosenwasser LJ, Martin P, O'Brien CD, O'Dowd L. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in adults and adolescents with moderate to severe asthma: a randomised clinical trial. *Drugs*. 2006;66(17):2235-54. 3. Chambers F, Ludzik A. *In vitro* drug delivery performance of a new budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*. 2009 Jun;22(2):113-20.

VANNAIR® 6/100 mcg/inalação e VANNAIR® 6/200 mcg/inalação (fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida) VANNAIR® (fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida) é composto por substâncias que possuem diferentes modos de ação e que apresentam efeitos aditivos em termos de redução da asma do que outros produtos isoladamente. A budesonida é um glicocorticosteroide que tem uma rápida (dentro de horas) e dose-dependente ação antiinflamatória nas vias aéreas e o formoterol é um agonista beta-2-adrenérgico seletivo de início de ação rápido (1-3 minutos) e de longa duração (pelo menos 12 horas). **Indicações:** VANNAIR está indicado no tratamento da asma nos casos em que o uso de uma associação (corticosteroide inalatório com um beta-2 agonista de ação prolongada) é apropriado.

Contra-indicações: **Hipersensibilidade a budesonida, ao formoterol ou a outros componentes da fórmula.** **Cuidados e Advertências:**

Advertências: É recomendado que a dose seja titulada quando o tratamento de longo prazo é descontinuado e este não deve ser interrompido abruptamente. Para minimizar o risco de candidíase orofaríngea, o paciente deve ser instruído a lavar a boca com água após administrar as inalações de VANNAIR. Uma deterioração súbita e progressiva do controle da asma é um risco potencial e o paciente deve procurar suporte médico. Pacientes que necessitaram de terapia corticosteroide de alta dose emergencial ou tratamento prolongado de altas doses recomendadas de corticosteróides inalatórios podem exibir sinais e sintomas de insuficiência adrenal quando expostos a situações de estresse grave. Administração de corticosteroide sistêmico adicional deve ser considerada durante situações de estresse ou cirurgia eletiva.

VANNAIR deve ser administrado com cautela em pacientes com graves alterações cardiovasculares (incluindo anomalias do ritmo cardíaco), *diabetes mellitus*, hipocalcemia não tratada ou tireotoxicose. Pacientes com prolongamento do intervalo QTc devem ser cuidadosamente observados (para maiores informações vide bula completa do produto). **Uso durante a gravidez e a lactação:** categoria C de risco de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. A administração de **VANNAIR** em mulheres lactantes deve ser apenas considerada se os benefícios esperados para a mãe superarem qualquer possível risco para a criança (para maiores informações vide bula completa do produto).

Interações medicamentosas: o metabolismo da budesonida é mediado principalmente pela CYP3A4, uma subfamília do citocromo P450. Portanto, inibidores desta enzima, como o cetozonazol ou suco de *grapefruit* (pomelo), podem aumentar a exposição sistêmica à budesonida. A cimetidina apresenta um leve efeito inibidor sobre o metabolismo hepático da budesonida. Fármacos como a procainamida, fenotiazina, agentes antihistamínicos (terfenadina), inibidor da monoaminooxidase (MAO) e antidepressivos tricíclicos foram relacionados com um intervalo QTc prolongado e um aumento do risco de arritmia ventricular. **Os bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo os colírios oftálmicos) podem atenuar ou inibir o efeito do formoterol** (para maiores informações vide bula completa do produto).

Reações adversas: as reações adversas que foram associadas à budesonida ou ao formoterol são apresentadas a seguir. **Comum:** palpitações, candidíase na orofaringe, cefaléia, tremor, leve irritação na garganta, tosse, rouquidão.

Incomum: taquicardia, náusea, câibras musculares, tontura, agitação, ansiedade, nervosismo epurtações do sono. (para outras reações adversas, vide bula completa do produto). **Posologia:** a dose de **VANNAIR** deve ser individualizada conforme a gravidade da doença. Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser titulada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas. **VANNAIR® 6/100 mcg/inalação:** **Adultos (a partir de 18 anos de idade):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Em alguns casos, uma dose máxima de 4 inalações duas vezes ao dia pode ser requerida como dose temporária de manutenção durante a piora da asma. **Adolescentes (12-17 anos):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Durante a piora da asma a dose pode temporariamente ser aumentada para o máximo de 4 inalações duas vezes ao dia. **Crianças (6-11 anos):** 2 inalações duas vezes ao dia. Dose máxima diária: 4 inalações. **VANNAIR® 6/200 mcg/inalação:** **Adultos (a partir de 18 anos de idade):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Em alguns casos, uma dose máxima de 4 inalações duas vezes ao dia pode ser requerida como dose temporária de manutenção durante a piora da asma. **Adolescentes (12-17 anos):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Durante a piora da asma a dose pode temporariamente ser aumentada para o máximo de 4 inalações duas vezes ao dia. **Instruções de Uso:** vide bula completa do produto. **Superdose:** A superdosagem de formoterol irá provavelmente provocar efeitos típicos dos agonistas beta-2-adrenérgicos: tremor, cefaléia, palpitações e taquicardia. Poderá igualmente ocorrer hipotensão, acidose metabólica, hipocalcemia e hiperglicemia. Pode ser indicado um tratamento de suporte e sintomático. A administração de uma dose de 90 mcg durante três horas em pacientes com obstrução brônquica aguda e quando administrada três vezes ao dia como um total de 54 mcg/dia por 3 dias para a estabilidade asmática não suscitou quaisquer problemas de segurança. Não é esperado que uma superdosagem aguda da budesonida, mesmo em doses excessivas, constitua um problema clínico. Quando utilizado cronicamente em doses excessivas, podem ocorrer efeitos glicocorticosteroídes sistêmicos (para informações de superdosagem grave vide bula completa do produto).

Apresentações: **VANNAIR® 6/100 mcg/inalação:** Aerossol bucal 6/100 mcg/inalação em embalagem com 1 tubo contendo 120 doses. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO. VANNAIR® 6/200 mcg/inalação:** Aerossol bucal 6/200 mcg/inalação em embalagem com 1 tubo contendo 120 doses. **USO ADULTO. USO POR INALAÇÃO ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. (VAN005). AstraZeneca do Brasil Ltda., Rod. Raposo Tavares, Km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000 Tel.: 0800-0145578. www.astrazeneca.com.br

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

