



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.40, número 2, p. 99-206 Março/Abril 2014

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

ASMA

Utilidade do instrumento *Asthma Control Questionnaire 7* na avaliação do controle da asma

CIRURGIA

O papel da preservação do nervo intercostal no controle da dor aguda pós-toracotomia

DPOC

Os broncodilatadores podem melhorar a tolerância ao exercício na ausência de hiperinsuflação dinâmica em pacientes com DPOC?

FIBROSE CÍSTICA

Efeito de um programa de educação para cuidadores e pacientes com fibrose cística na contaminação de nebulizadores de uso domiciliar

FISIOTERAPIA

Effects of yoga breathing exercises on pulmonary function in patients with Duchenne muscular dystrophy: an exploratory analysis

PEDIATRIA

Função pulmonar de crianças e adolescentes sem sintomas respiratórios e com excesso de peso

TABAGISMO

Experimentation with and knowledge regarding water-pipe tobacco smoking among medical students at a major university in Brazil

TUBERCULOSE

Mycobacterium tuberculosis resistance to antituberculosis drugs in Mozambique

Utilização do *amplified Mycobacterium tuberculosis direct test* em amostras respiratórias de pacientes HIV positivos no Brasil

Drug-resistant tuberculosis in subjects included in the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance in Porto Alegre, Brazil

DESTAQUE

Experimentação de narguilé entre estudantes de medicina



Editorial:
Jaqueline Scholz Issa e
Gabriel Magalhães Lopes

Free Full Text in English

www.jornaldepneumologia.com.br



Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.40, número 2, p. 99-206 Março/Abril 2014

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
www.scielo.br/jbpneu



ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS

SciELO^{Brazil}

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

latindex

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 Sílvia Valente Barbas – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

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

Dany Jasinowodolinski – 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

Emílio 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, Montevideu, 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, Espanha

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 Dolhnikoff – 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 Tuder – 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



SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISILOGIA

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 Micoses – 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: jpnemo@jornaldepneumologia.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



Experiência



EDITORIAL

99 - Muito além do tabaco

Much more than cigarette smoking

Jaqueline Scholz Issa, Gabriel Magalhães Lopes

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLES

102 - Experimentation with and knowledge regarding water-pipe tobacco smoking among medical students at a major university in Brazil

Experimentação de e conhecimento sobre narguilé entre estudantes de medicina de uma importante universidade do Brasil

Stella Regina Martins, Renato Batista Paceli, Marco Antônio Bussacos, Frederico Leon Arrabal Fernandes, Gustavo Faibischew Prado, Elisa Maria Siqueira Lombardi, Mário Terra-Filho, Ubiratan Paula Santos

111 - Os broncodilatadores podem melhorar a tolerância ao exercício na ausência de hiperinsuflação dinâmica em pacientes com DPOC?

Can bronchodilators improve exercise tolerance in COPD patients without dynamic hyperinflation?

Maria Enedina Aquino Scuarcialupi, Danilo Cortozzi Berton, Priscila Kessar Cordoni, Selma Denis Squassoni, Elie Fiss, José Alberto Neder

119 - Efeito de um programa de educação para cuidadores e pacientes com fibrose cística na contaminação de nebulizadores de uso domiciliar

Effect that an educational program for cystic fibrosis patients and caregivers has on the contamination of home nebulizers

Adriana Della Zuana, Doroti de Oliveira Garcia, Regina Célia Turola Passos Juliani, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

128 - Effects of yoga breathing exercises on pulmonary function in patients with Duchenne muscular dystrophy: an exploratory analysis

Efeitos de exercícios respiratórios de ioga na função pulmonar de pacientes com distrofia muscular de Duchenne: uma análise exploratória

Marcos Rojo Rodrigues, Celso Ricardo Fernandes Carvalho, Danilo Forghieri Santaella, Geraldo Lorenzi-Filho, Suely Kazue Nagahashi Marie

134 - Função pulmonar de crianças e adolescentes sem sintomas respiratórios e com excesso de peso

Lung function in the absence of respiratory symptoms in overweight children and adolescents

Silvana Neves Ferraz de Assunção, Carla Hilário da Cunha Daltro, Ney Christian Boa Sorte, Hugo da Costa Ribeiro Júnior, Maria de Lourdes Bastos, Cleriston Farias Queiroz, Antônio Carlos Moreira Lemos

142 - *Mycobacterium tuberculosis* resistance to antituberculosis drugs in Mozambique

*Resistência de *Mycobacterium tuberculosis* aos tuberculostáticos em Moçambique*

Germano Manuel Pires, Elena Folgosa, Ndlovu Nquobile, Sheba Gitta, Nureisha Cadir

148 - Utilização do *amplified Mycobacterium tuberculosis direct test* em amostras respiratórias de pacientes HIV positivos no Brasil

*Use of amplified *Mycobacterium tuberculosis direct test* in respiratory samples from HIV-infected patients in Brazil*

Leonardo Bruno Paz Ferreira Barreto, Maria Cristina da Silva Lourenço, Valéria Cavalcanti Rolla, Valdiléia Gonçalves Veloso, Gisele Huf

155 - Drug-resistant tuberculosis in subjects included in the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance in Porto Alegre, Brazil

Tuberculose resistente em pacientes incluídos no II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Antituberculose realizado em Porto Alegre, Brasil

Vania Celina Dezoti Micheletti, José da Silva Moreira, Marta Osório Ribeiro, Afranio Lineu Kritski, José Ueleres Braga



sumário / Contents

- 164** - O papel da preservação do nervo intercostal no controle da dor aguda pós-toracotomia
The role of intercostal nerve preservation in acute pain control after thoracotomy
Marco Aurélio Marchetti-Filho, Luiz Eduardo Villaça Leão, Altair da Silva Costa-Junior

COMUNICAÇÃO BREVE / BRIEF COMMUNICATION

- 171** - Utilidade do instrumento *Asthma Control Questionnaire 7* na avaliação do controle da asma
Utility of Asthma Control Questionnaire 7 in the assessment of asthma control
Mariana Nadal Cardoso, Herberto José Chong-Neto, Lêda Maria Rabelo, Carlos Antônio Riedi, Nelson Augusto Rosário

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

- 175** - Musculoskeletal involvement in sarcoidosis
Acometimento músculo-esquelético na sarcoidose
Akasbi Nessrine, Abourazzak Fatima Zahra, Harzy Taoufik

RELATO DE CASO / CASE REPORT

- 183** - O valor da história familiar no diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade em crianças
The value of family history in the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in children
Joana Cardoso, Isabel Carvalho

- 188** - Linfadenite por *Mycobacterium bovis* BCG resistente a isoniazida e rifampicina em lactente com defeito no eixo IFN- γ /IL-12
Lymphadenitis caused by infection with an isoniazid- and rifampin-resistant strain of Mycobacterium bovis BCG in an infant with IFN- γ /IL-12 pathway defect
Lilian Martins Oliveira Diniz, Tiago Guimarães, Maria das Graças Rodrigues de Oliveira, Jorge Andrade Pinto, Silvana Spindola de Miranda

CARTAS AO EDITOR / LETTER TO THE EDITOR

- 193** - Solitary benign metastasizing leiomyoma: imaging features and pathological findings
Leiomioma metastático benigno solitário: aspectos de imagem e achados anatomopatológicos
Bernardo Corrêa de Almeida Teixeira, Kássia Mahfouz, Dante Luiz Escuissato, Ana Flávia Cardoso Buarque Costa, Lúcia de Noronha

- 196** - Rastreamento de câncer de pulmão por meio de TC de baixa dosagem no Brasil: protocolo de pesquisa
Low-dose CT screening for lung cancer in Brazil: a study protocol
Ricardo Sales dos Santos, Juliana Franceschini, Fernando Uliana Kay, Rodrigo Caruso Chate, Altair da Silva Costa Júnior, Fernando Nunes Galvão de Oliveira, André Luiz Cavalcante Trajano, José Rodrigues Pereira, Jose Ernesto Succi, Roberto Saad Junior

- 200** - Reconstrução de parede torácica com placas de titânio após ressecção de tumor desmoide
Chest wall reconstruction with titanium plates after desmoid tumor resection
Fernando Luiz Westphal, Luís Carlos de Lima, José Corrêa Lima Netto, Stephany da Cunha Seelig, Katienne Frota de Lima

- 203** - Oxigenação extracorpórea por membrana no tratamento da SARA pós-pneumonectomia
Extracorporeal membrane oxygenation for postpneumectomy ARDS
Maurício Guidi Saueressig, Patrícia Schwarz, Rosane Schlatter, Alexandre Heitor Moreschi, Orlando Carlos Belmonte Wender, Amarilio Vieira de Macedo-Neto

Muito além do tabaco

Much more than cigarette smoking

Jaqueline Scholz Issa, Gabriel Magalhães Lopes

A condição humana fragilizada pelo medo da morte, pelo sofrimento afetivo, pelas doenças e pelo envelhecimento imprime ao ser humano a busca pelo prazer. O uso de drogas lícitas ou ilícitas é bom exemplo desse fato. Muitas vezes, isso ocorre de forma tão intensa que condena o indivíduo a morte prematura ou a subjugar a própria vida. Para agravar esta situação a sociedade ocidental, a todo o momento, é bombardeada por propagandas que incentivam o consumo de produtos. O consumo torna-se sinônimo de felicidade.

A indústria do tabaco talvez tenha sido a pioneira em explorar e abordar esse aspecto na publicidade do cigarro,⁽¹⁾ sendo responsável pela indução de bilhões de usuários a dependência ao produto e, como consequência, a morte precoce e a perda de qualidade de vida, determinando um ônus sem precedentes aos sistemas de saúde ao redor de todo o planeta. A consequência dessa epidemia tabágica foi a adoção de medidas restritivas para reduzir o consumo, e isso motivou a indústria do tabaco a buscar produtos que pudessem manter a dependência a nicotina, mas com um rótulo como “menos prejudiciais à saúde” do que cigarros típicos.⁽²⁾ Dentro desse contexto, produtos como *hooka* ou narguilé, e mais recentemente o cigarro eletrônico, passaram a ser propagados como “inócuos”, sem de fato terem respaldo científico para tanto. A evidência da presença de menos substâncias tóxicas nessas formas alternativas do tabaco em comparação ao cigarro convencional tem sido o argumento usado e explorado para isso, mas, de fato, não existem dados suficientes para se considerar que o uso dessas substâncias em menor concentração, mas de forma contínua e perpetuada pela presença do vapor de nicotina, seja inócuo.

No epicentro dessa discussão, o presente volume do Jornal Brasileiro de Pneumologia apresenta o artigo original de Martins et al.⁽³⁾ sobre a experimentação de narguilé, a prevalência de seu uso e o conhecimento sobre o assunto entre estudantes de medicina do terceiro e sexto anos da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em São Paulo (SP), entre 2008 e 2013.

Apesar de a maioria dos estudantes reconhecer o potencial de risco a saúde pelo uso do produto, seja pelo risco de contaminação por bactérias e vírus, seja pelo próprio potencial de dependência a nicotina determinado pelo uso do produto, além da alta exposição a elevadas concentrações de monóxido de carbono, tal conhecimento não impediu que mais de 40% daqueles estudantes do sexo masculino experimentassem o produto. A baixa prevalência do uso de cigarros entre os estudantes de medicina do terceiro e sexto anos de curso (9,78% e 5,26% entre os homens, respectivamente, e 1,43% e 2,65% entre as mulheres) claramente demonstra a efetividade das políticas públicas de desestímulo à iniciação do tabagismo, realizadas há mais de 20 anos no Brasil; por outro lado, isso reforça o alcance do marketing e da publicidade que disseminam o uso de formas alternativas do tabaco.

A redução do tabagismo no Brasil nos últimos 5 anos tem sido gradual e constante entre os homens, com uma variação de 21% em 2008 para 18% em 2012.⁽⁴⁾ Essa taxa entre as mulheres diminuiu e tem se mantido estável desde 2008, oscilando entre 12% e 13%. Atualmente, já temos mais ex-fumantes que fumantes no Brasil e eles representam 22% da população. Em uma revisão sistemática da literatura sobre o uso de álcool e tabaco entre adolescentes de 10 a 19 anos, Barbosa et al.⁽⁵⁾ encontraram que a prevalência de uso atual de tabaco (uso na época da pesquisa ou no mês anterior) variou de 2,4% a 22,0%, com média de 9,3% no Brasil. Embora o risco de início de consumo de tabaco por adolescentes seja maior quando têm pais fumantes, há outros fatores familiares associados, como práticas parentais com baixa aceitação e baixo controle comportamental dos filhos.⁽⁶⁾ Além das implicações do uso do tabaco sobre a saúde do adolescente, há que se ressaltar também que seu uso associado ao consumo de maconha é elevado.

A indústria do tabaco sabe que tem ao seu lado fatores que facilitam por demais a experimentação de qualquer produto que contenha nicotina entre os jovens, primeiramente pela curiosidade, assim como pela influência da simbologia de ritual de

passagem, ausência de maturidade de estruturas cerebrais que inibem atos de impulsividade, influência do grupo e o próprio desejo de enfrentamento, ou seja, um conjunto de fatores que deixa os jovens particularmente seduzidos pelo fascínio de experimentar e consumir drogas.

É relevante destacar a importância da influência cultural e da mídia sobre os jovens, visto que a adolescência é uma fase crucial no desenvolvimento da personalidade e da individualidade. Nessa fase, o adolescente é muito influenciável, e o marketing e a propaganda atingem propositalmente os jovens, os tendo como alvos. Estudos evidenciam que a propaganda de cigarros tem uma grande influência no consumo de tabaco por jovens.⁽⁷⁾ A divulgação via judicial de documentos secretos da indústria do tabaco nos EUA comprova a estratégia de direcionar a propaganda do cigarro preferencialmente para crianças e adolescentes.

O resultado é que as novas vivências tendem a ser experimentadas com grande intensidade, e o uso de álcool, cigarros e outras drogas é um comportamento frequente, o que torna esse período de vida crucial na maioria dos estudos e programas de prevenção de dependência de substâncias. Aproximadamente 72% dos adolescentes nos EUA relatam ter experimentado álcool; no Brasil, essa prevalência chega a 84,3% entre estudantes de 17-18 anos de idade.⁽⁸⁾ Em relação aos cigarros, nos EUA, a prevalência de seu uso alguma vez na vida é de 43,6% entre adolescentes e, no Brasil, essa prevalência é de 32,1% aos 18 anos.

Em 2009, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar,⁽⁹⁾ 24,2% dos escolares que frequentavam o nono ano do ensino fundamental experimentaram cigarros e 6,3% os usavam habitualmente. Não houve diferenças entre meninos e meninas; no entanto, o uso foi maior nas escolas públicas (26,4%) do que nas escolas privadas (18,3%).

Os fatores ambientais constituem importantes fatores de risco para a experimentação e a manutenção do uso de álcool e tabaco na adolescência, bem como a progressão para outras drogas.⁽¹⁰⁾ Os fatores de proteção são menos pesquisados na literatura do que os fatores de risco. Os principais fatores de proteção relativos ao uso de álcool e cigarros são a capacidade de enfrentar e superar problemas, principalmente no sexo feminino; a religiosidade; a realização de pelo menos uma refeição com pais ou responsáveis na maioria dos dias da semana; e o conhecimento dos

pais ou responsáveis sobre o que os adolescentes fazem em seu tempo livre nos últimos 30 dias. O monitoramento parental eficaz parece ser o maior fator de proteção ao uso de álcool, tabaco e outras drogas na adolescência e pode ser a base para os fatores de proteção supracitados. Da mesma forma, a família também pode ser um dos fatores de risco mais importantes para o início de uso de álcool ou tabaco na adolescência, quando os adolescentes têm pais que também fazem uso de álcool ou de tabaco, assim como quando há desestruturação familiar e relacionamento ruim com os pais.

A propaganda do cigarro foi proibida no Brasil em 2000. Esse fato contribuiu sobremaneira para a redução na prevalência do tabagismo no país. Estudos mostram que os adolescentes que são mais expostos a essas propagandas são os mesmos que as apreciam e que acabam fazendo uso mais frequente dessas drogas, ou seja, a propaganda comprovadamente estimula o consumo e contribui para o aumento de todos os desfechos desfavoráveis desse consumo.⁽⁷⁾

Há um debate considerável sobre o papel dos produtos alternativos ao tabaco (*smokeless*) em reduzir os danos à saúde causados pelo tabaco. Dos produtos alternativos ao tabaco, a Suécia tem experiência com uso do *snus*, um tablete de nicotina de uso sublingual adotado como alternativa ao cigarro comum. Uma revisão sobre uso de *snus* sugere que ele é menos prejudicial para a saúde do que cigarros, reduzindo o risco de doenças cardiovasculares, respiratórias e neoplásicas.⁽¹¹⁾

Parte da comunidade científica mundial acredita na adoção de uma política de regulamentação que determine o desestímulo ao consumo dos produtos de nicotina mais prejudiciais⁽¹²⁾ (cigarros ou produtos de tabaco inalado por combustão) por produtos que são muito menos prejudiciais, como o *snus* e, possivelmente, o cigarro eletrônico.⁽¹³⁾ Esse último, devido à semelhança com o cigarro convencional, tem se mostrado a forma mais atrativa de consumo de nicotina, considerando que o consumo e venda mundial têm alcançado cifras alarmantes nos países onde sua comercialização é permitida. No Brasil, a comercialização do produto é proibida. Nos EUA, essa já é forma de experimentação preferida por 25% dos jovens americanos.

O fato é que a fragilidade humana nos torna vulneráveis ao uso de substâncias com efeitos

psicoativos e somente as evidências científicas cumulativas permitem a escolha de políticas públicas que possam proteger a sociedade da vulnerabilidade e compatibilizar a vida em sociedade sem degradá-la.

Uma sociedade construída num modelo de consumo inconsequente e irracional evidentemente fica vulnerável ao consumo de drogas e a todo ônus dessa condição. Somente a análise abrangente e criteriosa da questão permitirá adoção de políticas públicas que minimizem o impacto do consumo de drogas e que sejam efetivas em reduzir a exposição ao risco, considerando a vulnerabilidade da condição humana.

Jaqueline Scholz Issa

Cardiologista responsável, Programa de Tratamento do Tabagismo, Departamento de Cardiopneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil

Gabriel Magalhães Lopes

Psiquiatra, Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência e Programa Equilíbrio, Departamento e Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil

Referências

- Cummings KM, Morley CP, Horan JK, Steger C, Leavell NR. Marketing to America's youth: evidence from corporate documents. *Tob Control*. 2002;11 Suppl 1:15-17. http://dx.doi.org/10.1136/tc.11.suppl_1.i5
- Shiffman S, Gitchell JG, Warner KE, Slade J, Henningfield JE, Pinney JM. Tobacco harm reduction: conceptual structure and nomenclature for analysis and research. *Nicotine Tob Res*. 2002;4 Suppl 2:S113-29. <http://dx.doi.org/10.1080/1462220021000032717>
- Martins SR, Paceli RB, Bussacos MA, Fernandes FL, Prado GF, Lombardi EM, et al. Experimentation with and knowledge regarding water-pipe tobacco smoking among medical students at a major university in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2014;40(2):102-110.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. *Vigitel Brasil 2012: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
- Barbosa Filho VC, Campos Wd, Lopes Ada S. Prevalence of alcohol and tobacco use among Brazilian adolescents: a systematic review. *Rev Saude Publica*. 2012;46(5):901-17. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102012000500018>
- Gilman SE, Rende R, Boergers J, Abrams DB, Buka SL, Clark MA, et al. Parental smoking and adolescent smoking initiation: an intergenerational perspective on tobacco control. *Pediatrics*. 2009;123(2):e274-81. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-2251>
- dos Santos RP, Pasqualotto AC, Segat FM, Guillande S, Benvegnú LA. A relação entre o adolescente e o cigarro: o marketing como fator predisponente. *Pediatria (São Paulo)*. 1999;21:103-11.
- Madruga CS, Laranjeira R, Caetano R, Pinsky I, Zaleski M, Ferri CP. Use of licit and illicit substances among adolescents in Brazil--a national survey. *Addict Behav*. 2012;37(10):1171-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.05.008>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE. [cited 2013 Dec 1]. Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar 2009. [Adobe Acrobat document, 138p.]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pense/pense.pdf>
- National Institutes of Health. National Institute on Drug Abuse [homepage on the Internet]. Bethesda: National Institute on Drug Abuse. [updated 2012 Dec 1; cited 2013 Jan 1]. DrugFacts: High School and Youth Trends. Available from: <http://www.nida.nih.gov/infofacts/HSYouthtrends.html>.
- J Foulds, Ramstrom L, Burke M, Fagerström K. Effect of smokeless tobacco (snus) on smoking and public health in Sweden. *Tob Control*. 2003;12(4):349-59. <http://dx.doi.org/10.1136/tc.12.4.349>
- Bates C, Fagerström K, Jarvis MJ, Kunze M, McNeill A, Ramström L. European Union policy on smokeless tobacco: a statement in favour of evidence based regulation for public health. *Tob Control*. 2003 Dec;12(4):360-7. <http://dx.doi.org/10.1136/tc.12.4.360>
- Vansickel A, Eissenberg T. Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration. *Nicotine Tob Res*. 2013;15(1):267-70. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntr316>

Experimentation with and knowledge regarding water-pipe tobacco smoking among medical students at a major university in Brazil^{*,**}

Experimentação de e conhecimento sobre narguilé entre estudantes de medicina de uma importante universidade do Brasil

Stella Regina Martins, Renato Batista Paceli, Marco Antônio Bussacos, Frederico Leon Arrabal Fernandes, Gustavo Faibischew Prado, Elisa Maria Siqueira Lombardi, Mário Terra-Filho, Ubiratan Paula Santos

Abstract

Objective: Water-pipe tobacco smoking is becoming increasingly more common among young people. The objective of this study was to estimate the prevalence of the use of water pipes and other forms of tobacco use, including cigarette smoking, among medical students, as well as to examine the attitudes, beliefs, and knowledge of those students regarding this issue. **Methods:** We administered a questionnaire to students enrolled in the University of São Paulo School of Medicine, in São Paulo, Brazil. The respondents were evaluated in their third and sixth years of medical school, between 2008 and 2013. Comparisons were drawn between the two years. **Results:** We evaluated 586 completed questionnaires. Overall, the prevalence of current cigarette smokers was low, with a decline among males (9.78% vs. 5.26%) and an increase among females (1.43% vs. 2.65%) in the 3rd and 6th year, respectively. All respondents believed that health professionals should advise patients to quit smoking. However, few of the medical students who smoked received physician advice to quit. Experimentation with other forms of tobacco use was more common among males ($p < 0.0001$). Despite their knowledge of its harmful effects, students experimented with water-pipe tobacco smoking in high proportions (47.32% and 46.75% of the third- and sixth-year students, respectively). **Conclusions:** The prevalence of experimentation with water-pipe tobacco smoking and other forms of tobacco use is high among aspiring physicians. Our findings highlight the need for better preventive education programs at medical schools, not only to protect the health of aspiring physicians but also to help them meet the challenge posed by this new epidemic.

Keywords: Tobacco products; Smoking/prevention & control; Education, medical, undergraduate; Health knowledge, attitudes, practice.

Resumo

Objetivo: O fumo de narguilé com tabaco está aumentando entre os jovens. O objetivo deste trabalho foi estimar a prevalência do uso de narguilé e outras formas de consumo de tabaco, incluindo o fumo de cigarros, entre estudantes de medicina, assim como as atitudes, crenças e conhecimento desses alunos sobre esse assunto. **Métodos:** Um questionário foi aplicado aos estudantes da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os entrevistados eram alunos de terceiro e sexto anos entre 2008 e 2013. As respostas foram comparadas entre os dois anos de graduação. **Resultados:** 586 estudantes responderam ao questionário. A prevalência de fumantes foi baixa, com um declínio entre os homens (9,78% contra 5,26%) e um aumento no sexo feminino (1,43% contra 2,65%) no 3º e 6º ano, respectivamente. Todos os entrevistados acreditavam que profissionais de saúde devem aconselhar os pacientes a parar de fumar. No entanto, a maioria dos estudantes de medicina fumantes não recebeu aconselhamento médico para deixar de fumar. A experimentação de outros produtos derivados do tabaco foi maior entre os homens ($p < 0.0001$). Apesar do conhecimento de seus efeitos nocivos à saúde, a experimentação de narguilé foi alta (47,32% e 46,75% entre alunos do terceiro e sexto anos, respectivamente). **Conclusões:** A prevalência da experimentação de narguilé com tabaco e de outras formas de uso de tabaco é alta entre os futuros médicos. Nossos achados enfatizam a necessidade de melhores programas de educação preventiva em universidades médicas para proteger a saúde dos futuros médicos e para ajudá-los a enfrentar esse novo desafio epidêmico.

Descritores: Produtos do tabaco; Hábito de fumar/prevenção & controle; Educação de graduação em medicina; Conhecimentos, atitudes e prática em saúde.

*Study carried out under the auspices of the Smoking Cessation Program, Pulmonary Division, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

Correspondence to: Stella Regina Martins. Avenida Dr. Êneas de Carvalho Aguiar, 44, 8º andar, bloco 2, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 2661-5191. Fax: 55 11 2661-5695. E-mail: stellamartins@uol.com.br

Financial support: None

Submitted: 9 December 2013. Accepted, after review: 12 March 2014.

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

Introduction

The water pipe used for smoking tobacco was invented in India during the reign of Emperor Akbar (1556-1605) by a physician named Hakim Abul Fath, who suggested that if tobacco smoke passed through a small receptacle of water before being inhaled it would have fewer ill effects on human health. That historical account might be responsible for the current belief that such a water pipe (now known by various names, including narghile, hookah, shisha, and hubble-bubble) is a less harmful way to smoke tobacco. That belief is reinforced by irresponsible marketing practices. For example, the label of a popular brand of water-pipe tobacco available in southwest Asia and North America states "0% tar and 0.5% nicotine".

⁽¹⁾ In addition to that false sense of safety, reasons for the worldwide spread of the use of water pipes might include increased awareness of the negative health effects of cigarette smoking and the pleasing social interaction that comes with water-pipe tobacco smoking sessions. However, water-pipe tobacco smokers usually share the same mouthpiece (passing it from person to person), which can facilitate the spread communicable diseases, such as colds, respiratory infections, tuberculosis, hepatitis, and herpes. There have been reports of drug-resistant tuberculosis being transmitted via water-pipe tobacco smoking.⁽²⁻⁵⁾

Because of the quick-light charcoal used in water-pipe tobacco smoking, the average carbon monoxide-nicotine ratio in water-pipe smoke is 50:1, compared with 16:1 in cigarette smoke.⁽⁶⁾ Among water-pipe tobacco smokers, there have been reports of carbon monoxide poisoning, manifesting as headache, dizziness, nausea, and weakness, followed by syncope.⁽⁷⁾ The truth is that water-pipe smokers are exposed to many hazardous substances. In 2010, Akl et al.⁽⁸⁾ conducted a systematic review of 24 studies of the health effects of water-pipe tobacco smoking. The authors found that water-pipe tobacco smoking was significantly associated with lung cancer (OR = 2.12; 95% CI: 1.32-3.42) and respiratory illness (OR = 2.3; 95% CI: 1.1-5.1).

One critical point is that the smoking control community will need to counter the current erroneous argument that water-pipe tobacco smoking has fewer ill effects on human health than does cigarette smoking. In 2009, the state of São Paulo, Brazil, enacted Law no. 13779, which prohibited the sale of water pipes to minors

(individuals < 18 years of age).⁽⁹⁾ Nevertheless, there is a need for additional public health campaigns advising water-pipe tobacco smokers of the health risks to which they are exposing themselves.

As aspiring physicians, medical students might eventually play an important role in shaping smoking control policies. Therefore, it is important that such students are aware of the myths and realities regarding the use of the water pipes. However, there have been few studies of the prevalence of water-pipe tobacco smoking among medical students. In addition, there are few data related to the knowledge, beliefs, and attitudes of such students regarding this subject.

The purpose of this study was to estimate the prevalence of experimentation with water-pipe tobacco smoking, as well as with other forms of tobacco use, including cigarette smoking, cigar/cheroot smoking, pipe smoking, and the use of smokeless tobacco products (chewing tobacco and snuff), among third- and sixth-year medical students. An additional objective was to evaluate attitudes, beliefs, and knowledge of those students regarding the various forms of tobacco use.

Methods

Medical students at the *Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* (FMUSP, University of São Paulo School of Medicine) were asked to complete a structured questionnaire regarding their smoking habits. The questionnaire was composed of questions from the Global Health Professions Student Survey⁽¹⁰⁾ and additional modules. The respondents were third- and sixth-year students who were present during regular medical school classes. The questionnaire was administered to students in the second semester of their third year and to the same class of students in the second semester of their sixth year. Three classes of students were evaluated: those in their third year in 2008 and in their sixth year in 2011; those in their third year in 2009 and in their sixth year in 2012; and those in their third year in 2010 and in their sixth year in 2013. The questionnaire was completed on a voluntary basis, and all participating students gave written informed consent. The study was approved by the Research Ethics Committee of the FMUSP *Hospital das Clínicas*.

Water-pipe tobacco smoking and other forms of tobacco smoking were defined as ever having

taken at least a few puffs. Students who had smoked 100 or more cigarettes in their lifetime and were currently smoking were classified as cigarette smokers. Chart 1 shows the questionnaire used in the present study.

Descriptive statistics were calculated. We used Pearson's chi-square test or Fisher's exact test for statistical analyses comparing the proportions of positive responses between the two medical school years. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. Data were analyzed with the Statistical Analysis System, version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

We evaluated 586 questionnaires, completed by third-year medical students ($n = 335$) and sixth-year medical students ($n = 251$). In medical schools in Brazil, the sixth year is the clinical internship year. During that phase, classes are held less often, which could explain the relatively low number of respondents among the sixth-year students.

The mean ages of the third-year and sixth-year students were 22.0 ± 2.76 years and 24.0

± 1.94 years, respectively. The prevalence of cigarette smoking was significantly higher among male medical students in their third year than among their sixth-year counterparts (Table 1). Table 1 shows that other forms of tobacco use were significantly more common among male students than among female students, in both of the medical school years evaluated ($p < 0.0001$ for both years). Experimentation with water-pipe tobacco smoking was also more common among the male students (Table 1). The overall prevalence of cigarette smoking among the respondents was quite low and was even lower among the female respondents. The form of tobacco use for which the prevalence was highest was water-pipe smoking (47.32% and 46.75% among the third- and sixth-year students, respectively). As can be seen in Table 1, approximately 40% and 53% of the female and male students, respectively, had experimented with water-pipe tobacco smoking by their third year of medical school ($p < 0.005$ between the genders).

According to their responses on the questionnaire, all of the students who were cigarette smokers in their third or sixth year of

Chart 1 - Questionnaire used in the study.

Questionnaire Please answer Yes or No.
1. Do you smoke cigarettes?
2. Have you ever used other tobacco products (cigars, pipe tobacco, cheroots, chewing tobacco, or snuff)?
3. Have you ever smoked tobacco from a water pipe?
4. Should health professionals routinely advise their smoking patients to quit?
5. Does the likelihood that smokers will quit increase if a health professional advises them to do so?
6. Are health professionals who smoke cigarettes less likely to advise their cigarette-smoking patients to quit?
7. Is smoking a pipe, cigar, or cheroot less harmful, because people puff less or don't inhale?
8. Is cigar or pipe smoke less harmful than cigarette smoke, because it has fewer additives?
9. Should health professionals routinely advise patients to avoid other forms of tobacco use?
10. Do health professionals serve as role models for their patients and the public?
11. Does water-pipe tobacco smoking have fewer harmful health effects, because impurities in the smoke are filtered out through the water bowl?

medical school believed that health professionals should advise their patients who smoke to quit smoking. Table 2 shows that the majority of the respondents believe that the likelihood of smokers quitting increases if they are advised to do so by health professionals. However, most of aspiring physicians who were cigarette smokers were not advised to quit by a health professional: 15 (79%) of the 19 smokers evaluated in their third year; and 8 (89%) of the 9 smokers evaluated in their sixth year.

Health care professionals who smoke cigarettes are less likely to advise their cigarette-smoking patients to quit—that was the belief of 64.5% and 71.6% of the non-cigarette smoking medical students in their third and sixth years,

respectively. However, among the smoking students, the proportion of who believed that health professionals who smoke cigarettes are less likely to advise their cigarette-smoking patients to quit increased from 30% in the third year to 50% in the sixth year (Table 2).

Table 3 shows that only a minority of the respondents believed that cigar, pipe, and cheroot smoking is less harmful because smokers puff less or do not inhale. Among the third-year students evaluated, the erroneous belief that cigar and pipe smoking is less harmful because the tobacco involved has lower concentrations of additives was held by 8.33% and 19.01% of the ever-users and never-users of tobacco products other than cigarettes and water-pipe tobacco (p

Table 1 – Prevalence of the various forms of tobacco use among medical students in their third year (in 2008, 2009, or 2010) and sixth year (in 2011, 2012, or 2013), by gender.^a

Form of tobacco use	Third-year medical students		p*	Sixth-year medical students		p*
	Females	Males		Females	Males	
	n = 146	n = 189		n = 114	n = 137	
	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)	
Cigarette smoking ^b	2/140 (1.4)	18/184 (9.8)	< 0.001	3/113 (2.7)	7/133 (5.3)	ns
Cigar, pipe, or cheroot smoking, ^c together with tobacco chewing or snuff dipping	16/146 (11.0)	56/189 (30.0)	< 0.0001	13/114 (11.4)	46/137 (33.6)	< 0.0001
Water-pipe tobacco smoking ^c	58/146 (40.0)	101/189 (53.4)	< 0.005	46/113 (40.7)	70/137 (51.0)	ns

n/N: positive responses/total respondents; and ns: not significant. ^aSome denominators vary, because of missing data. ^bDefined as lifetime smoking of ≥ 100 cigarettes and currently describing oneself as a cigarette smoker. ^cDefined as having ever taken one or more puffs. *Pearson's chi-square test.

Table 2 – Attitudes, beliefs, and knowledge regarding cigarette smoking held by medical students in their third year (in 2008, 2009, or 2010) and sixth year (in 2011, 2012, or 2013), by cigarette smoking status.^a

Question	Third-year medical students		p*	Sixth-year medical students		p*
	Smokers ^b	Nonsmokers		Smokers ^b	Nonsmokers	
	n = 20	n = 324		n = 10	n = 237	
	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)	
Should health professionals routinely advise their smoking patients to quit?	20/20 (100)	292/304 (96.0)	ns	10/10 (100)	234/237 (99.0)	ns
Does the likelihood that smokers will quit increase if a health professional advises them to do so?	18/20 (90.0)	273/300 (91.0)	ns	10/10 (100)	222/236 (94.0)	ns
Are health professionals who smoke cigarettes less likely to advise their cigarette-smoking patients to quit?	6/20 (30.0)	194/301 (64.4)	< 0.005	5/10 (50.0)	166/232 (71.5)	ns

n/N: positive responses/total respondents; and ns: not significant. ^aSome denominators vary, because of missing data. ^bDefined as lifetime smoking of ≥ 100 cigarettes and currently describing oneself as a cigarette smoker. *Pearson's chi-square test.

< 0.05). The majority of the respondents believed that health professionals should routinely advise their patients not to use any tobacco product (smoked or smokeless).

Table 4 shows that more than 80% of the aspiring physicians evaluated agreed that health professionals occupy a position of leadership and are role models for their patients, as well as for the general population. More than 98% of the respondents knew that impurities in water-pipe tobacco smoke are not filtered out through the water bowl.

Discussion

In the present study, the proportions of self-described cigarette smokers among the respondents were lower than those reported for medical students at other universities in Brazil and abroad, as well as being lower than the current estimated prevalence in the general population of Brazil.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ The National Survey of Health and Nutrition conducted in Brazil in 1989 among smokers > 15 years of age and the Telephone-based System for the Surveillance of Risk and Protective Factors

Table 3 – Comparison between ever-users or never-users of tobacco products other than cigarettes and water-pipe tobacco, in terms of their attitudes, beliefs, and knowledge regarding such products, among medical students in their third year (in 2008, 2009, or 2010) and sixth year (in 2011, 2012, or 2013).^a

Question	Third-year medical students		p*	Sixth-year medical students		p*
	Ever-user ^b	Never-user		Ever-user ^b	Never-user	
	n = 72 n/N (%)	n = 263 n/N (%)		n = 59 n/N (%)	n = 193 n/N (%)	
Is smoking a pipe, cigar, or cheroot less harmful, because people puff less or don't inhale?	6/72 (8.3)	20/263 (7.6)	ns	3/57 (5.2)	6/191 (3.1)	ns
Is cigar or pipe smoke less harmful than cigarette smoke, because it has fewer additives?	6/72 (8.3)	50/263 (19.0)	< 0.05	2/57 (3.5)	20/187 (10.7)	ns
Should health professionals routinely advise patients to avoid other forms of tobacco use?	71/72 (99.0)	248/263 (94.3)	ns	56/59 (95.0)	183/193 (95.0)	ns

n/N: positive responses/total respondents; and ns: not significant. ^aSome denominators vary, because of missing data. ^bDefined as having ever taken one or more puffs from a pipe, cigar, or cheroot; ever having chewed tobacco; or ever having dipped snuff. *Pearson's chi-square test.

Table 4 – Comparison between ever-smokers or never-smokers of water-pipe tobacco, in terms of their attitudes, beliefs, and knowledge about water-pipe tobacco smoking, among medical students in their third year (in 2008, 2009, or 2010) and sixth year (in 2011, 2012, or 2013).^a

Question	Third-year medical students		p*	Sixth-year medical students		p*
	Ever-smoker ^b	Never-smoker		Ever-smoker ^b	Never-smoker	
	n = 159 n/N (%)	n = 176 n/N (%)		n = 116 n/N (%)	n = 135 n/N (%)	
Do health professionals serve as role models for their patients and the public?	131/158 (83.0)	148/176 (84.0)	ns	105/116 (90.5)	119/135 (88.1)	ns
Does water-pipe tobacco smoking have fewer harmful health effects, because impurities in the smoke are filtered out through the water bowl?	2/159 (1.2)	1/175 (0.5)	ns	0/113 (0)	3/131 (2.2)	ns

n/N: positive responses/total respondents; and ns: not significant. ^aSome denominators vary, because of missing data. ^bDefined as having ever taken one or more puffs of water-pipe tobacco smoke. *Pearson's chi-square test.

for Chronic Diseases in the population >18 years of age in 27 Brazilian cities showed that public policies for smoking control led to a drop in the prevalence of smokers from 34.8% in 1989 to 12.0% in 2012, corresponding to a 65.51% decrease.^(13,15) It is noteworthy that, in the present study, most of the medical students who smoked reported that they were never advised to quit by a health professional. Medical schools have an ethical responsibility not only to educate but also to raise awareness of health hazards and provide treatment to protect the health of their students.

We found it surprising that, among the medical students evaluated here, experimentation with other forms of tobacco use, such as cigar, pipe, and cheroot smoking, was more common than was cigarette smoking. Experimentation with water-pipe tobacco smoking was critically high among the aspiring physicians at FMUSP, males and females alike. A review of studies on the prevalence of experimentation with water-pipe tobacco smoking among medical students showed that our result (47.0%) is similar to those reported for medical schools in England (51.7%),⁽¹⁶⁾ Canada (40%),⁽¹⁷⁾ and South Africa (43.5%),⁽¹⁸⁾ whereas it is higher than that reported for a medical school in Turkey (28.6%).⁽¹⁹⁾

Water-pipe tobacco smoking is the first new tobacco trend of the 21st century.⁽²⁰⁾ It is spreading around the world, having become as fashionable as cigars were in the last century, especially among young professionals and college students.⁽²⁰⁾ According to Morton et al. (2013), the self-reported prevalence of water-pipe tobacco smoking is highest among the male population of Vietnam (13.02%) and the female population of Russia (3.19%), whereas it remains low in Brazil (0.18% and 0.1% among men and women, respectively).⁽²¹⁾ Another possible reason for the spread of water-pipe tobacco smoking is the success of programs to prevent initiation of the (cigarette) smoking habit and to encourage (cigarette) smoking cessation, in Brazil and worldwide. As a result of such anti-smoking campaigns, which target cigarette smokers, susceptible individuals have opted for or migrated to other forms of tobacco use, especially water-pipe smoking.⁽²²⁾

The way in which a water pipe is smoked is completely different from the way in which a cigarette is smoked. With a water pipe, smokers inhale combustion products from the charcoal used in heating the tobacco as well as the tobacco

smoke itself; the smoke is cooled and appears smoother and easier to inhale because it passes through the water bowl. The way in which an individual smokes a water-pipe (frequency of puffing, depth of inhalation, and length of the smoking session) affects the concentrations of toxins absorbed by the smoker. For example, in a typical (one hour) water-pipe tobacco smoking session, a smoker can inhale 100-200 times the volume of smoke inhaled from a single cigarette.⁽¹⁾

Water pipes use a special type of tobacco that is moistened, and there are various flavors and aromas available, such as apple, mint, cherry, chocolate, coconut, licorice, cappuccino, and watermelon.^(1,2) These chemical additives are used by tobacco manufacturers to alter the flavor, and some of them reduce the degree of throat irritation, making the tobacco smoke smoother. That has great appeal to that encourages experimentation by young people, the target population of tobacco industry marketing.^(6,20)

The Brazilian *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* (ANVISA, National Health Surveillance Agency) regulatory standard designated RDC No. 14 (established 15 March, 2012) bans the use of additives in all tobacco products marketed in Brazil after March 2014. This resolution is an important public health policy measure. By reducing the attractiveness of tobacco, the risk of smoking initiation by children and youths is expected to decrease.⁽²³⁾ However, the tobacco industry responded by claiming that 121 additives are essential to the manufacturing process. Consequently, ANVISA created an exception and exempted those additives for a period of 12 months.⁽²⁴⁾ During the same period, ANVISA enacted Ordinance No. 1980, which established a working group of experts on food additives, toxicology, pharmacy, cancer, and tobacco control, who were charged with analyzing all of the additives on the list.⁽²⁵⁾

Our finding that many smoking and nonsmoking medical students believe that health professionals who smoke cigarettes are less likely to advise their cigarette-smoking patients to quit is supported by the results of other studies.^(26,27) In our sample, a minority of the ever-users of tobacco products other than cigarettes and water-pipe tobacco among the third-year students wrongly believed that tobacco products such as cigars, pipe tobacco, and cheroots have fewer additives and therefore

are less harmful than are cigarettes. Only a few students mistakenly believed that the impurities of water-pipe tobacco smoke are filtered out through the water bowl. In the study conducted in Canada,⁽¹⁷⁾ medical students (2.5% and 0.6% of the smokers and nonsmokers, respectively) were also found to hold erroneous beliefs, such as the belief that water-pipe tobacco smoke is less harmful than is cigarette smoke. In the study conducted in Turkey,⁽¹⁹⁾ which evaluated medical and non-medical university students, the authors found that 65.2% of the smokers and 31.0% of the nonsmokers wrongly believed that water-pipe tobacco smoke is less addictive than is cigarette smoke. These populations are at risk because of a lack of knowledge. Therefore, this issue needs to be more widely discussed at universities and should be publicized through the dissemination of public policies on tobacco control.

We found it surprising that, although nearly all of the respondents in our study knew that water-pipe tobacco smoking is harmful, nearly half had experimented with it. The misconceptions that there is no harm in smoking a water pipe occasionally, that it is a safe form of tobacco use, and that the risk of dependence is low, are common among water-pipe tobacco smokers. However, there is now considerable evidence to the contrary.⁽²⁸⁾ A study conducted in Egypt showed that water-pipe tobacco smokers meet the same criteria for nicotine dependence as do cigarette smokers.⁽²⁹⁾ Another study employed a 10-item version of the Lebanon Waterpipe Dependence Scale to evaluate adult males who were water-pipe smokers in the United Kingdom.⁽³⁰⁾ The authors demonstrated that, among such smokers, the risk factors for water-pipe tobacco dependence included being of Arab ethnicity; having a low level of education; having been alone in the last session of smoking; the last session of smoking having been in the home, in a café, or with friends; smoking sessions being longer in duration; and smoking on a daily basis. The diagnostic criteria for nicotine dependence were met by 47% of sample studied by those authors.⁽³⁰⁾

In the present study, the form of tobacco use for which the prevalence was highest among the FMUSP medical students, regardless of class year and gender, was water-pipe tobacco smoking. However, the prevalence of cigarette smoking was below the national average. The second highest prevalence was found for the use of

other tobacco products (smoked and smokeless, excluding cigarettes and water-pipe tobacco), the prevalence of which was higher among the male students than among the female students.

Almost all of our respondents believed that health professionals should advise their smoking patients to quit, and that the likelihood of smokers quitting increases if a health professional provides such advice. More than half of the nonsmoking respondents believed health professionals who smoke cigarettes are less likely to advise their cigarette-smoking patients to quit. Most of the medical students we evaluated were aware of the dangers of using smoked or smokeless tobacco products. They knew that pipes, cigars, and cheroots are no less harmful than are cigarettes because, contrary to popular belief, such products do not in fact have fewer additives and their users do not inhale less smoke. The medical students evaluated also believed that health professionals should routinely advise their patients to quit. In addition, the majority of the respondents believed that health professionals serve as role models, not only for their patients but also for the general population. A minority of the respondents believed that the impurities of water-pipe tobacco smoke are filtered out through the water bowl, which indicates that the majority had an accurate understanding of the harmfulness of water-pipe tobacco smoking. Despite that knowledge, water-pipe tobacco smoking was relatively popular among the FMUSP medical students evaluated.

The data gathered during this study indicate that medical school curricula should focus greater attention on the hazards of (even sporadic) water-pipe tobacco smoking, as well as taking a more effective approach to the myths and realities regarding this form of tobacco use, in order to prevent occasional smokers from becoming regular users. Such measures could be expected to effect a behavioral change among aspiring physicians, reflected in a decrease in the prevalence of water-pipe tobacco smoking. It is also expected that greater knowledge of the issue will make aspiring physicians more confident and motivated to provide routine guidance to their patients, with the objective of preventing all forms of tobacco use and promoting their cessation. Physicians armed with the requisite knowledge will play an important role in controlling the epidemic of water-pipe tobacco smoking.

References

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. [cited 2013 Sep 2]. Advisory Note--Waterpipe Tobacco Smoking: Health Effects, Research Needs and Recommended Actions by Regulators 2005. [Adobe Acrobat document, 12p.]. Available from: http://www.who.int/tobacco/global_interaction/tobreg/Waterpiperecommendation_Final.pdf
2. Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet]. Atlanta: CDC. [cited 2013 May 8]. Smoking & Tobacco Use – Hookahs. Available from: http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/tobacco_industry/hookahs/
3. Maziak W, Ward KD, Affi Soweid RA, Eissenberg T. Tobacco smoking using a waterpipe: a re-emerging strain in a global epidemic. *Tob Control*. 2004;13(4):327-33. PMID:15564614 PMID:PMC1747964. <http://dx.doi.org/10.1136/tc.2004.008169>
4. Martin R, Safaei SD, Somsamouth K, Mounivong B, Sinclair R, Bansal S, et al. Mixed methods pilot study of sharing behaviors among waterpipe smokers of rural Lao PDR: implications for infectious disease transmission. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(6):2120-32. PMID:23708049 PMID:PMC3717727. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph10062120>
5. Onofre D. Hookah smoking: a rising tuberculosis health risk factor. *UTHEALTH Northeast* [serial on the Internet]. [Adobe Acrobat document, 3p.] Available from: www.heartlandntbc.org/casestudies/cs10.pdf
6. Research for International Tobacco Control (RITC), editors. *Waterpipe Tobacco Smoking -- Building the Evidence Base. Part One: the Smoke Chemistry*. Ottawa: IDRC/CRDI; 2006 [cited 2013 Sep 2]. [Adobe Acrobat document, 79p.]. Available from: <http://idl-bnc.idrc.ca/dspace/bitstream/10625/45880/1/132376.pdf>
7. La Fauci G, Weiser G, Steiner IP, Shavit I. Carbon monoxide poisoning in narghile (water pipe) tobacco smokers. *CJEM*. 2012;14(1):57-9. PMID:22417961
8. Akl EA, Gaddam S, Gunukula SK, Honeine R, Jaoude PA, Irani J. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: a systematic review. *Int J Epidemiol*. 2010;39(3):834-57. PMID:20207606. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyq002>
9. Assembleia Legislativa do Estado de São Paulo [homepage on the Internet]. São Paulo: a Assembleia [cited 2013 Sep 2]. Lei No 13.779, de 21 de Outubro de 2009. Proíbe a venda de narguilé aos menores de 18 anos Available from: <http://www.al.sp.gov.br/repositorio/legislacao/lei/2009/lei-13779-21.10.2009.html>
10. The Global Tobacco Surveillance System Collaborating Group. The global tobacco surveillance system (GTSS): purpose, production and potential. *J Sch Health*. 2005(1);75:15-24. PMID:15779140. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1746-1561.2005.tb00004.x>
11. Szklo AS, Sampaio MM, Martins LF, Fernandes EM. O tabagismo no contexto dos futuros profissionais de saúde do Rio de Janeiro. *Rev Bras Cancerologia*. 2011;57(3):321-7.
12. Almerie MQ, Matar HE, Salam M, Morad A, Abdulaal M, Koufisi A, et al. Cigarettes and waterpipe smoking among medical students in Syria: a cross-sectional study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(9):1085-91.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde; Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. *Vigitel Brasil 2012: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
14. Chkhaidze I, Maglakelidze N, Maglakelidze T, Khaltav N. Prevalence of and factors influencing smoking among medical and non-medical students in Tbilisi, Georgia. *J Bras Pneumol*. 2013;39(5):579-84. PMID:24310631. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000500008>
15. Monteiro CA, Cavalcante TM, Moura EC, Claro RM, Szwarcwald CL. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003) [Internet]. *Bull World Health Organ*. 2007;85(7):527-34. PMID:17768501 PMID:PMC2636372. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.06.039073>
16. Jawad M, Abass J, Hariri A, Rajasooriar KG, Salmasi H, Millett C, et al. Waterpipe smoking: prevalence and attitudes among medical students in London. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(1):137-40. Erratum in: *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(9):1246. PMID:23232013. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.12.0175>
17. Vanderhoek AJ, Hammal F, Chappell A, Wild TC, Raupach T, Finegan BA. Future physicians and tobacco: An online survey of the habits, beliefs and knowledge base of medical students at a Canadian university. *Tob Induc Dis*. 2013;11(1):9. <http://dx.doi.org/10.1186/1617-9625-11-9>
18. Senkubuge F, Ayo-Yusuf OA, Louwagie GM, Okuyemi KS. Water pipe and smokeless tobacco use among medical students in South Africa. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(6):755-60. PMID:22039073. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntr211>
19. Poyrazoglu S, Sarli S, Gencer Z, Günay O. Waterpipe (narghile) smoking among medical and non-medical university students in Turkey. *Ups J Med Sci*. 2010;115(3):210-6. PMID:20636256 PMID:PMC2939523. <http://dx.doi.org/10.3109/03009734.2010.487164>
20. American Lung Association [homepage on the Internet]. Washington (DC): AMA. [cited 2013 Sep 1]. Tobacco Policy Trend Alert. An emerging deadly trend: waterpipe tobacco use; 2007. [Adobe Acrobat document, 9p.]. Available from: http://www.lungusa2.org/embargo/slati/Trendalert_Waterpipes.pdf
21. Morton J, Song Y, Fouad H, Awa FE, Abou El Naga R, Zhao L, et al. Cross-country comparison of waterpipe use: nationally representative data from 13 low and middle-income countries from the Global Adult Tobacco Survey (GATS). *Tob Control*. 2013 Jun 11. [Epub ahead of print]. PMID:23760609. <http://dx.doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2012-050841>
22. Szklo AS, Sampaio MM, Fernandes EM, Almeida LM. Smoking of non-cigarette tobacco products by students in three Brazilian cities : should we be worried? [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2011;27(11):2271-5. PMID:22124504. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011001100020>
23. Tobacco Control Laws [homepage on the Internet]. Washington DC: Tobacco Control Laws [cited 2013 Sep 1]. Country details for Brazil--summary. Available from: <http://www.tobaccocontrolaws.org/legislation/country/brazil/summary>
24. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa No 6, de 26 de Agosto de 2013. Regra atualizada sobre aditivo de tabaco. *Diário Oficial da União, Brasília*; 2013 Ago 27.

25. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria No 1.980, de 24 de Dezembro de 2013. Diário Oficial da União; 26 Dez 2013; seção 2:18.
26. Cauchi D, Mamo J. Smoking health professional student: an attitudinal challenge for health promotion? Int J Environ Res Public Health. 2012;9(7):2550-61. PMID:22851959 PMCID:PMC3407920. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph9072550>
27. Guazzelli AC, Terra Filho M, Fiss E. Smoking among physicians in a specific region of the greater metropolitan area of São Paulo. J Bras Pneumol. 2005;(31)6:516-22.
28. Smith-Simone S, Maziak W, Ward KD, Eissenberg T. Waterpipe tobacco smoking: knowledge, attitudes, beliefs, and behavior in two U.S. samples. Nicotine Tob Res. 2008;10(2):393-8 PMID:18236304 PMCID:PMC3215239. <http://dx.doi.org/10.1080/14622200701825023>
29. Auf RA, Radwan GN, Loffredo CA, El Setouhy M, Israel E, Mohamed MK. Assessment of tobacco dependence in waterpipe smokers in Egypt. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(1):132-7 PMID:22236859 PMCID:PMC3622209. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.11.0457>
30. Kassim S, Al-Bakri A, Al'absi M, Croucher R. Waterpipe tobacco dependence in u.k. Male adult residents: a cross-sectional study. Nicotine Tob Res. 2014;16(3):316-25 PMID:24130142. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntt148>

About the authors

Stella Regina Martins

Attending Physician. Pulmonary Division, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

Renato Batista Paceli

Doctoral Student. Department of Pulmonology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

Marco Antônio Bussacos

Statistician. *Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho* – FUNDACENTRO, Jorge Duprat Figueiredo Foundation for Occupational Safety and Medicine – São Paulo, Brazil.

Frederico Leon Arrabal Fernandes

Attending Physician. Pulmonary Division, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

Gustavo Faibischew Prado

Attending Physician. Pulmonary Division, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

Elisa Maria Siqueira Lombardi

Attending Physician. Pulmonary Division, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

Mário Terra-Filho

Associate Professor. University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

Ubiratan Paula Santos

Attending Physician. Pulmonary Division, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

Os broncodilatadores podem melhorar a tolerância ao exercício na ausência de hiperinsuflação dinâmica em pacientes com DPOC?*

Can bronchodilators improve exercise tolerance in COPD patients without dynamic hyperinflation?

Maria Enedina Aquino Scuarcialupi, Danilo Cortozi Berton, Priscila Kessar Cordoni, Selma Denis Squassoni, Elie Fiss, José Alberto Neder

Resumo

Objetivo: Investigar os efeitos moduladores da hiperinsuflação dinâmica (HD), definida pela redução da capacidade inspiratória (CI), na tolerância ao exercício após broncodilatador em pacientes com DPOC. **Métodos:** Estudo experimental e randomizado com 30 pacientes com DPOC sem hipoxemia grave. Na visita inicial, os pacientes realizaram avaliação clínica, espirometria e teste de exercício cardiopulmonar (TECP) incremental. Em duas visitas subsequentes, os pacientes foram randomizados para receber uma combinação de fenoterol/ipratrópio ou placebo e, em seguida, realizaram espirometria e TECP com velocidade constante até o limite da tolerância (Tlim). Os pacientes com $\Delta CI(\text{pico-reposo}) < 0$ foram considerados com HD (HD+). **Resultados:** Nesta amostra, 21 pacientes (70%) apresentaram HD. Os pacientes HD+ apresentaram maior obstrução ao fluxo aéreo e menor Tlim do que os pacientes sem HD (HD-). Apesar de ganhos equivalentes de VEF_1 após broncodilatador, o grupo HD- apresentou maior $\Delta CI(\text{broncodilatador-placebo})$ em repouso em relação ao grupo HD+ ($p < 0,05$). Entretanto, isso não ocorreu com a ΔCI no pico do exercício entre os grupos HD+ e HD- ($0,19 \pm 0,17$ L vs. $0,17 \pm 0,15$ L; $p > 0,05$). Similarmente, ambos os grupos apresentaram melhoras equivalentes do Tlim após broncodilatador (mediana [intervalo interquartilico]: 22% [3-60%] e 10% [3-53%]; $p > 0,05$). **Conclusões:** A melhora da CI em repouso após broncodilatador associou-se com ganho de tolerância ao esforço mesmo nos pacientes com DPOC que não apresentem HD. Por outro lado, pacientes sem melhora da CI em repouso ainda podem obter benefício funcional com o broncodilatador desde que apresentem HD no exercício.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Broncodilatadores; Teste de esforço; Tolerância ao exercício; Capacidade inspiratória.

Abstract

Objective: To investigate the modulatory effects that dynamic hyperinflation (DH), defined as a reduction in inspiratory capacity (IC), has on exercise tolerance after bronchodilator in patients with COPD. **Methods:** An experimental, randomized study involving 30 COPD patients without severe hypoxemia. At baseline, the patients underwent clinical assessment, spirometry, and incremental cardiopulmonary exercise testing (CPET). On two subsequent visits, the patients were randomized to receive a combination of inhaled fenoterol/ipratropium or placebo. All patients then underwent spirometry and submaximal CPET at constant speed up to the limit of tolerance (Tlim). The patients who showed $\Delta IC(\text{peak-rest}) < 0$ were considered to present with DH (DH+). **Results:** In this sample, 21 patients (70%) had DH. The DH+ patients had higher airflow obstruction and lower Tlim than did the patients without DH (DH-). Despite equivalent improvement in FEV_1 after bronchodilator, the DH- group showed higher $\Delta IC(\text{bronchodilator-placebo})$ at rest in relation to the DH+ group ($p < 0.05$). However, this was not found in relation to ΔIC at peak exercise between DH+ and DH- groups (0.19 ± 0.17 L vs. 0.17 ± 0.15 L, $p > 0.05$). In addition, both groups showed similar improvements in Tlim after bronchodilator (median [interquartile range]: 22% [3-60%] vs. 10% [3-53%]; $p > 0.05$). **Conclusions:** Improvement in Tlim was associated with an increase in IC at rest after bronchodilator in HD- patients with COPD. However, even without that improvement, COPD patients can present with greater exercise tolerance after bronchodilator provided that they develop DH during exercise.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive; Bronchodilator agents; Exercise test; Exercise tolerance; Inspiratory capacity.

*Trabalho realizado na Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: José Alberto Neder. Richardson House, 102 Stuart Street, Kingston, K7L 2V6, ON, Canadá. Tel. 1 613 549-6666 (ramal 2255). Fax: 1 613 533-6695. E-mail: nederalb@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 25/10/2013. Aprovado, após revisão, em 2/12/2013.

Introdução

A hiperinsuflação pulmonar é um mecanismo crucial da dispneia ao exercício na DPOC.⁽¹⁻³⁾ A terapia com broncodilatadores pode reduzir os volumes pulmonares estáticos e dinâmicos determinados durante o exercício, aumentando a tolerância ao exercício nesses pacientes.^(4,5)

O conceito atual dos mecanismos pelos quais os broncodilatadores podem melhorar a tolerância ao exercício na DPOC enfatiza a capacidade de redução da taxa de aumento do volume pulmonar expiratório final (VPEF) com a progressão do exercício, isto é, redução da hiperinsuflação dinâmica (HD).^(1,6) Na prática, a HD pode ser estimada por medidas seriadas da capacidade inspiratória (CI),⁽⁶⁻⁸⁾ a qual vai refletir o VPEF, considerando que a CPT não muda consideravelmente com o exercício.⁽⁹⁾ Um mecanismo alternativo – ou complementar – da ação dos broncodilatadores seria o da redução dos volumes pulmonares operantes no repouso, ou seja, a desinsuflação pré-exercício.^(10,11) Nesse caso, os pacientes ainda poderiam obter benefícios com o broncodilatador mesmo na ausência de HD, já que haveria maior “reserva volumétrica” a ser consumida durante o esforço. Em qualquer circunstância, os pacientes poderiam alcançar, com o uso do broncodilatador, o mesmo VPEF no pico do exercício, mas por mecanismos distintos: menor taxa de HD ou menor hiperinsuflação estática.

Objetivamos, dessa forma, investigar se a administração de broncodilatador poderia causar uma melhora similar na capacidade de exercício, apesar de atuar predominantemente na hiperinsuflação estática ou dinâmica relacionada ao exercício, em pacientes com DPOC moderada a grave. A confirmação dessa premissa embasaria a noção de que a medida de hiperinsuflação pulmonar, tanto em repouso quanto aquela relacionada ao exercício, é complementar na avaliação dos benefícios dos broncodilatadores na tolerância ao exercício desses pacientes.

Métodos

Foi estudada uma amostra de conveniência com 30 pacientes diagnosticados com DPOC, conforme os critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*,⁽¹²⁾ que apresentavam VEF_1 pós-broncodilatador < 70% do previsto, relação VEF_1/CVF < 70%, história de tabagismo (> 20 anos-maço) e idade superior a 40 anos.

Os pacientes foram recrutados do ambulatório de DPOC e do centro de reabilitação pulmonar da instituição. Foram considerados critérios de exclusão a presença de hipoxemia grave em repouso (SpO_2 < 90%); comorbidades que pudessem contribuir para dispneia e limitação ao exercício; exacerbação da DPOC ou infecção respiratória no mês anterior; ou qualquer contraindicação para a realização de teste de exercício clínico. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Na visita inicial, após a realização de avaliação clínica e funcional com espirometria antes e após a administração de 400 µg de salbutamol por via inalatória, se mantida a elegibilidade dos pacientes, era realizado o teste de exercício cardiopulmonar incremental limitado por sintomas (TECPinc). Posteriormente, os pacientes retornavam para mais duas visitas experimentais, separadas entre si por 3-7 dias, durante as quais recebiam, de forma aleatória, placebo ou 0,5 mL de bromidrato de fenoterol (Berotec® 0,5%; Boehringer Ingelheim do Brasil, São Paulo, Brasil) associado a 2 mL de brometo de ipratrópio (Atrovent® 0,025%; Boehringer Ingelheim do Brasil) em solução para nebulização diluída em 5 mL de solução fisiológica. Após 30 min da administração da nebulização, era realizada espirometria e, em seguida, TECP submáximo de alta intensidade com velocidade constante (TECPct) a 70-80% da velocidade máxima obtida no TECPinc da visita inicial. Durante a realização do TECPct, medidas seriadas da CI foram feitas a cada 2 min (do repouso ao pico) visando avaliar os volumes pulmonares operantes durante o exercício. O delineamento do estudo está representado na Figura 1.

O aparelho Koko PFT® (PDS Instrumentation, Inc., Louisville, CO, EUA) foi usado para a realização das espirometrias. As variáveis mensuradas foram CVF, VEF_1 , relação VEF_1/CVF e CI. A ventilação voluntária máxima foi estimada pelo cálculo $VEF_1 \times 37,5$.⁽¹³⁾ Os indivíduos completaram pelo menos três manobras, forçadas e lentas, aceitáveis e reprodutíveis.

Os TECP foram realizados com os pacientes conectados, via máscara facial, a um sistema Vmax 229c™ (Vyasis, Yorba Linda, CA, EUA), exercitando-se em uma esteira rolante modelo ATL (Inbrasport, Porto Alegre, Brasil). No TECPinc, após 2 min numa velocidade padronizada de

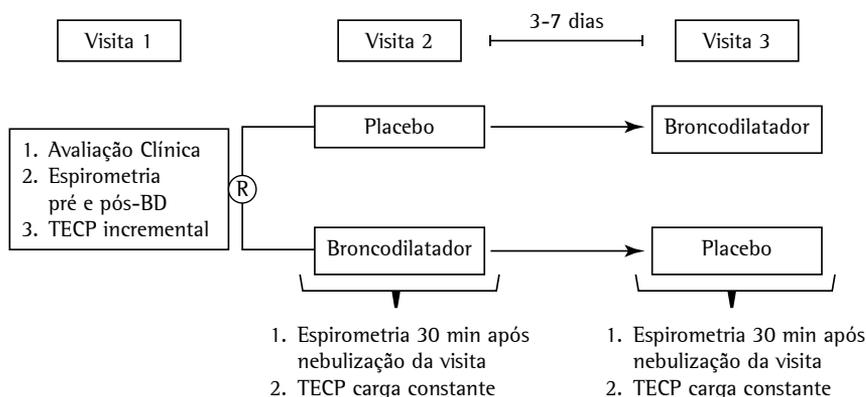


Figura 1 - Delineamento do estudo. BD: broncodilatador; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; e R: randomização.

1,6 km/h, sem inclinação, a velocidade era aumentada, a cada minuto, em 0,3, 0,5 ou 0,8 km/h, de acordo com a capacidade funcional do paciente, que foi julgada previamente ao teste pelo examinador. Durante os testes, os pacientes foram orientados a se apoiarem levemente nas barras laterais de suporte apenas em caso de necessidade (tonturas, perda de equilíbrio, etc.). No TECPct, após a fase de aquecimento de 2 min, a taxa de trabalho aumentava subitamente para uma velocidade que correspondia a 70-80% da velocidade máxima atingida no TECPinc, sendo o paciente estimulado a caminhar até o limite da tolerância (T_{lim} , s). No final da fase inicial e a cada 2 min durante os testes, os pacientes foram questionados quanto à intensidade da dispneia e fadiga nos membros inferiores usando a escala de Borg modificada.⁽¹⁴⁾

As seguintes variáveis foram medidas, respiração a respiração e expressas como média em 15 s: consumo de oxigênio, em mL/min, em condições *standard temperature, pressure dry* (STPD); ventilação minuto, em L/min, em condições *body temperature, pressure saturated*; volume corrente, em L; e FR, em ciclos/min. A FC, em bpm, foi determinada usando o intervalo R-R de um eletrocardiograma de 12 derivações, e a SpO_2 foi estimada por oximetria de pulso (Onyx 9500™; Nonin, Plymouth, MN, EUA). As modificações dinâmicas nos volumes pulmonares operantes foram avaliadas com medidas seriadas da CI, assumindo-se que a CPT permanece constante durante o exercício.⁽⁹⁾ Durante o TECPct, foram realizadas duas manobras de CI em repouso, ao final do período inicial e a cada 2 min após o início da velocidade constante, objetivando-se obter valores reprodutíveis (diferença menor que

10% do maior valor, em cada estágio). Em uma das visitas após a administração de placebo (a segunda ou a terceira, conforme a randomização), os pacientes que tiveram qualquer redução da CI no pico do exercício em relação à CI em repouso foram incluídos no grupo HD+.⁽¹⁵⁾ Um tempo padronizado próximo ao término do teste (isotempo) foi definido como o maior tempo de exercício comum atingido nos dois TECPct realizados por um determinado indivíduo.

Os dados são apresentados como média e desvio-padrão para as variáveis com distribuição simétrica e como mediana (intervalo interquartil) para aquelas com distribuição assimétrica. Possíveis diferenças entre os grupos foram investigadas pelo teste t não pareado, enquanto diferenças comparando a utilização de placebo e de broncodilatador pelo teste t pareado. A comparação das variáveis categóricas foi feita com o teste exato de Fisher. As análises da alteração das variáveis após o uso de placebo ou de broncodilatador e da interação conforme o padrão de HD ao exercício (presente ou ausente) foram feitas usando o modelo linear geral e ANOVA multivariada para medidas repetidas. O pacote estatístico utilizado foi o *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O nível de significância estatística foi definido em 5% para todos os testes ($p < 0,05$).

Resultados

Do total de 30 pacientes, 21 (70%) apresentaram HD durante o TECPct após o uso de placebo (grupo HD+). Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos HD+ e sem HD (HD-) em relação a idade ($67,9 \pm 8,4$ anos vs. $66,1 \pm 8,3$ anos), índice de massa

corpórea ($26,6 \pm 5,1$ kg/m² vs. $23,9 \pm 4,4$ kg/m²) e capacidade máxima de exercício, expressa pelo consumo de oxigênio no pico do exercício (1.400 ± 382 vs. 1.519 ± 243 mL/min).

Após a administração de placebo, uma maior proporção de pacientes (18/21; 86%) do grupo HD+ apresentaram VEF₁ < 50% do previsto do que os do grupo HD- (4/9; 44%; $p = 0,016$; Tabela 1). Surpreendentemente, entretanto, os pacientes HD+ tenderam a apresentar maior CI em repouso. Todos pacientes HD+ tiveram CI em repouso > 40% do previsto, enquanto 6/9 (67%) dos pacientes HD- apresentaram esse resultado ($p = 0,02$). Os pacientes HD+ tiveram maior percepção de dispneia e de fadiga nos membros inferiores no exercício, bem como menor Tlim em relação ao grupo HD- (Tabela 1).

A administração de broncodilatador determinou ganhos equivalentes de VEF₁ entre os pacientes dos grupos HD+ e HD-, que tiveram aumentos significativos no fluxo conforme os critérios da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (7/19; 37% vs. 5/9; 56%).⁽¹⁶⁾ Entretanto, o grupo HD+ apresentou, após o uso do broncodilatador,

menores variações da CI em repouso do que o grupo HD- (Figura 2A). Todos os pacientes HD- apresentaram um aumento da CI em repouso comparado a 9/21 (43%) dos pacientes HD+ ($p < 0,01$) e, dessa forma, os valores de CI de repouso foram equalizados (Tabela 1). A análise dos volumes operacionais após o uso de broncodilatador demonstrou ganhos similares de CI no pico de exercício em ambos os grupos (Figura 2B). Apesar de maior redução da dispneia nos pacientes HD+, os grupos HD+ e HD- apresentaram melhoras equivalentes da Tlim em relação ao uso de placebo (mediana [intervalo interquartilico]: 22% [3-60%] vs. 10% [3-53%], respectivamente; $p > 0,05$; Figura 3).

Discussão

O principal achado do presente estudo foi a demonstração do aumento significativo do Tlim após o uso de broncodilatador, independentemente do padrão prévio de desenvolvimento de HD no exercício (Figura 3). Observou-se que o incremento da CI em repouso após o uso de broncodilatador – refletindo melhora da hiperinsuflação estática

Tabela 1 – Medidas antes, durante e após exercício de carga constante com o uso de placebo ou de broncodilatador nos grupos de pacientes com e sem hiperinsuflação dinâmica ao esforço.^a

Variáveis	Grupos			
	HD+		HD-	
	(n = 21)		(n = 9)	
	PL	BD	PL	BD
Espirometria				
VEF ₁ , L	1,01 ± 0,26	1,21 ± 0,36	1,32 ± 0,41*	1,55 ± 0,45*
VEF ₁ , % previsto	39 ± 11	46 ± 13	49 ± 16*	57 ± 15*
CVF, L	2,18 ± 0,46	2,52 ± 0,59	2,44 ± 0,43	2,77 ± 0,52
CVF, % previsto	63 ± 11	72 ± 13	70 ± 18	80 ± 19
CI repouso, L	1,83 ± 0,57	1,89 ± 0,52	1,47 ± 0,32*	1,85 ± 0,44**,**
Exercício, isotempo				
CI, L	1,50 ± 0,45	1,70 ± 0,51	1,61 ± 0,28	1,78 ± 0,28**
Δ CI isotempo-reposo, L	-0,32 ± 0,22	-0,19 ± 0,18**	0,14 ± 0,23*	-0,06 ± 0,26**,**
Dispneia ^b	9,0 (7,0-10)	4,5 (2,0-10)**	4,0 (2,0-7,0)*	3,0 (1,0-7,0)***
Δ Dispneia BD-PL ^b		-3,5 (-6,0 a -1,0)		-1,0 (-3,0 a -4,0)***
Fadiga MMII ^b	7 (3-10)	5 (2-10)	5 (3-8)*	5 (1-7)
Δ Fadiga em MMII BD-PL ^b		-1,5 (-7,0 a -5,0)		-2,0 (-3,0 a -4,0)
Exercício, final				
Tlim, s	423 ± 170	542 ± 258**	654 ± 255*	783 ± 261**,*
Dispneia ^b	9,0 (7,0-10)	7,5 (1,0-10)	4,5 (2,0-7,0)*	4,5 (1,0-9,0)
Fadiga MMII ^b	7,0 (7,0-10)	7,0 (1,0-10)	5,0 (3,0-8,0)*	5,5 (0,0-9,0)
SpO ₂ , %	91 ± 6	92 ± 5	87 ± 8	89 ± 9

PL: placebo; BD: broncodilatador; CI: capacidade inspiratória; MMII: membros inferiores; e Tlim: tempo de tolerância ao exercício. ^aValores apresentados em média ± dp, exceto onde indicado. ^bValores apresentados em mediana (intervalo interquartilico). Escala modificada de Borg. * $p < 0,05$; variação intergrupos num dado momento (PL ou BD). ** $p < 0,05$; variação intrassujeitos (pré vs. pós-BD). *** $p < 0,05$ variação intergrupos (pré vs. pós-BD).

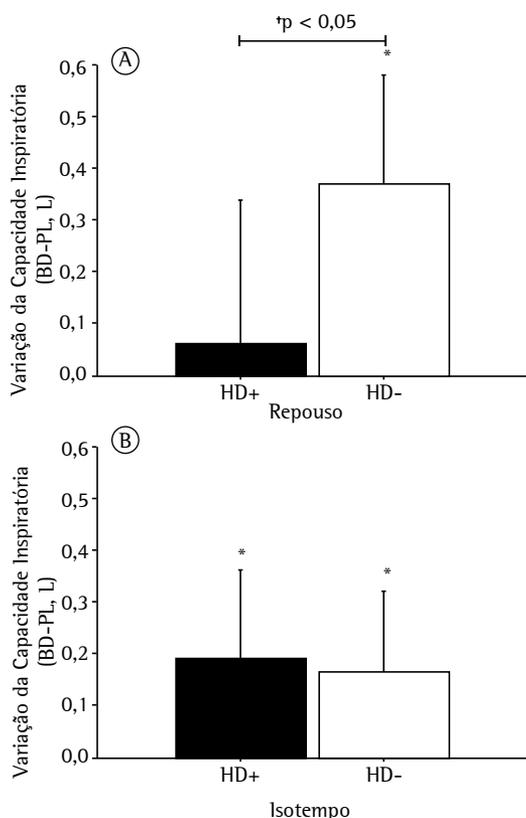


Figura 2 - Variação da capacidade inspiratória broncodilatador-placebo (BD-PL) no repouso (em A) e no isotempo do exercício de velocidade constante (em B) nos grupos com hiperinsuflação dinâmica (HD+) e sem hiperinsuflação dinâmica (HD-). * $p < 0,05$; diferença BD-PL intragrupo. †Diferença intergrupos BD-PL.

– foi associado com o aumento da Tlim nos pacientes HD-. Por sua vez, o fato de alguns pacientes não apresentarem um aumento da CI em repouso não impossibilitou que a administração de broncodilatador melhorasse o desempenho no exercício, desde que os mesmos apresentassem HD. Portanto, pacientes com DPOC podem apresentar melhora da tolerância ao exercício após o uso de broncodilatador tanto pela diminuição da hiperinsuflação estática em repouso quanto pela redução da taxa de hiperinsuflação no exercício.

Considerando a presença de HD como fator central da limitação ao exercício na DPOC,⁽¹⁻³⁾ seria previsível que a atenuação do seu desenvolvimento nos pacientes HD+ com o uso de broncodilatador⁽⁵⁾ (conforme demonstrado pelo aumento significativo da CI no isotempo; Figura 2B) resultasse em aumento do Tlim. Como a redução da HD tem

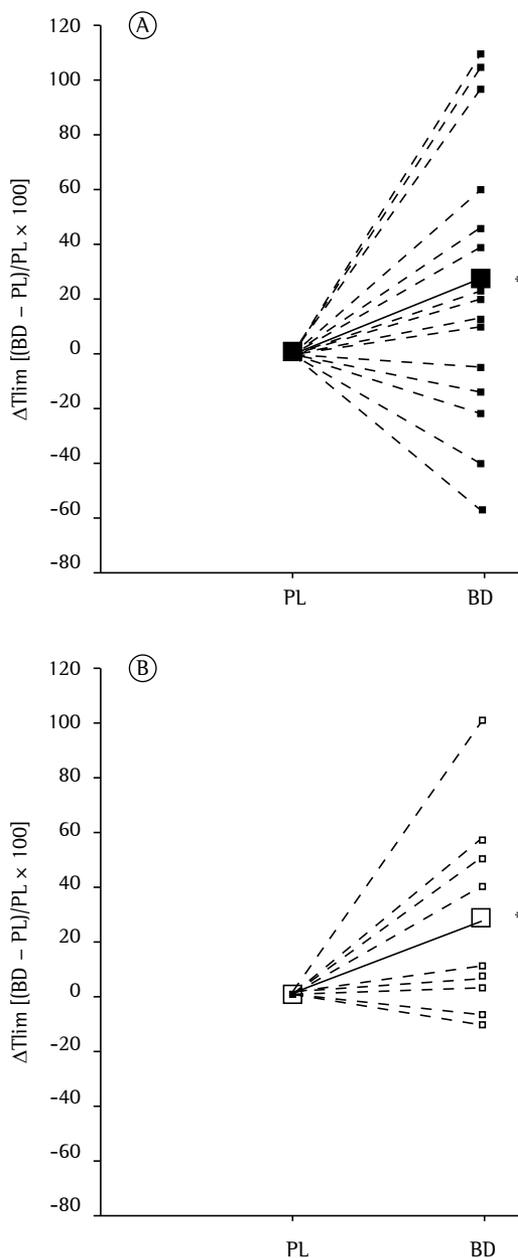


Figura 3 - Variação broncodilatador-placebo (BD-PL) do tempo de tolerância ao exercício (Tlim) nos pacientes (linhas tracejadas) com hiperinsuflação dinâmica (em A) e sem hiperinsuflação dinâmica (em B). As linhas contínuas representam as médias dos grupos. * $p < 0,05$; diferença intragrupo.

– sido reiteradamente associada com o aumento do tempo de *endurance*,^(6,17-19) era de se supor que os pacientes HD+ teriam um substrato fisiopatológico mais favorável para a atuação broncodilatadora e apresentariam aumentos significativamente maiores do Tlim comparado aos pacientes HD-. Entretanto, aumentos similares do Tlim após o

uso de broncodilatador foram observados entre os grupos (Figura 3). Embora conceitualmente o grupo HD- não tenha desenvolvido HD, o aumento significativo da CI em repouso (Figura 2A) parece ter representado um mecanismo importante para explicar o melhor desempenho no exercício.

A CI de repouso tem sido identificada como importante moduladora de capacidade ventilatória, padrão respiratório, dispneia ao exercício⁽¹¹⁾ e Tlim^(10,17) na DPOC. Isso significa que as medidas dos volumes estáticos fornecem uma estimativa do volume de reserva inspiratório disponível para o exercício, retardando o aparecimento da limitação crítica na expansão do volume corrente.⁽²⁰⁾ Assim, o desenvolvimento de limitação (*constraint*) ventilatória parece ser o componente primário que influencia o padrão de resposta respiratória ao exercício em pacientes com DPOC. Esse importante evento mecânico durante o exercício marca o início da disparidade progressiva entre o esforço muscular respiratório despendido (junto com o estímulo nervoso central) e o movimento torácico realmente efetuado (dissociação neuromecânica), que resulta em níveis intoleráveis de dispneia e interrupção do exercício.^(20,21) Portanto, uma baixa CI em repouso (refletindo hiperinsuflação pulmonar estática) ou a sua redução crítica no exercício (HD) pode, isolada ou complementarmente, limitar a capacidade de aumentar a ventilação: atingir um volume crítico de reserva inspiratória, que, limitado superiormente pela CPT, não permite um aumento adicional do volume corrente.⁽¹¹⁾

Trabalhos prévios (estudando um total de 100 pacientes) demonstraram que o padrão de HD influencia a capacidade de exercício.⁽²²⁻²⁵⁾ Por outro lado, mais recentemente, Guenette et al.,⁽²⁶⁾ analisando um total de 130 pacientes com DPOC (na mesma faixa aproximada de gravidade do VEF₁ dos estudos anteriores, ou seja, \approx 40-50% do previsto), descreveram que a presença ou a ausência de HD no exercício não influenciou a intensidade da dispneia ou a tolerância durante exercício de alta intensidade. Pelo contrário, foi demonstrado que a limitação crítica na expansão do volume corrente foi o principal mecanismo associado com esses desfechos, independentemente da presença de HD. Além disso, a redução da dispneia após terapia broncodilatadora, hiperóxia e treinamento físico tem mostrado ocorrer independentemente da redução na taxa de HD.⁽²⁷⁻²⁹⁾ Portanto, é provável que outros efeitos mecânicos (como a redução absoluta dos volumes pulmonares

operantes com um atraso no alcance da limitação crítica na expansão do volume corrente) após essas intervenções sejam mais importantes em explicar a melhora da dispneia e da tolerância ao exercício do que a pequena ou inconsistente redução na taxa de desenvolvimento de HD. Deve-se observar que os pacientes do grupo HD+ reportaram maiores escores de dispneia no isotempo comparativamente ao grupo HD-. Tal achado é compatível com o conceito de que a magnitude da dispneia está relacionada à ventilação em volumes operantes mais altos (menor CI) e o resultante desacoplamento neuromecânico.^(20,21)

O mecanismo pelo qual os pacientes HD- do presente estudo conseguiram, mesmo partindo de valores menores de CI em repouso, ter um aumento em sua CI durante o exercício com o uso de placebo permanece sem explicação. Resultados parecidos foram encontrados em um estudo prévio,⁽³⁰⁾ no qual foi especulado que a menor limitação expiratória em pacientes menos graves, com padrão respiratório de recrutamento da musculatura abdominal durante o exercício e consequente redução dos volumes pulmonares operantes, poderia justificar tal achado. Entretanto, diferentemente dos nossos resultados, os pacientes daquele estudo apresentaram, após o uso de broncodilatador, menor Tlim quando comparados aos pacientes mais graves e que apresentavam hiperinsuflação.

As principais limitações do presente estudo são as seguintes: foi avaliada uma amostra de conveniência, recrutando pacientes em um período pré-determinado, o que pode ter resultado em um poder estatístico insuficiente para algumas comparações, e não houve mensuração da CPT. Assim, as variações dos volumes foram estimadas somente a partir da CI e não do verdadeiro VPEF (isto é, CPT - CI). Embora tal limitação não tenha permitido a avaliação adequada de possíveis diferenças no grau basal de posicionamento dos volumes pulmonares operantes, isso foi minimizado pelo delineamento cruzado do estudo, comparando os mesmos indivíduos após as diferentes intervenções. Deve-se ressaltar, ainda, que não foram estudados pacientes hipoxêmicos graves ($SpO_2 < 90\%$ em repouso), nos quais o comando hipóxico poderia modular a cinética de desenvolvimento de HD e a resposta ao broncodilatador. Portanto, nossos achados não podem ser extrapolados para esses pacientes.

Em conclusão, a heterogeneidade no padrão de desenvolvimento de HD ao exercício não parece modular a habilidade de pacientes com DPOC moderada a grave de melhorar a capacidade de exercício após o uso de broncodilatador inalatório. Dessa forma, o aumento da tolerância ao exercício em pacientes HD— parece se relacionar com a redução da hiperinsuflação “estática” em repouso induzida pelo broncodilatador. Por outro lado, tal tratamento pode também beneficiar pacientes que não apresentam desinsuflação em repouso, desde que haja uma diminuição da taxa de desenvolvimento de HD no exercício. Clinicamente, esses dados demonstram que medidas de CI em repouso e no exercício são complementares para a avaliação dos mecanismos subjacentes aos efeitos benéficos dos broncodilatadores nessa população de pacientes.

Referências

1. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(2):180-4. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200508-093DO>
2. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(5):770-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.5.2012122>
3. O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol* (1985). 2008;105(2):753-5. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.90336.2008b>
4. O'Donnell DE. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD: is spirometry useful? *Chest.* 2000;117(2 Suppl):42S-7S. http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.2_suppl.42S
5. Casaburi R, Porszasz J. Reduction of hyperinflation by pharmacologic and other interventions. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(2):185-9. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200508-095DO>
6. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(3): 967-75. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.153.3.8630581>
7. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 1):1557-65. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9804004>
8. Yan S, Kaminski D, Sliwinski P. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1):55-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.156.1.9608113>
9. Stubbings DG, Pengelly LD, Morse JL, Jones NL. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol Environ Exerc Physiol.* 1980;49(3):511-5.
10. Albuquerque AL, Nery LE, Villaça DS, Machado TY, Oliveira CC, Paes AT, et al. Inspiratory fraction and exercise impairment in COPD patients GOLD stages II-III. *Eur Respir J.* 2006;28(5):939-44. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00040506>
11. O'Donnell DE, Guenette JA, Maltais F, Webb KA. Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea, and ventilatory capacity during exercise. *Chest.* 2012;141(3):753-62. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-0787>
12. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):347-65. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP>
13. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):719-27. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600007>
14. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81. <http://dx.doi.org/10.1249/00005768-198205000-00012>
15. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest.* 2009;116(2):488-503. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.116.2.488>
16. Pereira CA. Espirometria. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S1-S82.
17. O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2004;24(1):86-94. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00072703>
18. Neder JA, Fuld JP, Overend T, Thirlwell J, Carter R, Stevenson R, et al. Effects of formoterol on exercise tolerance in severely disabled patients with COPD. *Respir Med.* 2007;101(10):2056-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.06.006>
19. Berton DC, Reis M, Siqueira AC, Barroco AC, Takara LS, Bravo DM, et al. Effects of tiotropium and formoterol on dynamic hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Respir Med.* 2010;104(9):1288-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.05.017>
20. O'Donnell DE, Hamilton AL, Webb KA. Sensory-mechanical relationships during high-intensity, constant-work-rate exercise in COPD. *J Appl Physiol* 2006; 101(4): 1025-1035. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.01470.2005>
21. Laveneziana P, Webb KA, Ora J, Wadell K, O'Donnell DE. Evolution of dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease: impact of critical volume constraints. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1367-73. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201106-1128OC>
22. Aliverti A, Stevenson N, Dellacà RL, Lo Mauro A, Pedotti A, Calverley PM. Regional chest wall volumes during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2004;59(3):210-6. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.2003.011494>
23. Vogiatzis I, Georgiadou O, Golemati S, Aliverti A, Kosmas E, Kastanakis E, et al. Patterns of dynamic hyperinflation during exercise and recovery in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(9):723-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.039115>

24. Takara LS, Cunha TM, Barbosa P, Rodrigues MK, Oliveira MF, Nery LE, et al. Dynamics of chest wall volume regulation during constant work rate exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res.* 2012;45(12):1276-83. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2012001200024>
25. Cordoni PK, Berton DC, Squassoni SD, Scuarcialupi ME, Neder JA, Fiss E. Dynamic hyperinflation during treadmill exercise testing in patients with moderate to severe COPD. *J Bras Pneumol.* 2012;38(1):13-23.
26. Guenette JA, Webb KA, O'Donnell DE. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? *Eur Respir J.* 2012;40(2):322-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00157711>
27. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2): 542-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9901038>
28. O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA. General exercise training improves ventilatory and peripheral muscle strength and endurance in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 Pt 1): 1489-97. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.5.9708010>
29. O'Donnell DE, Bain DJ, Webb KA. Factors contributing to relief of exertional breathlessness during hyperoxia in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(2):530-5. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.155.2.9032190>
30. Aliverti A, Rodger K, Dellacà RL, Stevenson N, Lo Mauro A, Pedotti A, et al. Effect of salbutamol on lung function and chest wall volumes at rest and during exercise in COPD. *Thorax.* 2005;60(11):916-24. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.037937>

Sobre os autores

Maria Enedina Aquino Scuarcialupi

Professora. Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa (PB) Brasil.

Danilo Cortozi Berton

Professor. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; e Pneumologista. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Priscila Kessar Cordoni

Professora Auxiliar. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP) Brasil.

Selma Denis Squassoni,

Fisioterapeuta. Setor de Reabilitação Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP) Brasil.

Elie Fiss

Professor Titular. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP) Brasil.

José Alberto Neder

Professor de Medicina Respiratória. *Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Queen's University and Kingston General Hospital* Kingston (ON) Canadá; e Professor. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Efeito de um programa de educação para cuidadores e pacientes com fibrose cística na contaminação de nebulizadores de uso domiciliar*

Effect that an educational program for cystic fibrosis patients and caregivers has on the contamination of home nebulizers

Adriana Della Zuana, Doroti de Oliveira Garcia, Regina Célia Turola Passos Juliani, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

Resumo

Objetivo: Descrever os patógenos encontrados nos nebulizadores de uso domiciliar e nas amostras de trato respiratório de pacientes com fibrose cística (FC) e verificar o efeito de uma instrução padronizada de higiene e desinfecção de nebulizadores na contaminação dos mesmos. **Métodos:** Foram incluídos no estudo 40 pacientes com FC (22 do sexo masculino) que utilizavam um mesmo modelo de nebulizador. A mediana de idade foi de $11,2 \pm 3,74$ anos. Amostras dos nebulizadores foram coletadas do bocal e do copo reservatório utilizando-se um *swab* estéril umedecido em solução salina estéril. As amostras de trato respiratório dos pacientes foram colhidas por expectoração em coletor estéril ou com *swab* de orofaringe após estímulo de tosse. As culturas foram realizadas em meios seletivos, e a identificação bacteriana foi feita através de provas bioquímicas clássicas. Instruções verbais e escritas sobre higiene e desinfecção dos nebulizadores foram ministradas. Todas as determinações foram repetidas dois meses após, em média. **Resultados:** A contaminação de alguma parte dos nebulizadores foi observada em 23 casos (57,5%). A contaminação do bocal e do copo foi similar, em 16 (40,0%) e 19 casos (47,5%), respectivamente. Houve uma redução significativa da proporção de nebulizadores contaminados (43,5%) após a instrução padronizada. **Conclusões:** Nesta amostra de pacientes com FC, a contaminação dos nebulizadores foi alta, o que indica a necessidade de melhoria nas práticas de higiene e desinfecção dos nebulizadores de pacientes com FC. Uma única intervenção educacional pode ter um impacto positivo significativo.

Descritores: Fibrose cística; Nebulizadores e vaporizadores; Desinfecção.

Abstract

Objective: To describe the pathogens found in home nebulizers and in respiratory samples of cystic fibrosis (CF) patients, and to evaluate the effect that a standardized instruction regarding cleaning and disinfection of nebulizers has on the frequency of nebulizer contamination. **Methods:** We included 40 CF patients (22 males), all of whom used the same model of nebulizer. The median patient age was 11.2 ± 3.74 years. We collected samples from the nebulizer mouthpiece and cup, using a sterile swab moistened with sterile saline. Respiratory samples were collected by asking patients to expectorate into a sterile container or with oropharyngeal swabs after cough stimulation. Cultures were performed on selective media, and bacteria were identified by classical biochemical tests. Patients received oral and written instructions regarding the cleaning and disinfection of nebulizers. All determinations were repeated an average of two months later. **Results:** Contamination of the nebulizer (any part) was detected in 23 cases (57.5%). The nebulizer mouthpiece and cup were found to be contaminated in 16 (40.0%) and 19 (47.5%), respectively. After the standardized instruction had been given, there was a significant decrease in the proportion of contaminated nebulizers (43.5%). **Conclusions:** In our sample of CF patients, nebulizer contamination was common, indicating the need for improvement in patient practices regarding the cleaning and disinfection of their nebulizers. A one-time educational intervention could have a significant positive impact.

Keywords: Cystic fibrosis; Nebulizers and vaporizers; Disinfection.

*Trabalho realizado no Instituto da Criança Professor Pedro de Alcântara, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Adriana Della Zuana. Rua Wanderley, 1295, apto. 41, Perdizes, CEP 05011-001, São Paulo, SP, Brasil. Tel. 55 11 3868-2731. Cel: 55 11 99216-8891. E-mail: dellazuana@yahoo.com.br

Apoio financeiro: nenhum.

Recebido para publicação em 20/11/2013. Aprovado, após revisão: 6/2/2014.

Introdução

Os pacientes com fibrose cística (FC) apresentam uma grande suscetibilidade à colonização e infecção pulmonar por bactérias específicas, sendo o estabelecimento de uma infecção broncopulmonar crônica a maior causa de dano pulmonar progressivo.⁽¹⁾ A necessidade de prescrição cada vez mais frequente de medicações por via inalatória para esses pacientes tem levado ao maior uso de nebulizadores para o uso domiciliar.^(2,3) É reconhecido que patógenos são comumente isolados nos nebulizadores, e existe uma preocupação de que esses equipamentos possam contribuir como uma fonte de infecção bacteriana para as vias aéreas inferiores nesses pacientes.^(2,4)

De acordo com Rosenfeld et al.,⁽⁵⁾ os hospitais têm desenvolvido formas rigorosas para a esterilização dos nebulizadores. Em contrapartida, não há critérios para a sua limpeza domiciliar ou tais critérios não são bem estabelecidos.^(6,7) Hutchinson et al.⁽⁸⁾ sugerem que a contaminação de nebulizadores de uso domiciliar é frequente e que isso pode estar relacionado à variedade de práticas na manutenção dos mesmos. Vassal et al.⁽⁹⁾ destacam que, na ausência de limpeza, a maioria dos nebulizadores de pacientes com FC é contaminada por uma flora patogênica.

O risco de contaminação do equipamento domiciliar de inalação nos pacientes depende de vários fatores, tais como o tipo de equipamento usado, incluindo o tipo de material do nebulizador; a eficiência do método de limpeza e de desinfecção recomendada aos pacientes; a qualidade microbiológica da água de torneira (se usada); e a qualidade da adesão dos pacientes às recomendações.⁽¹⁰⁾ Jakobsson et al.⁽¹¹⁾ estão convencidos ainda de que informações dadas verbalmente e por escrito aos pacientes e a seus cuidadores a respeito das práticas sobre limpeza e desinfecção dos nebulizadores são importantes para manter alta a adesão a essas práticas.

Em 2003, um consenso elaborado pela *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) sobre a importância do controle da infecção em FC cita como um dos princípios relevantes a higiene e a desinfecção apropriadas dos nebulizadores de uso domiciliar.⁽¹²⁾ Aquela publicação indica ainda a necessidade de programas de educação continuada para a obtenção de bons níveis de adesão.⁽¹²⁾

O objetivo do presente estudo foi descrever os patógenos encontrados em nebulizadores de

uso domiciliar e no trato respiratório de pacientes com FC e verificar a eficácia de uma técnica padronizada de higiene e desinfecção desses nebulizadores.

Métodos

A casuística foi composta por pacientes com diagnóstico de FC estabelecido através de normas internacionais,⁽¹³⁾ acompanhados no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Instituto da Criança, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, localizado na cidade de São Paulo. Os pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: fazer uso de um sistema de compressor e nebulizador da marca PRONEB® (PARI Medical Holding GmbH, Starnberg, Alemanha) e indicar interesse em participar da pesquisa através de um contato telefônico. Na visita periódica ao hospital, os pais ou responsáveis pelos pacientes receberam explicações sobre a pesquisa e assinaram o termo de consentimento informado.

Por ocasião do início do estudo, os pacientes foram instruídos a trazer o nebulizador completo para conferência. Não houve qualquer menção de que se tratava de uma avaliação da contaminação. Um questionário foi aplicado com a finalidade de conhecer o método domiciliar de higiene e desinfecção dos nebulizadores usado até então.

Naquela ocasião, foram coletadas amostras do copo reservatório da medicação e do bocal do nebulizador para a realização da cultura microbiológica mediante a seguinte técnica: um *swab* estéril umedecido em solução salina foi girado dez vezes em sentido horário na superfície interna tanto do copo reservatório da medicação quanto do bocal do nebulizador.⁽¹⁴⁾

Foram também coletados amostras de escarro ou esfregaço de orofaringe dos pacientes para a realização de cultura microbiológica. O escarro foi colhido através de expectoração em recipiente plástico estéril, e o esfregaço de orofaringe foi coletado através de fricção de um *swab* estéril (BD Brasil, São Paulo, Brasil) na retrofaringe e nos pilares faríngeos do paciente. As amostras de secreção do paciente e do nebulizador, devidamente identificadas, foram colocadas em uma bolsa térmica com gelo e encaminhadas para o laboratório de microbiologia num período máximo de três horas.

As culturas foram realizadas no Laboratório de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz, localizado em São Paulo. Amostras de escarro e as amostras de orofaringe foram semeadas diretamente em meios seletivos. Foram utilizados ágar chocolate, ágar MacConkey e meios seletivos para o complexo *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia selective medium*; Oxoid Ltd., Basingstoke, Reino Unido), *Stenotrophomonas maltophilia* e *Staphylococcus aureus* – agar Baird Parker e/ou agar manitol (Oxoid) – e incubadas a 37°C por 16-72 h.⁽¹⁵⁾

Os bacilos Gram-negativos isolados foram identificados fenotipicamente através de extensas provas bioquímicas convencionais já implantadas na rotina do Instituto Adolfo Lutz.

As orientações sobre higiene e desinfecção adotadas foram adaptadas do modelo recomendado pela CFF⁽¹²⁾ juntamente com orientações dadas pelo fabricante do sistema de nebulização utilizado pelos pacientes. Ao término da coleta, cada paciente e/ou responsável recebeu orientação verbal e escrita sobre o processo de higiene e desinfecção padronizado a ser obedecido doravante, que consistia nas seguintes etapas:

1. Higiene (limpeza): em seguida ao uso do nebulizador, ele deve ser desmontado, e suas partes devem ser lavadas por dentro e por fora com detergente neutro e água da torneira (exceto a mangueira e seu adaptador, que devem ser secos, deixando-os conectados por dois minutos no compressor ou com as duas extremidades penduradas para baixo) e enxaguadas com água da torneira.
2. Desinfecção: colocar as partes ainda desmontadas em um recipiente com água e deixar ferver por cinco minutos. Se forem desinfetadas com água fervente, não é necessário o enxágue. Não ferver a mangueira, seu adaptador ou a máscara. Realizar esse procedimento uma vez ao dia.
3. Secagem: após o enxágue final, deixar a água no material escoar e secá-lo preferencialmente com papéis toalhas ou pano limpo.
4. Armazenagem: montar todas as partes do nebulizador e guardar em um recipiente para essa única finalidade.

Foi solicitado aos pacientes que trouxessem seus equipamentos novamente na consulta médica seguinte, e novas coletas de material

do nebulizador e do paciente foram realizadas. Naquela ocasião, o questionário foi reaplicado com a finalidade de conferir a adesão ao método padronizado orientado.

O projeto foi aprovado pelas comissões de ética do Instituto da Criança e do Instituto Adolfo Lutz, além da Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq no. 0067/08).

A análise estatística incluiu a descrição das variáveis categóricas, através de suas frequências e intervalos de confiança, e das variáveis contínuas, através de suas médias, desvios-padrão, medianas e valores máximos e mínimos. A associação entre a positividade das culturas e as demais variáveis categóricas foi investigada através do teste de Fisher ou do teste do qui-quadrado. A diferença entre a frequência de contaminação dos dispositivos antes e depois das orientações de higiene foi avaliada através do teste de McNemar. Para verificar se o tempo decorrido entre a primeira e a segunda avaliação influenciaria o resultado, utilizamos um modelo estatístico de equações generalizadas (*generalized estimating equations*) com distribuição binomial,⁽¹⁶⁾ considerando o tempo entre as duas avaliações como covariável. O tamanho da amostra foi calculado para ter um poder de 80% a fim de encontrar uma redução de 50% na frequência de contaminação dos nebulizadores, considerando-se, segundo dados na literatura,⁽¹⁴⁾ que haveria aproximadamente 65% de contaminação dos mesmos antes da aplicação da técnica proposta. Em todos os cálculos, foi adotado um nível de significância < 5%. As análises estatísticas foram realizadas com o programa PASW Statistics 18 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

O projeto de pesquisa foi realizado com recursos próprios da unidade e dos laboratórios envolvidos. As entrevistas e as coletas foram realizadas no Ambulatório de Fisioterapia do Instituto da Criança pela pesquisadora principal.

Resultados

Foram avaliados 40 pacientes com FC, sendo 22 do sexo masculino e 18 do sexo feminino, com idades entre 5 e 18 anos (mediana, 11,2 anos). Entre os 40 pacientes avaliados, todos (100%) faziam inalação com dornase alfa (Pulmozyme®; Roche, São Paulo, Brasil), sendo que 16 (40%) usavam algum tipo de antibiótico por via inalatória

concomitantemente. A mediana de tempo entre as avaliações foi de 63 dias (variação, 3-203 dias).

O perfil de colonização dos pacientes, obtido através de análises de dados dos prontuários, mostrava um predomínio de colonização crônica por *S. aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* e uma menor frequência de complexo *B. cepacia* e *S. maltophilia* (Figura 1).

Os dados obtidos através do questionário aplicado para avaliar as práticas sobre higiene e desinfecção dos nebulizadores mostraram que, no momento da primeira coleta, 16 pacientes (40%) relatavam já terem sido orientados por algum profissional sobre tais práticas. Aproximadamente 80% dos pacientes relatavam conhecer a importância da limpeza, mas apenas 11 (27,5%) consideravam suas práticas de limpeza e desinfecção adequadas. As práticas de higiene, desinfecção, secagem e armazenagem dos equipamentos foram muito variáveis e, em sua maioria, consideradas inadequadas; contudo, observou-se uma grande alteração após as orientações ministradas (Tabela 1).

Dentre o total de 80 amostras coletadas de secreção respiratória dos pacientes nas duas avaliações, foram obtidas 60 amostras de escarro e 20 amostras de esfregaço de orofaringe. Houve um predomínio de *S. aureus* (68,75%), seguido de *P. aeruginosa* (43,75%), complexo *B. cepacia* (3,75%) e *S. maltophilia* (2,75%).

A contaminação dos nebulizadores por algum microrganismo foi observada em 23 casos (57,5%), sendo que a contaminação do bucal e do copo

foi similar, com 16 e 19 casos, respectivamente (Tabela 2). Após a orientação padronizada de higiene e desinfecção dos nebulizadores de uso domiciliar, a proporção de nebulizadores contaminados caiu para 10 casos (25%), sendo a proporção de casos de contaminação em bucal e copo foram 7 e 5, respectivamente (Figura 2).

A redução da frequência de contaminação foi de 43,5%, significativa para o total de nebulizadores contaminados e para as diferentes partes do nebulizador; entretanto não houve influência do tempo entre as duas avaliações no resultado da redução de contaminação.

As culturas dos nebulizadores identificaram uma grande diversidade de microrganismos, com predomínio de identificação de bacilos Gram-negativos sem identificação ($n = 14$; Tabela 3). Em 4 casos, houve a identificação de um mesmo microrganismo na cultura de secreção respiratória do paciente e em alguma parte do nebulizador; em 2 desses casos, o agente identificado foi do gênero *Pseudomonas* e, nos outros 2, foi do gênero *Staphylococcus*. A análise genética desses isolados (análise de macrorrestrrição de DNA seguida de eletroforese em gel em campo pulsado) mostrou tratar-se de cepas não relacionadas (dados não apresentados).

Discussão

A maioria dos pacientes com FC faz uso de nebulizadores rotineiramente,⁽²⁾ e o presente estudo demonstrou uma prevalência de contaminação

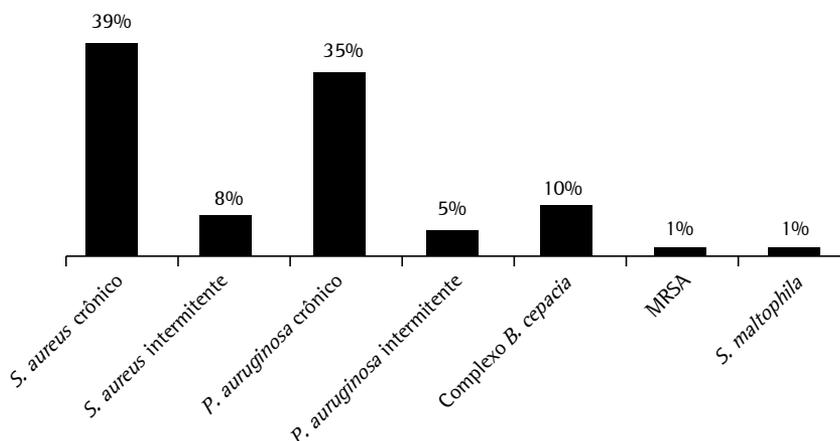


Figura 1 – Colonização prévia dos pacientes incluídos no estudo ($n = 40$). *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *B. cepacia*: *Burkholderia cepacia*; MRSA: meticillin-resistant *S. aureus*; e *S. maltophilia*: *Stenotrophomonas maltophilia*.

Tabela 1 – Prática relatada dos participantes do estudo (n = 40) quanto a práticas de higiene, desinfecção, secagem e armazenagem dos nebulizadores de uso domiciliar nas duas aplicações do questionário utilizado.^a

Questões	Primeira aplicação	Segunda aplicação
Já foi orientado anteriormente sobre a limpeza e desinfecção do nebulizador	16 (40,0)	40 (100,0)
A orientação foi dada por		
Médico	3 (7,5)	0 (0,0)
Enfermeiro	0 (0,0)	0 (0,0)
Fisioterapeuta	8 (20,0)	40 (100,0)
Outros	5 (12,5)	0 (0,0)
Conhece a importância da limpeza adequada do inalador	32 (80,0)	38 (95,0)
Considera a limpeza do seu equipamento de nebulização		
Adequada	11 (27,5)	36 (90,0)
Razoável	19 (47,5)	3 (7,5)
Inadequada	0 (0,0)	0 (0,0)
Não sabe	10 (25,0)	1 (2,5)
Número de utilizações por dia		
1	27 (67,5)	29 (72,5)
2	0 (0,0)	2 (5,0)
> 2	13 (32,5)	9 (22,5)
Frequência de limpeza na semana		
1	1 (2,5)	0 (0,0)
2	3 (7,5)	0 (0,0)
3	1 (2,5)	0 (0,0)
7	10 (25,0)	1 (2,5)
Depois de cada inalação	22 (55,0)	39 (97,5)
Quais as partes que são limpas?		
Tampa	40 (100,0)	40 (100,0)
Copo	39 (97,5)	40 (100,0)
Bocal	40 (100,0)	40 (100,0)
Máscara	0 (0,0)	0 (0,0)
Suplemento interno	39 (97,5)	40 (100,0)
Mangueira	29 (72,5)	31 (77,5)
Compressor	24 (60,0)	24 (60,0)
Como realiza a limpeza		
Desmonta em partes	39 (97,5)	40 (100,0)
Esfrega com as mãos	15 (37,5)	24 (60,0)
Esfrega com esponja	17 (42,5)	14 (35,0)
Esfrega com pano	0 (0,0)	1 (2,5)
Detergente	27 (67,6)	40 (100,0)
Água da torneira	33 (82,5)	40 (100,0)
Água fervida	5 (12,5)	0 (0,0)
Realiza enxágue	32 (80,0)	40 (100,0)
Como realiza a desinfecção		
Álcool	3 (7,5)	1 (2,5)
Outro produto	1 (2,5)	0 (0,0)
Deixa de molho	26 (65,0)	1 (2,5)
Água quente para enxaguar	8 (20,0)	1 (2,5)
Ferve as partes	10 (25,0)	38 (95,0)
Como realiza a secagem		
Naturalmente	22 (55,0)	8 (20,0)
Papel toalha	8 (20,0)	22 (55,0)
Pano	10 (25,0)	10 (25,0)
Como realiza a armazenagem		
Saco	7 (17,5)	8 (20,0)
Recipiente	20 (50,0)	31 (77,5)
Não tem local específico para a armazenagem	13 (32,5)	1 (2,5)

^aValores expressos em n (%).

Tabela 2 - Frequência de contaminação do nebulizador e de suas partes antes e depois da orientação padronizada (n = 40).

Tipo de contaminação	Contaminação antes das orientações ^a	Contaminação depois das orientações ^a	p*	p após correção pelo tempo entre as avaliações ^{**}
Qualquer tipo	23 (57,5)	10 (25,0)	0,002	0,001
Contaminação no bocal	16 (40,0)	7 (17,5)	0,022	0,011
Contaminação no copo	19 (47,5)	5 (12,5)	< 0,001	< 0,001

^aValores expressos em n (%). *Teste de McNemar. **Modelo generalized estimating equations.

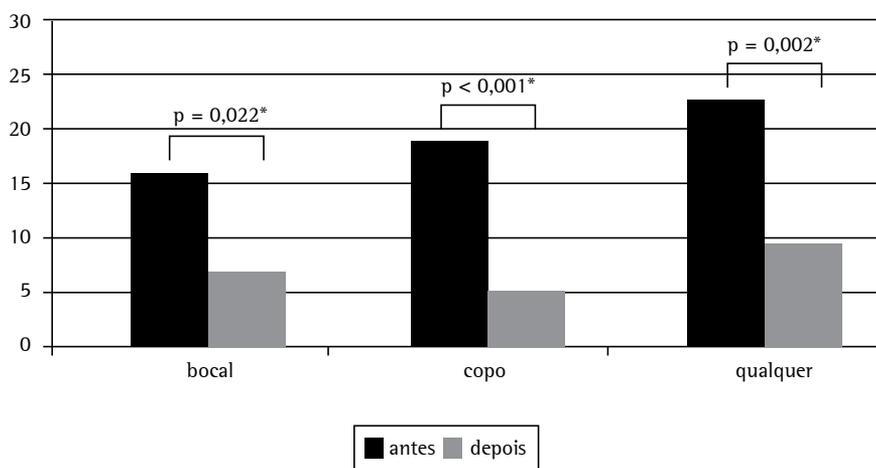


Figura 2 - Frequência de contaminação dos nebulizadores antes e depois da orientação padronizada (n = 40). *Teste de McNemar.

Tabela 3 - Frequência de identificação de microrganismos nas culturas das diferentes partes dos nebulizadores antes e depois da orientação padronizada (n = 40).

Microrganismos	Antes da orientação		Depois da orientação	
	Bocal	Copo	Bocal	Copo
Bacilos Gram-negativos não fermentadores	2	8	1	3
<i>Staphylococcus</i> sp. coagulase negativo	6	2	3	2
<i>Acinetobacter</i> sp.	2	3	3	2
Leveduras	8	4	0	0
<i>Pseudomonas putida</i>	1	6	0	0
<i>Enterobacter</i> spp.	1	3	0	1
<i>Enterobacteria</i> spp.	2	3	0	0
<i>Klebsiella</i> sp.	0	2	1	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1	0	1
Bacilos Gram-positivos	1	2	0	0
Complexo <i>Burkholderia cepacia</i>	1	1	0	1
<i>P. fluorescens</i>	1	2	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	1	2	0	0
<i>Escherichia coli</i>	0	1	1	0
<i>S. aureus</i>	1	0	1	0
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	0	1	0	0

nos nebulizadores de uso domiciliar bastante significativa (57,5%), a despeito de a maioria dos pacientes relatar ter conhecimento da importância

das práticas de limpeza e desinfecção dos mesmos, o que indica a necessidade de melhoria dessas práticas.

Os métodos de higiene e desinfecção dos nebulizadores referidos pelos pacientes antes da orientação padronizada estavam em desacordo com as recomendações internacionais⁽¹²⁾ na maioria dos casos, e somente 25% realizavam a fervura das partes, recomendada pela CFF como método de desinfecção.

A administração de uma única orientação padronizada verbal e por escrito a esses pacientes resultou numa redução da contaminação de 43,5% em um prazo médio de dois meses entre as avaliações, o que mostra o potencial de intervenções educativas em tal cenário.

Comparativamente em relação à taxa de contaminação nos nebulizadores encontrada no presente estudo (57,5%), Vassal et al.⁽⁹⁾ realizaram um estudo no qual 44 pacientes apresentavam colonização crônica por *P. aeruginosa*, sendo que 30 dos pacientes (68%) possuíam um nebulizador contaminado com algum tipo de bactéria logo após a nebulização do medicamento, sem fazer uso de nenhum tipo de higiene. Da mesma forma, Blau et al.,⁽¹⁴⁾ em um estudo sobre a contaminação bacteriana de nebulizadores no tratamento domiciliar de pacientes com FC, avaliaram 29 equipamentos e encontraram contaminação em 19 (65%), sendo identificada *P. aeruginosa* em 10 (35%). Em contrapartida, em um estudo realizado no Brasil e conduzido por Brzezinski et al.,⁽³⁾ apenas 6 nebulizadores de 28 avaliados (21%) estavam contaminados com bactérias relacionadas à FC. A principal diferença daquele estudo em relação ao nosso é que as coletas foram feitas em visita domiciliar, e vale ressaltar que o material coletado foi deixado em temperatura ambiente antes de ser levado para a análise.⁽³⁾

Apesar de no presente estudo termos encontrado uma proporção relativamente pequena de microrganismos típicos de FC nos nebulizadores, uma proporção significativa deles resultou na identificação de bacilos Gram-negativos não fermentadores (n = 14), que não tiveram uma caracterização fenotípica estabelecida. Esses microrganismos podem ser patogênicos para pacientes com FC, pois existem descrições de erros de identificação microbiológica de forma relativamente frequente.^(17,18)

Rosenfeld et al.⁽⁷⁾ reportaram que as culturas de nebulizadores de uso domiciliar de pacientes com FC eram frequentemente positivas para *S. aureus* (55%), *P. aeruginosa* (35%) e espécies do gênero

Klebsiella (19%). No entanto, a concordância entre as culturas do escarro e as dos nebulizadores foi pobre. Hutchinson et al.⁽⁸⁾ encontraram, ao estudar 35 nebulizadores de uso domiciliar, 3 contaminados com complexo *B. cepacia* e 4 contaminados com *S. maltophilia*. Apesar de 34 pacientes apresentarem *P. aeruginosa* no escarro, nenhum dos nebulizadores foi positivo para esse microrganismo. Os autores também demonstraram que mesmo após a limpeza 69% dos nebulizadores estavam contaminados por vários tipos de bactérias Gram-negativas.

Blau et al.⁽¹⁴⁾ afirmaram que as instruções do fabricante PARI Medical Holding GmbH para seus nebulizadores, que acompanham os equipamentos, eram instruções inadequadas, pois essas ainda sugeriam como método de desinfecção mergulhar o nebulizador em solução de água e ácido acético, o que não garante a desinfecção contra *S. aureus* e *B. cepacia*.⁽²⁾ Instruções atualmente disponíveis na página de Internet daquele fabricante foram atualizadas de acordo com as recomendações da CFF.⁽¹⁹⁾ Reyhler et al.⁽²⁾ tampouco demonstraram benefícios na secagem; no entanto, reconhecem que essa recomendação deve ser levada em consideração visto que patógenos como *P. aeruginosa* e *B. cepacia* são hidrofílicos e a secagem deveria ser uma etapa do processo de higiene. O consenso publicado pela CFF⁽¹²⁾ declara que as práticas de higiene, desinfecção e secagem das peças dos nebulizadores são passos críticos no controle de infecção em pacientes com FC, tanto no domicílio como em ambientes hospitalares. Dados de questionários aplicados a pacientes com FC sobre a rotina de higiene e desinfecção dos nebulizadores de uso domiciliar mostram, entretanto, uma variedade diversa de práticas de higiene.⁽²⁰⁾ Em nosso serviço, até então, a recomendação sobre a higiene e a desinfecção dos nebulizadores era feita de forma empírica (não padronizada) e, a partir do presente estudo, as recomendações da CFF foram adotadas. Essa única orientação ministrada por um mesmo profissional, de forma verbal e por escrito, resultou numa redução significativa da contaminação dos equipamentos, mesmo levando-se em conta o intervalo variável entre as avaliações.

O desenvolvimento de recomendações, como as da CFF, é apenas o primeiro passo no controle da infecção; é necessário disseminar as informações e educar os pacientes e seus cuidadores sobre essas

práticas, pois podem existir barreiras culturais e sociais para a implementação das mesmas.^(21,22) Ainda, a educação sobre essas práticas deveria ser oferecida a fisioterapeutas durante sua formação universitária e a todos os profissionais que prescrevem medicações inalatórias.⁽⁴⁾ Apesar de vários autores recomendarem orientações verbais e por escrito nesse sentido,^(10,11,14) nosso estudo demonstra de forma inequívoca o impacto desse tipo de abordagem num período médio de dois meses de reavaliação. Entre as limitações de nosso estudo, entretanto, podemos citar a falta de um grupo controle e de coletas subsequentes para avaliar o cenário evolutivo da contaminação dos equipamentos, pois é possível que a adesão às práticas orientadas se reduzisse com o tempo. Em relação à falta de grupo controle, consideramos a atitude apropriada para minimizar a exposição dos pacientes ao risco teórico de continuarem com equipamentos contaminados, sem fornecer instruções corretas de como realizar sua higiene e descontaminação logo na primeira entrevista. Com relação à possibilidade da perda do efeito do estudo, uma nova avaliação da contaminação dos equipamentos desses mesmos pacientes poderia responder a esse questionamento.

As perspectivas futuras de estudos nessa área incluem determinar maneiras mais eficazes de promover a adesão às práticas de controle da infecção e o desenvolvimento de mecanismos para avaliar o impacto clínico dessas práticas através dos resultados com os pacientes.

Agradecimentos

Agradecemos ao Professor Ulysses Dória Filho o auxílio no cálculo da amostra e nas análises estatísticas preliminares; à estatística Ângela Tavares Paes o auxílio com o modelo estatístico; e aos pacientes e a seus pais o empenho em participar do estudo.

Referências

- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(8):918-51. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200304-505SO>
- Reychler G, Aarab K, Van Ossel C, Gigi J, Simon A, Leal T, et al. In vitro evaluation of efficacy of 5 methods of disinfection on mouthpieces and facemasks contaminated by strains of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2005;4(3):183-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2005.06.001>
- Brzezinski LXC, Riedi CA, Kussek P, Souza HH, Rosário N. Nebulizers in cystic fibrosis: a source of bacterial contamination in cystic fibrosis patients? *J Bras Pneumol.* 2011;37(3):341-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000300010>
- Lester MK, Flume PA, Gray SL, Anderson D, Bowman CM. Nebulizer use and maintenance by cystic fibrosis patients: a survey study. *Respir Care.* 2004;49(12):1504-8.
- Rosenfeld M, Emerson J, Astley S, Joy P, Williams-Warren J, Standaert TA, et al. Home nebulizer use among patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1998;132(1):125-31. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70497-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70497-4)
- O'Malley CA, VandenBranden SL, Zheng XT, Polito AM, McColley SA. A day in the life of a nebulizer: surveillance for bacterial growth in nebulizer equipment of children with cystic fibrosis in the hospital setting. *Respir Care.* 2007;52(3):258-62.
- Rosenfeld M, Joy P, Nguyen CD, Krzewinski J, Burns JL. Cleaning home nebulizers used by patients with cystic fibrosis: is rinsing with tap water enough? *J Hosp Infect.* 2001;49(3):229-30. <http://dx.doi.org/10.1053/jhin.2001.1083>
- Hutchinson GR, Parker S, Pryor JA, Duncan-Skingle F, Hoffman PN, Hodson ME, et al. Home-use nebulizers: a potential primary source of Burkholderia cepacia and other colistin-resistant, gram-negative bacteria in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 1996;34(3):584-7.
- Vassal S, Taamma R, Marty N, Sardet A, d'athis P, Brémont F, et al. Microbiologic contamination study of nebulizers after aerosol therapy in patients with cystic fibrosis. *Am J Infect Control.* 2000;28(5):347-51. <http://dx.doi.org/10.1067/mic.2000.110214>
- Jakobsson BM, Onnered AB, Hjelte L, Nystrom B. Low bacterial contamination of nebulizers in home treatment of cystic fibrosis patients. *J Hosp Infect.* 1997;36(3):201-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701\(97\)90195-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701(97)90195-X)
- Jakobsson B, Hjelte L, Nyström B. Low level of bacterial contamination of mist tents used in home treatment of cystic fibrosis patients. *J Hosp Infect.* 2000;44(1):37-41. <http://dx.doi.org/10.1053/jhin.1999.0658>
- Saiman L, Siegel J; Cystic Fibrosis Foundation. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(5 Suppl):S6-52. <http://dx.doi.org/10.1086/503485>
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 2008;153(2):S4-S14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.05.005>
- Blau H, Mussaffi H, Zahav MM, Prais D, Livne M, Czitrion BM, et al. Microbial contamination of nebulizers in the home treatment of cystic fibrosis. *Child Care Health Dev.* 2007;33(4):491-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2214.2006.00669.x>
- da Silva Filho LV, Levi JE, Bento CN, Rodrigues JC, da Silva Ramos SR. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a cystic fibrosis outpatient clinic. *J Med Microbiol.* 2001;50(3):261-7.
- Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics.* 1986;42(1):121-30. <http://dx.doi.org/10.2307/2531248>
- McMenamin JD, Zacccone TM, Coenye T, Vandamme P, LiPuma JJ. Misidentification of Burkholderia cepacia in US cystic fibrosis treatment centers: an analysis of 1,051 recent sputum isolates. *Chest.* 2000;117(6):1661-5. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.6.1661>

18. Brisse S, Cordevant C, Vandamme P, Bidet P, Loukil C, Chabanon G, et al. Species distribution and ribotype diversity of Burkholderia cepacia complex isolates from French patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol. 2004;42(10):4824-7. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.42.10.4824-4827.2004>
19. PARI [homepage on the Internet]. Starnberg: PARI; c2008-2013 [cited 2013 Nov 20]. Cleaning & Maintenance; [about 2 screens]. Available from: http://www.pari.com/education_ceu/cleaning_maintenance.html
20. Pitchford KC, Corey M, Highsmith AK, Perlman R, Bannatyne R, Gold R, et al. *Pseudomonas* species contamination of cystic fibrosis patients' home inhalation equipment. J Pediatr. 1987;111(2):212-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(87\)80069-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(87)80069-0)
21. Garber E, Desai M, Zhou J, Alba L, Angst D, Cabana M, et al. Barriers to adherence to cystic fibrosis infection control guidelines. Pediatr Pulmonol. 2008;43(9):900-7. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20876>
22. Miroballi Y, Garber E, Jia HM, Zhou JJ, Alba L, Quittell LM, et al. Infection control knowledge, attitudes, and practices among cystic fibrosis patients and their families. Pediatr Pulmonol. 2012;47(2):144-52. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21528>

Sobre os autores

Adriana Della Zuana

Mestranda. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Doroti de Oliveira Garcia

Pesquisadora Científica Nível VI. Centro de Bacteriologia, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo (SP) Brasil.

Regina Célia Turola Passos Juliani

Supervisora. Divisão Hospitalar, Serviço de Fisioterapia, Instituto da Criança Professor Pedro de Alcântara, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

Médico Assistente. Unidade de Pneumologia, Instituto da Criança Professor Pedro de Alcântara, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Effects of yoga breathing exercises on pulmonary function in patients with Duchenne muscular dystrophy: an exploratory analysis^{*,**}

Efeitos de exercícios respiratórios de ioga na função pulmonar de pacientes com distrofia muscular de Duchenne: uma análise exploratória

Marcos Rojo Rodrigues, Celso Ricardo Fernandes Carvalho,
Danilo Forghieri Santaella, Geraldo Lorenzi-Filho, Suely Kazue Nagahashi Marie

Abstract

Objective: Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common form of muscular dystrophy in children, and children with DMD die prematurely because of respiratory failure. We sought to determine the efficacy and safety of yoga breathing exercises, as well as the effects of those exercises on respiratory function, in such children. **Methods:** This was a prospective open-label study of patients with a confirmed diagnosis of DMD, recruited from among those followed at the neurology outpatient clinic of a university hospital in the city of São Paulo, Brazil. Participants were taught how to perform hatha yoga breathing exercises and were instructed to perform the exercises three times a day for 10 months. **Results:** Of the 76 patients who entered the study, 35 dropped out and 15 were unable to perform the breathing exercises, 26 having therefore completed the study (mean age, 9.5 ± 2.3 years; body mass index, 18.2 ± 3.8 kg/m²). The yoga breathing exercises resulted in a significant increase in FVC (% of predicted: $82.3 \pm 18.6\%$ at baseline vs. $90.3 \pm 22.5\%$ at 10 months later; $p = 0.02$) and FEV₁ (% of predicted: $83.8 \pm 16.6\%$ at baseline vs. $90.1 \pm 17.4\%$ at 10 months later; $p = 0.04$). **Conclusions:** Yoga breathing exercises can improve pulmonary function in patients with DMD.

Keywords: Respiratory therapy; Forced expiratory volume; Vital capacity; Muscular dystrophy, Duchenne; Complementary therapies.

Resumo

Objetivo: A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é a forma mais comum de distrofia muscular em crianças, e crianças com DMD morrem prematuramente por causa de insuficiência respiratória. Analisamos a eficácia e segurança de exercícios respiratórios de ioga nessas crianças, bem como os efeitos desses exercícios em sua função respiratória. **Métodos:** Estudo prospectivo aberto envolvendo pacientes com diagnóstico confirmado de DMD recrutados no ambulatório de neurologia de um hospital universitário em São Paulo (SP). Os participantes aprenderam exercícios respiratórios de hatha ioga e foram instruídos a praticá-los três vezes ao dia durante 10 meses. **Resultados:** Dos 76 pacientes incluídos no estudo, 35 o abandonaram e 15 não conseguiram realizar os exercícios respiratórios, de modo que 26 pacientes completaram o estudo (média de idade: $9,5 \pm 2,3$ anos; índice de massa corporal: $18,2 \pm 3,8$ kg/m²). Os exercícios respiratórios de ioga resultaram em um aumento significativo da CVF em porcentagem do previsto ($82,3 \pm 18,6\%$ antes do início do programa de exercícios vs. $90,3 \pm 22,5\%$ 10 meses depois; $p = 0,02$) e do VEF₁ em porcentagem do previsto ($83,8 \pm 16,6\%$ antes do início do programa de exercícios vs. $90,1 \pm 17,4\%$ 10 meses depois; $p = 0,04$). **Conclusões:** Os exercícios respiratórios de ioga podem melhorar a função pulmonar de pacientes com DMD.

Descritores: Terapia respiratória; Volume expiratório forçado; Capacidade vital; Distrofia muscular de Duchenne; Terapias complementares.

*Study carried out at the Sports Center of the University of São Paulo; in the Departments of Neurology and Physical Therapy of the University of São Paulo School of Medicine; and in the Pulmonology Department of the Heart Institute at the University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

Correspondence to: Marcos Rojo Rodrigues. Rua Barão de Jaceguai, 350, Campo Belo, CEP 04606-000, São Paulo, SP, Brasil. Tel./Fax: 55 11 5543-5520. E-mail: rojo@usp.br

Financial support: None.

Submitted: 20 March 2013. Accepted, after review: 18 February 2014.

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

Introduction

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common form of muscular dystrophy in children, occurring in 1 of every 3,000–3,500 male births.^(1,2) There is evidence that corticosteroid therapy has beneficial effects on the health and quality of life of patients with DMD and can decrease the requirement for nocturnal ventilation in such patients.⁽³⁾ As a result of dystrophin deficiency, patients with DMD (including those who receive optimal treatment) experience a progressive loss of muscle fiber that eventually affects the respiratory muscles.⁽²⁾ The resulting respiratory failure is the most common cause of premature death in patients with DMD.^(1,4–6)

Respiratory muscles are progressively compromised in children with DMD, the expiratory muscles being the most commonly affected.⁽⁷⁾ Even short periods of physical inactivity can contribute to muscle weakness and reduced respiratory capacity.^(8–10) There is evidence that breathing exercises can improve respiratory function in patients with DMD.^(11,12) Hatha yoga is a broad philosophy that encompasses a series of breathing exercises aimed at improving the health of its practitioners. The objective of the present study was to determine whether a 10-month program of yoga breathing exercises that recruit inspiratory and expiratory muscles is safe for children with DMD and can improve their respiratory function.

Methods

The study sample consisted of consecutive patients treated at the neurology outpatient clinic of a university hospital in the city of São Paulo, Brazil. The inclusion criteria were as follows: having been diagnosed with DMD (as confirmed by molecular assessment of the skeletal muscle); being in the 6–14 year age bracket; and using corticosteroids regularly for at least 3 months. Severely ill children who were unable to perform the breathing exercises were excluded from the study. The study protocol was approved by the local research ethics committee, and the parents or legal guardians of all participants gave written informed consent.

The present study was conducted over a 10-month period, with clinical evaluations being performed in the morning at study entry (baseline) and at study termination. During the

study period, the patients returned for clinical evaluations at regular intervals (of 1–2 months).

All children were individually taught how to perform the breathing exercises while sitting in a quiet room, practicing each exercise until they were able to perform it without supervision. The children were taught a new exercise at each clinical evaluation. The first breathing exercise that they were taught was kapalabhati, consisting of nasal exhalations produced by fast, vigorous contraction of the abdominal and pelvic muscles, followed by passive inhalations produced by relaxation of the recruited muscles. At 3 months after study entry, the children were taught another breathing exercise, which is known as uddiyana and consists of apnea after forced expiration, followed by thoracic expansion (achieved without inhalation) and voluntary glottic closure. At 6 months after study entry, the children were taught yet another breathing exercise, which is known as agnisara and consists of maximal contraction followed by abdominal projection during apnea after forced expiration. The participants were instructed to perform this sequence of exercises three times a day, every day, as follows: three series of 120 repetitions for kapalabhati; three 10-s repetitions for uddiyana; and three series of five movements for agnisara. Caregivers kept a diary, in which they marked an “x” every time the children performed the home exercises. The diaries were returned to the researchers on a monthly basis. We included only those children whose adherence to the exercise program was at least 75%.

Spirometry was performed with a dry bellows spirometer (Koko Spirometer; PDS Instrumentation, Inc., Louisville, CO, USA) in accordance with the American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force standards for lung function testing.⁽¹³⁾ We measured FEV₁ and FVC, predicted normal values being determined by the use of validated equations.⁽¹⁴⁾ We measured MEP and MIP at the mouth using a portable spirometer (microQuark; Cosmed, Rome, Italy) under static conditions, in accordance with a validated method.⁽¹⁵⁾ We measured MEP at TLC and MIP at functional residual capacity, the highest of three valid measurements being recorded. Before these measurements were obtained, patients were allowed to make at least three attempts. The results are expressed as relative values (percentages of the predicted values for age).

Normality was tested with the Kolmogorov-Smirnov test. The Student's t-test for repeated measures (baseline vs. 10 months after study entry) was used in order to evaluate the effects of the intervention on all physiological variables. The level of significance was set at $p < 0.05$. The results were analyzed with the Statistical Package for the Social Sciences, version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

A total of 86 patients with a confirmed diagnosis of DMD were initially considered for inclusion. Of those, 10 were ineligible because they were not receiving corticosteroids. Therefore, 76 patients entered the study. Of those, 35 dropped out and 15 were unable to perform the exercises, being therefore excluded from the study. Many of the patients who dropped out lived in cities that are far from where the present study was conducted and were therefore unable to attend the scheduled clinical evaluations (Figure 1). The demographic characteristics and pulmonary function test results of the 76 patients who entered the study are presented in Table 1.

There were no significant differences between MEP at baseline and MEP at 10 months after study entry ($63.9 \pm 27.6\%$ of predicted vs. $66.8 \pm 27.6\%$ of predicted; $p > 0.05$) or between MIP at baseline and MIP at 10 months after study entry ($41.4 \pm 13.7\%$ of predicted vs. $43.7 \pm 12.8\%$ of predicted; $p > 0.05$). However, FVC at baseline was significantly lower than FVC at 10 months after study entry ($82.3 \pm 18.6\%$ of predicted vs. $90.3 \pm 22.5\%$ of predicted; $p = 0.02$; Figure 2). Likewise, FEV₁ at baseline was significantly lower than FEV₁ at 10 months after study entry ($83.8 \pm 16.6\%$ of predicted vs. $90.1 \pm 17.4\%$ of predicted; $p = 0.04$; Figure 3).

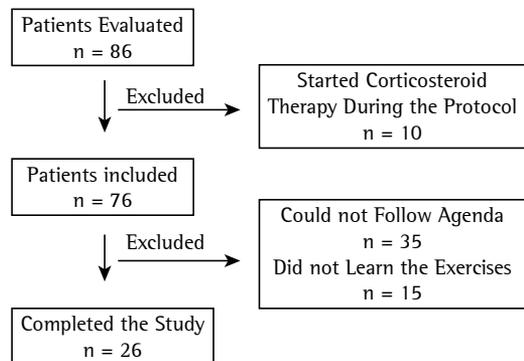


Figure 1 - Flowchart of the study.

Discussion

The present study evaluated children with DMD receiving optimal medical therapy with corticosteroids. In children with DMD, respiratory function is expected to deteriorate over time, at a rate of 5% per year.⁽⁷⁾ The novel findings of the present study include the fact that a large

Table 1 - Demographic characteristics and pulmonary function test results of the Duchenne muscular dystrophy patients studied.^a

Variable	Patients (n = 26)
Demographic data	
Age, years	9.5 ± 2.2
Weight, kg	31.6 ± 11.4
Height, cm	130.3 ± 13+8
Body mass index, kg/m ²	18.2 ± 3.8
Pulmonary function test results	
FVC, % of predicted	82.9 ± 16.8
FEV ₁ , % of predicted	84.3 ± 16.0
MEP, % of predicted	63.9 ± 27.6
MIP, % of predicted	41.4 ± 13.7

^aData expressed as mean ± SD.

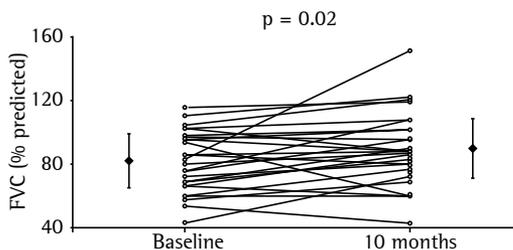


Figure 2 - FVC (% of predicted) at baseline and at 10 months after study entry. Note that FVC was significantly higher at 10 months after study entry. Rhomboids represent mean ± SD.

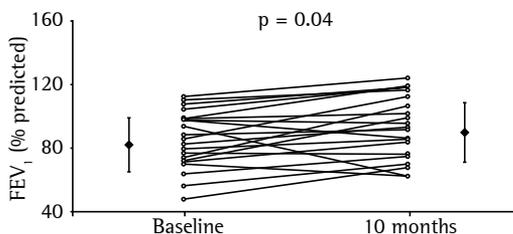


Figure 3 - FEV₁ (% of predicted) at baseline and at 10 months after study entry. Note that FEV₁ was significantly higher at 10 months after study entry. Rhomboids represent mean ± SD.

proportion of patients with DMD (82.6%) were able to learn how to perform yoga breathing exercises and the fact that pulmonary function can improve over a 10-month period, as evidenced by significant improvements in FEV₁ and FVC.

Over the course of DMD, absolute values of lung capacity initially increase, then reach a plateau, and finally decrease. In contrast, relative values (proportional to the values predicted for age and gender) of all pulmonary function variables show a constant decline after the age of 5 years.^(12,16,17) For instance, respiratory capacity decreases by approximately 5% per year.⁽¹²⁾ Because DMD is a relatively rare and progressive disease with an expected survival of 16–19 years,⁽¹⁸⁾ the best evidence for standard of care and new treatments is primarily from observational studies. One group of authors⁽¹⁹⁾ evaluated 40 DMD patients who were treated with corticosteroids in comparison with 34 who were not and concluded that lung function stabilization constitutes evidence of the beneficial effect of corticosteroids on DMD. Similar findings were recently reported for patients in Brazil. In our study, we included only DMD patients who were using corticosteroids regularly and used predicted values of pulmonary function as primary endpoints. In fact, it has been demonstrated that FVC (in % of predicted) decreases by approximately 4% per year in DMD patients.⁽²⁰⁾ In our patients, who participated in a 10-month yoga exercise program, lung function stabilized (which is, in and of itself, a positive effect) and there were increases in FEV₁ and FVC (both in % of predicted). Therefore, although our study had no control group, the results should be interpreted as evidence that yoga breathing exercises have an additive positive effect on the lung function of DMD patients undergoing conventional treatment.

One study showed that respiratory muscle training can be beneficial to patients with DMD.⁽²¹⁾ Despite the lack of studies addressing the use of yoga breathing exercises as complementary therapy for DMD patients, there have been clinical respiratory studies of the topic, although the results have been controversial. In a recent review of the effects of breathing exercises on COPD,⁽²²⁾ such exercises were found to be effective in increasing the six-minute walk distance. In contrast, another review showed that yoga had no effect on cardiorespiratory variables in asthma patients.⁽²³⁾ However, those two reviews evaluated

the effects of yoga in adults. In children with asthma, FEV₁ was significantly increased after yoga training,⁽²⁴⁾ which included yoga postures and breathing exercises. To our knowledge, the present study is the first to address and confirm the safety and efficacy of yoga breathing exercises in children with DMD. The yoga breathing exercises used in the present study are unique and were chosen because children can learn them after only a few sessions and subsequently practice them by themselves without the need for additional equipment or continuous supervision, the exercise program being therefore accessible to a large number of patients. During the exercise known as kapalabhati, abdominal muscles are kept active, working rapidly and vigorously as expiratory muscles. Exhalation occurs below functional residual capacity and therefore becomes active, whereas inhalation becomes passive. This is in contrast with what occurs physiologically (inhalation being active and exhalation being passive). Kapalabhati therefore allows expiratory muscle training while the inspiratory muscles are at rest. Kapalabhati was the first exercise that the children were taught, being therefore the most practiced exercise and the exercise that probably contributed the most to the results obtained. Both uddiyana and agnisara have conditioning effects on the inspiratory muscles, the former focusing primarily on the intercostal respiratory muscles and the latter focusing primarily on the diaphragm.

Our study has strengths and limitations. The primary objective of the study was to show that yoga breathing exercises can be performed by patients with DMD. This hypothesis had to be carefully tested, particularly because DMD is a progressive, genetic disease, and breathing exercises could have deleterious effects on such patients (i.e., effects similar to those of overtraining in healthy individuals). In fact, the dropout rate was high in our sample. Although this might be due to difficulty breathing during the exercises, we believe that it was probably due to the fact that those patients were unable to attend the exercise sessions; that is, they had no means of transportation. In addition, only a small proportion of patients dropped out because they were unable to perform spirometry (either because they had respiratory problems or because they were unable to learn how to perform the exercises). Furthermore, there were no significant differences among the

patients regarding any of the respiratory variables studied. Our study therefore showed that yoga breathing exercises are feasible, are harmless, and can actually improve respiratory function. Although our results clearly show that pulmonary function improved in terms of the predicted values—meaning that the increase was observed compared to each subject—randomized controlled studies are needed in order to confirm that. It is of note that DMD is a rare, fatal disease, and the best evidence for any form of treatment is from observational studies.

In conclusion, yoga exercises are feasible and can improve lung function in children with DMD. Further studies are needed in order to determine whether yoga exercises can improve quality of life and reduce the number of hospital admissions in such patients.

References

1. Simonds AK. Respiratory complications of the muscular dystrophy. *Sem Resp Crit Care Med*. 2002;23(3):231-8. PMID:16088615. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-33031>
2. Machado DL, Silva EC, Resende MB, Carvalho CR, Zanoteli E, Reed UC. Lung function monitoring in patients with duchenne muscular dystrophy on steroid therapy. *BMC Res Notes*. 2012;5:435. PMID:22889007. PMCid:PMC3514262. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-5-435>
3. Bach JR, Martinez D, Saulat B. Duchenne muscular dystrophy: the effect of glucocorticoids on ventilator use and ambulation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89(8):620-4. PMID:20647779. <http://dx.doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181e72207>
4. Braun NM, Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. *Thorax*. 1983;38(8):616-23. PMID:6412385. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.38.8.616>
5. Vincken WG, Elleker MG, Cosio MG. Flow-volume loop changes reflecting respiratory muscle weakness in clinical neuromuscular disorders. *Am J Med*. 1987;83(4):673-80. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90897-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(87)90897-7)
6. Dolmage TE, Avendano MA, Goldstein RS. Respiratory function during wake-fulness and sleep among survivors of respiratory and non-respiratory poliomyelitis. *Eur Respir J*. 1992;5(7):864-70. PMID:1499712
7. Tangsrud S, Petersen IL, Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH. Lung function in children with Duchenne's muscular dystrophy. *Respir Med*. 2001;95(11):898-903. PMID:11716204. <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.2001.1177>
8. De Troyer A, Borenstein S, Cordier R. Analysis of lung restriction in patients with respiratory muscle weakness. *Thorax*. 1980;35(8):603-10. PMID:7444828. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.35.8.603>
9. Mier-Jedrzejewicz A, Brophy C, Green M. Respiratory muscle weakness during respiratory tract infections. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(1):5-7. PMID:3202399. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/138.1.5>
10. Bach JR, Rajaraman R, Ballanger F, Tzeng AC, Ishikawa Y, Kulesa R, Bansal T. Neuromuscular ventilator insufficiency: effect of home mechanical ventilation v oxygen therapy on pneumonia and hospitalization rates. *Am J Phys Med Rehabil*. 1998;77(1):8-19. PMID:9482374. <http://dx.doi.org/10.1097/00002060-199801000-00003>
11. Matecki S, Topin N, Hayot M, Rivier F, Echenne B, Prefaut C, et al. A standardized method for the evaluation of respiratory muscle endurance in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2001;11(2):171-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-8966\(00\)00179-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-8966(00)00179-6)
12. Topin N, Matecki S, Le Bris S, Rivier F, Echenne B, Prefaut C, et al. Dose-dependent effect of individualized respiratory muscle training in children with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2002;12(6):576-83. [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-8966\(02\)00005-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-8966(02)00005-6)
13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco F, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. PMID:16055882. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
14. Duarte AA, Pereira CA, Barreto SC. Validation of new brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):527-35. PMID:18026650. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000500007>
15. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99(5):696-702. PMID:5772056
16. Hahn A, Bach JR, Delaubier A, Renardel-Irani A, Guillou C, Rideau Y. Clinical implications of maximal respiratory pressure determinations for individuals with Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78(1):1-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993\(97\)90001-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993(97)90001-0)
17. Griggs RC, Donohoe KM, Utell MJ, Goldblatt D, Moxley RT 3rd. Evaluation of pulmonary function in neuromuscular disease. *Arch Neurol*. 1981;38(1):9-12. PMID:7458733. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1981.00510010035004>
18. Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest*. 1997;112(4):1024-8. PMID:9377912. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.112.4.1024>
19. Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, Alman B. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord*. 2006;16(4):249-55. PMID:16545568. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2006.01.010>
20. Khirani S, Ramirez A, Aubertin G, Boulé M, Chemouny C, Forin V, et al. Respiratory muscle decline in duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2013 Jul 8. [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.22847>
21. Topin N, Matecki S, Le Bris S, Rivier F, Echenne B, C Prefaut C, et al. Dose-dependent effect of individualized respiratory muscle training in children with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2002;12(6):576-83. [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-8966\(02\)00005-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-8966(02)00005-6)
22. Holland AE, Hill CJ, Jones AY, McDonald CF. Breathing exercises for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD008250. PMID:23076942
23. Posadzki P, Ernst E. Yoga for asthma? A systematic review of randomized clinical trials. *J Asthma*. 2011;48(6):632-9. PMID:21627405. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2011.584358>
24. Field T. Exercise research on children and adolescents. *Complement Ther Clin Pract*. 2012;18(1):54-9. PMID:22196575. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2011.04.002>

About the authors

Marcos Rojo Rodrigues

Yoga Instructor. Sports Center, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Celso Ricardo Fernandes Carvalho

Associate Professor. Department of Physical Therapy, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

Danilo Forghieri Santaella

Yoga Instructor. Sports Center, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Geraldo Lorenzi-Filho

Associate Professor. Department of Pulmonology, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

Suely Kazue Nagahashi Marie

Associate Professor. Department of Neurology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

Função pulmonar de crianças e adolescentes sem sintomas respiratórios e com excesso de peso*

Lung function in the absence of respiratory symptoms
in overweight children and adolescents

Silvana Neves Ferraz de Assunção, Carla Hilário da Cunha Daltro,
Ney Christian Boa Sorte, Hugo da Costa Ribeiro Júnior, Maria de Lourdes Bastos,
Cleriston Farias Queiroz, Antônio Carlos Moreira Lemos

Resumo

Objetivo: Descrever os achados de função pulmonar em crianças e adolescentes sem doenças respiratórias e com excesso de peso. **Métodos:** Estudo transversal com crianças e adolescentes de 8 a 18 anos de ambos os sexos, com excesso de peso e sem doença respiratória, submetidos à avaliação antropométrica, radiografia de tórax, oximetria de pulso, espirometria e medidas de volume pulmonar. Indivíduos com patologias respiratórias, tabagistas ativos, radiografia anormal ou $SpO_2 \leq 92\%$ foram excluídos do estudo. A circunferência da cintura foi medida em centímetros. O escore z para índice de massa corpórea/idade e sexo foi utilizado para classificar os indivíduos como com sobrepeso, obesos e obesos graves. As variáveis dos testes de função pulmonar foram expressas em percentual do previsto e correlacionadas com os índices antropométricos. **Resultados:** Foram incluídos 59 indivíduos (30 meninos e 29 meninas). A média de idade foi de $11,7 \pm 2,7$ anos. Os resultados dos testes de função pulmonar foram normais em 21 indivíduos (35,6%). Dos 38 indivíduos restantes, 19 (32,2%), 15 (25,4%) e 4 (6,7%) apresentaram, respectivamente, distúrbio ventilatório obstrutivo, restritivo e misto. A resposta ao broncodilatador foi positiva em 15 indivíduos (25,4%), e a medida da CPT revelou que todos os indivíduos com CV reduzida apresentavam distúrbio ventilatório restritivo. Houve correlações negativas significantes entre os índices antropométricos e índice de Tiffeneau nos indivíduos com distúrbio ventilatório misto. **Conclusões:** A função pulmonar apresentou-se alterada em aproximadamente 65% dos indivíduos com sobrepeso aqui avaliados, predominando distúrbio ventilatório obstrutivo e resposta positiva ao broncodilatador.

Descritores: Obesidade/complicações; Testes de função respiratória; Pneumopatias/etiologia.

Abstract

Objective: To describe lung function findings in overweight children and adolescents without respiratory disease. **Methods:** This was a cross-sectional study involving male and female overweight children and adolescents in the 8-18 year age bracket, without respiratory disease. All of the participants underwent anthropometric assessment, chest X-ray, pulse oximetry, spirometry, and lung volume measurements. Individuals with respiratory disease were excluded, as were those who were smokers, those with abnormal chest X-rays, and those with an $SpO_2 \leq 92\%$. Waist circumference was measured in centimeters. The body mass index-for-age Z score for boys and girls was used in order to classify the individuals as overweight, obese, or severely obese. Lung function variables were expressed in percentage of the predicted value and were correlated with the anthropometric indices. **Results:** We included 59 individuals (30 males and 29 females). The mean age was 11.7 ± 2.7 years. Lung function was normal in 21 individuals (35.6%). Of the 38 remaining individuals, 19 (32.2%), 15 (25.4%), and 4 (6.7%) presented with obstructive, restrictive, and mixed ventilatory disorder, respectively. The bronchodilator response was positive in 15 individuals (25.4%), and TLC measurements revealed that all of the individuals with reduced VC had restrictive ventilatory disorder. There were significant negative correlations between the anthropometric indices and the Tiffeneau index in the individuals with mixed ventilatory disorder. **Conclusions:** Lung function was abnormal in approximately 65% of the individuals evaluated here, all of whom were overweight. Obstructive ventilatory disorder and positive bronchodilator response predominated.

Keywords: Obesity/complications; Respiratory function tests; Lung diseases/etiology.

*Trabalho realizado no Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Endereço para correspondência: Silvana Neves Ferraz de Assunção. Avenida Juraci Magalhães Júnior, 1665, Quadra 03, Lote 05, Rio Vermelho, CEP 40295-140, Salvador, BA, Brasil.

Tel. 55 71 3283-8034. E-mail: snfassuncao@oi.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 30/9/2013. Aprovado, após revisão, em 12/12/2013.

Introdução

A obesidade é uma doença crônica, de origem multifatorial e epidêmica no mundo.⁽¹⁾ O interesse pelo seu conhecimento vem crescendo, tendo em vista o comprometimento social, econômico, assim como a morbidade e a mortalidade associada.⁽²⁾ Uma das possíveis complicações decorrentes da obesidade é a alteração da função pulmonar, o que muitas vezes não é percebido, embora ocorra de forma semelhante a outras doenças, como câncer, doenças cardiovasculares e doenças respiratórias crônicas.⁽³⁾ No estudo de Lin et al.,⁽⁴⁾ foi demonstrado que várias citocinas presentes na obesidade devem contribuir para a produção de efeitos inflamatórios sistêmicos em indivíduos com doença obstrutiva de vias aéreas e síndrome da apneia do sono.

A literatura tem descrito as alterações da função pulmonar consequentes à obesidade em adultos, mas esses dados são limitados na população infantil.⁽⁵⁾ O aumento da obesidade na infância tem se constituído um problema emergente no mundo contemporâneo e contribui de forma direta para sua manutenção na fase adulta; como consequência, há a elevação da incidência de doenças associadas à mortalidade, como as doenças cardiovasculares, a síndrome metabólica, a dislipidemia, o diabetes melito, a hipertensão arterial e, inclusive, as alterações respiratórias.⁽⁶⁾

Diferenças metodológicas referentes à avaliação diagnóstica da obesidade, bem como à seleção de uma população bem caracterizada, dificultam a comparação entre estudos, reforçando a necessidade de aprofundamento desse tema. Em virtude dessas considerações, o presente estudo teve como objetivo descrever as alterações funcionais pulmonares em crianças e adolescentes assintomáticos respiratórios com excesso de peso.

Métodos

Estudo transversal e descritivo envolvendo pacientes com excesso de peso, com idade de 8-18 anos e de ambos os sexos. A idade foi computada em anos completos, e a cor foi classificada pelo pesquisador com base nos parâmetros do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística como negra, parda, branca, amarela e indígena.⁽⁷⁾ A amostra de conveniência foi obtida no período entre maio de 2010 e setembro de 2011, no ambulatório de obesidade infantojuvenil do Serviço de

Nutrologia Pediátrica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, na cidade de Salvador (BA). Os participantes responderam a um questionário sistematizado criado para a pesquisa, no qual foram anotados dados da anamnese e do exame físico, com ênfase na avaliação do sistema respiratório e, em seguida, foram realizados os exames complementares. Assim, foram incluídos os indivíduos portadores de obesidade exógena, assintomáticos respiratórios, com ausculta pulmonar e radiografia de tórax normal e medida da SpO₂ em repouso > 92%. Aqueles com relato de tabagismo ativo, assim como história de crises de sibilância, tosse, dor torácica ou doenças pulmonares conhecidas, não foram incluídos.

A circunferência da cintura foi medida com fita métrica maleável e inelástica, no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca anterossuperior.⁽⁸⁾ Foram realizadas duas medidas, e a média entre as duas foi adotada. O peso foi mensurado usando-se uma balança portátil (Filizola, São Paulo, Brasil), com sensibilidade de 100 g, com os participantes apenas com roupas íntimas. Um estadiômetro de base plana, com escala graduada em centímetros, com intervalos de 0,1 cm, foi usado para mensurar a altura. O cálculo do índice de massa corpórea (IMC) foi realizado pela fórmula peso/altura² (kg/m²), e o escore z para IMC/idade e sexo da Organização Mundial da Saúde⁽⁹⁾ foi utilizado para classificar o estado antropométrico dos participantes nas categorias sobrepeso, obeso e obeso grave, caso apresentassem valores, respectivamente, acima de um, dois ou três desvios-padrão em relação à população de referência.

A avaliação da função pulmonar foi realizada no Laboratório de Função Pulmonar da Universidade Federal da Bahia através de espirometria com prova farmacológica, utilizando-se um espirômetro pneumotacógrafo Koko Digidoser (Ferraris Respiratory, Louisville, CO, EUA). As provas foram realizadas antes e após 15 min da inalação de salbutamol (400 µg). As medidas de VR e CPT foram realizadas pelo método de diluição do hélio, utilizando um sensor de fluxo de massa Vmax 21 (Viasys Healthcare, Palm Springs, CA, EUA). Os participantes foram orientados a evitar o consumo de café, chás, medicamentos (como broncodilatadores) e alimentos em grande quantidade antes dos exames, os quais foram realizados com os indivíduos com a cabeça em

posição central e utilizando um clipe nasal. As provas ocorreram sempre no mesmo turno (vespertino) e foram realizadas pelo mesmo profissional. Foram feitas pelo menos três manobras de CVF para cada indivíduo, e foram aceitos os testes e curvas que apresentaram padrões aceitáveis e reprodutíveis segundo critérios da *American Thoracic Society*⁽¹⁰⁾ e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽¹¹⁾ Os valores espirométricos foram avaliados selecionando-se o maior de pelo menos três valores tecnicamente aceitos para o VEF₁ e a CVF. Esses valores foram expressos em valores absolutos e percentuais sobre o predito, sendo esse definido como o limite inferior de normalidade (LIN) de cada indivíduo. Para o cálculo do LIN, foi utilizada a equação descrita por Pereira⁽¹²⁾ para ambos os sexos. Os valores de referência para os volumes pulmonares (VR e CPT) foram os descritos por Pennock et al.⁽¹³⁾

Os distúrbios ventilatórios foram definidos utilizando-se os valores espirométricos, a CPT e o VR, como segue:

- Espirometria normal: CVF \geq LIN; VEF₁/CVF \geq LIN; VR e CPT normais
- Distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO): VEF₁/CVF $<$ LIN; VR ou CPT normal ou aumentada; ou resposta positiva ao broncodilatador
- Distúrbio ventilatório restritivo (DVR): CVF $<$ LIN; VEF₁/CVF \geq LIN; VR e CPT reduzidos
- Distúrbio ventilatório misto (DVM): VEF₁/CVF $<$ LIN e CPT reduzida

O teste de resposta ao broncodilatador seguiu as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia,⁽¹¹⁾ e a resposta foi considerada significativa quando:

- Resultados alterados da espirometria apresentassem uma diferença, em valor absoluto, do VEF₁ após o uso de broncodilatador (pós-Bd) – VEF₁ antes do uso de broncodilatador (pré-Bd) \geq 200 mL e o percentual de aumento do valor previsto $[(\text{VEF}_1 \text{ pós-Bd} - \text{VEF}_1 \text{ pré-Bd}) \times 100 / \text{VEF}_{1, \text{ previsto}}] > 7\%$. Em relação à CVF, a diferença entre os valores pós-Bd e pré-Bd, em valor absoluto, resultasse \geq 350 mL.
- Resultados normais da espirometria apresentassem uma variação do VEF₁ pós-Bd – VEF₁ pré-Bd \geq 10%.

Para a análise dos dados, utilizou-se o pacote estatístico IBM SPSS Statistics, versão 19.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). As variáveis

quantitativas foram expressas em média e desvio-padrão. As variáveis qualitativas foram expressas em frequência simples e relativa. O teste de Pearson foi indicado para o estudo da correlação entre as variáveis espirométricas, escore z para IMC/idade e circunferência da cintura para cada grupo de distúrbio ventilatório (obstrutivo, restritivo e misto). Foram considerados significantes valores de $p \leq 0,05$. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição (parecer 80/09) e o termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes por meio dos seus representantes legais.

Resultados

A amostra foi composta por 59 indivíduos, com média de idade de $11,7 \pm 2,7$ anos. Desses, 30 (50,8%) eram do sexo masculino. Quanto à cor, 32 indivíduos (54,2%) apresentaram cor parda, 22 (37,2%) eram negros, e 5 (8,4%) eram brancos. O escore z para IMC/idade variou de 1,2 a 6,1 dp, com média de $3,1 \pm 1,0$ (kg/m²), resultando na classificação de sobrepeso, em 4 indivíduos (6,7%); obesidade, em 28 (47,4 %); e obesidade grave, em 27 (45,7%). Os resultados das medidas de função pulmonar do estudo, em % do previsto, estão detalhados na Tabela 1.

Observamos que 17 indivíduos (30,3%) apresentaram valores de CPT $<$ 80% do previsto, enquanto 2 (3,5%) apresentaram CPT $>$ 120%.

Analisando a resposta ao broncodilatador, observamos que 15 indivíduos (25,4%), sendo 10 (67,0%) obesos graves, apresentaram resposta positiva verificada pela variação do VEF₁ (Tabela 2). Todos eles apresentaram valores da relação VEF₁/CVF abaixo do LIN, portanto, com DVO. Em relação à variação pré-Bd e pós-Bd da CVF, apenas 2 indivíduos apresentaram resposta positiva, e nenhum paciente com DVM apresentou resposta ao broncodilatador. Um dos indivíduos com resposta positiva não conseguiu realizar a medida dos volumes pulmonares.

Considerando o VEF₁ como o parâmetro preditor de obstrução brônquica, a sua variação em valores absolutos e relativos após o uso do broncodilatador foi analisada e encontra-se detalhada na Tabela 3.

Tendo em vista a predominância de distúrbios ventilatórios na amostra estudada, verificou-se a sua ocorrência nos diferentes graus de obesidade, como se observa na Tabela 4.

Tabela 1 – Medidas de função pulmonar, em percentual do previsto, de 59 crianças e adolescentes com excesso de peso categorizados pelo tipo de distúrbio ventilatório.^a

Distúrbio ventilatório	VEF ₁		CVF		VEF ₁ /CVF		FEF _{25-75%}		CPT	VR
	Pré-Bd	Pós-Bd	Pré-Bd	Pós-Bd	Pré-Bd	Pós-Bd	Pré-Bd	Pós-Bd	Pré-Bd	Pré-Bd
Normal (sem distúrbio ventilatório)	95,43 ± 10,89	95,10 ± 12,19	93,05 ± 9,51	90,16 ± 11,40	86,81 ± 3,44	88,67 ± 2,79	64,86 ± 14,38	66,86 ± 15,14	91,40 ± 8,70	89,65 ± 27,43
Obstrutivo	86,26 ± 13,23	89,74 ± 17,19	93,06 ± 13,51	92,95 ± 15,50	76,42 ± 5,09	80,47 ± 7,40	51,42 ± 14,35	60,63 ± 22,30	99,00 ± 13,55	118,56 ± 47,53
Restritivo	75,33 ± 13,08	79,27 ± 14,54	72,20 ± 14,30	74,27 ± 15,56	88,80 ± 4,88	89,21 ± 5,80	57,33 ± 12,88	64,20 ± 18,27	69,38 ± 7,95	66,62 ± 42,53
Misto	73,50 ± 5,91	80,50 ± 12,15	83,25 ± 4,19	86,00 ± 13,24	74,25 ± 3,86	78,75 ± 3,86	45,25 ± 8,57	55,50 ± 14,40	71,75 ± 11,89	37,25 ± 41,99

Bd: broncodilatador. ^aValores expressos em média ± dp.

Tabela 2 – Valores das variáveis de função respiratória, em percentual do previsto, de 15 crianças e adolescentes que apresentaram variação do VEF₁.

Sujeitos	VEF ₁		CVF		VEF ₁ /CVF		FEF _{25-75%}		CPT	VR
	Pré-Bd	Pós-Bd	Pré-Bd	Pós-Bd	Pré-Bd	Pós-Bd	Pré-Bd	Pós-Bd	Pré-Bd	Pré-Bd
01	85	94	101	102	71	78	53	65	95	62
02	84	91	87	89	79	84	58	75	86	78
03	94	102	100	101	78	83	72	80	94	71
04	101	110	108	112	80	83	70	81	104	99
05	103	110	111	114	78	82	69	82	119	150
06	100	108	101	100	81	89	80	110	89	31
07	70	94	70	95	85	83	33	40		
08	69	78	83	91	70	73	35	43	79	70
09	68	78	75	78	75	80	38	47	84	106
10	92	103	112	108	69	79	48	60	124	171
11	84	96	83	90	84	88	69	69	80	74
12	80	98	89	102	77	81	56	74	78	46
13	86	101	94	92	78	93	51	75	128	235
14	86	97	87	93	82	86	62	78	104	169
15	70	82	68	70	95	100	44	80	73	103

Bd: broncodilatador.

A análise de correlação de Pearson, realizada entre o IMC, a circunferência da cintura e as variáveis espirométricas em relação aos distúrbios ventilatórios, é mostrada na Tabela 5. Observa-se uma correlação negativa estatisticamente significativa entre esses parâmetros antropométricos e a relação VEF₁/CVF nos indivíduos com DVM.

Discussão

No presente estudo, foi avaliada a função pulmonar de uma população jovem, com excesso de peso, assintomáticos respiratórios, sem doença pulmonar prévia e com radiografia de tórax normal. Os testes de função pulmonar mostraram-se alterados em 64,4% da amostra, com predomínio de DVO (32,2%), sugerindo que a obesidade

influenciou a função ventilatória. Adicionalmente, os autores, quando compararam esses achados de função pulmonar com os graus de obesidade, verificaram uma menor proporção de espirometrias normais em obesos graves em relação àqueles classificados como com sobrepeso ou obesos.

A resposta ao broncodilatador foi verificada em 25,4% dos indivíduos, sugerindo a presença de DVO com reversibilidade. Em relação ao fato de 2 pacientes apresentarem uma resposta acentuada ao broncodilatador, não foi encontrada, na avaliação desses pacientes, nenhuma patologia que justificasse hiper-responsividade de vias aéreas. É possível que a avaliação da inflamação das vias aéreas pelo óxido nítrico exalado ou pelo escarro induzido possa contribuir para a elucidação desse achado.

A observação detalhada dos dados espirométricos dos indivíduos estudados revelou que o $FEF_{25-75\%}$, um preditor de obstrução das vias aéreas de pequeno calibre,⁽¹⁴⁾ antes e após o uso do broncodilatador, respectivamente, apareceu abaixo do LIN em 51 (86,4%) e em 41 (69,4%) dos indivíduos analisados. Esse dado sugere

que o DVO e a resposta ao broncodilatador ocorreram principalmente no nível das pequenas vias aéreas. Salientamos ainda que o DVO foi diagnosticado levando-se mais em conta os dados espirométricos do que pela CPT, já que apenas 2 participantes apresentaram $CPT > 120\%$, sugerindo que os indivíduos com DVO mostraram menor hiperinsuflação e, portanto, menor gravidade no presente estudo.

Tabela 3 – Análise da variação do VEF_1 nas 15 crianças e adolescentes com excesso de peso que apresentaram resposta ao broncodilatador.

Sujeitos	ΔVEF_1 , mL*	ΔVEF_1 , %**
01	260	9
02	180	7
03	310	8
04	260	9
05	210	7
06	350	8
07	420	24
08	270	9
09	240	7
10	290	11
11	310	12
12	570	18
13	380	15
14	370	11
15	260	12

*Média \pm dp = $312 \pm 96,7$ mL. **Média \pm dp = $11,1 \pm 4,7\%$.

Tabela 4 – Distribuição do tipo de distúrbio ventilatório de acordo com os graus de obesidade.^a

Tipos	Sobrepeso/ obeso	Obesos graves	Total
Normal	14 (23,7)	07 (11,8)	21 (35,5)
DVO	09 (15,2)	10 (16,9)	19 (32,2)
DVR	07 (11,8)	08 (13,5)	15 (25,4)
DVM	02 (3,3)	02 (3,3)	04 (6,7)

DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo; DVR: distúrbio ventilatório restritivo; e DVM: distúrbio ventilatório misto.

^aValores expressos em n (%).

Tabela 5 – Análise das correlações entre as variáveis antropométricas e espirométricas em relação aos diferentes distúrbios ventilatórios.

Variáveis espirométricas	Variáveis antropométricas											
	Circunferência da cintura						Índice de massa corpórea					
	DVO		DVR		DVM		DVO		DVR		DVM	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
VEF_1	0,064	0,795	0,331	0,228	0,628	0,371	-0,092	0,709	0,146	0,603	0,434	0,566
CVF	0,048	0,845	0,250	0,369	0,645	0,355	-0,127	0,603	0,091	0,747	0,461	0,539
VEF_1/ CVF	0,095	0,700	0,113	0,689	-0,996	0,004	-0,219	0,367	0,106	0,708	-0,986	0,014
$FEF_{25-75\%}$	0,055	0,823	0,265	0,341	-0,667	0,333	0,203	0,405	0,358	0,190	-0,527	0,473

DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo; DVR: distúrbio ventilatório restritivo; e DVM: distúrbio ventilatório misto.

da obesidade em crianças no Egito, encontraram sintomas respiratórios mais frequentes, DVR significativa, obstrução de pequenas vias aéreas, defeito na musculatura respiratória e aumento na resistência das vias aéreas nas crianças com excesso de peso quando comparadas com aquelas com peso normal. Por outro lado, outros estudos não demonstram essa associação. Bertolini e Koseki⁽²⁰⁾ verificaram que não houve correlações entre a função pulmonar e achados antropométricos na obesidade infantil moderada. Pekkarinen et al.,⁽²¹⁾ estudando indivíduos maiores de 18 anos, não relacionaram a composição corporal às alterações espirométricas, embora retenham relatado uma correlação negativa entre a circunferência da cintura e a relação VEF₁/CVF. Finalmente, Boran et al.⁽²²⁾ argumentam que uma provável explicação para esses achados discrepantes pode ser o fato de que a maioria dos estudos diz respeito a níveis extremos de obesidade ou possui um tamanho amostral pequeno, sem grupos controle.

A alta prevalência de distúrbios ventilatórios observada no presente estudo é concordante com alguns dados da literatura citada, uma vez que em indivíduos com excesso de peso é esperado uma redução da complacência torácica, aumento da pressão abdominal, colapso mais precoce das vias aéreas e aumento da resistência das vias aéreas.⁽²³⁾ Tais alterações podem explicar o fato de indivíduos com excesso de peso apresentar algum tipo de distúrbio ventilatório, seja DVO, DVR ou DVM. Segundo Lopes,⁽²⁴⁾ processos inflamatórios mediados por citocinas produzidas pelos adipócitos responderiam pelos quadros de alterações pulmonares, caracterizados por hiper-responsividade de vias aéreas, entre outros. Essa observação é compartilhada por El-Baz et al.,⁽¹⁹⁾ que definem a gordura como um tecido metabolicamente ativo.

Em um estudo envolvendo a investigação de biomarcadores na função pulmonar de adolescentes asmáticos com excesso de peso,⁽²⁵⁾ houve uma redução do mediador anti-inflamatório adiponectina, principalmente na obesidade visceral, e um aumento de VEF₁ e CVF, bem como melhora da asma, com a perda de peso dos adolescentes. Boran et al.⁽²²⁾ argumentam, em seu estudo com crianças, que embora 3 dos pacientes tenham apresentado alteração obstrutiva reversível em seus testes de função pulmonar, eles não tinham apresentado sintomas respiratórios prévios ou atopias, e, uma vez que não foi realizado nenhum

teste de provocação, havia a necessidade de mais estudos a fim de se determinar se a obesidade causaria ou acentuaria a hiper-responsividade das vias aéreas. No presente estudo, não foram realizados a avaliação de atopia ou o teste de broncoprovocação; no entanto, houve um maior número de indivíduos responsivos ao broncodilatador que no estudo de Boran et al.⁽²²⁾

A fisiopatologia da obesidade relacionada ao sistema ventilatório descreve alterações resultantes da restrição à expansibilidade pulmonar pela deposição lipídica, com diminuição da superfície alveolar, comprometendo a capacidade residual funcional.⁽²⁶⁾ Assim, a etiopatogenia dos DVOs presentes na obesidade parece envolver processos mecânicos e inflamatórios. Debates sobre a associação entre asma e obesidade procuram explicar se esse achado ocorre pela redução dos volumes pulmonares ou pelo aumento da resistência das vias aéreas, resultando em sintomas semelhantes à asma.⁽²⁷⁾

Camilo et al.⁽²⁸⁾ chamam a atenção para o fato de que a obesidade, por si só, não constitui a única etiologia responsável pelo desenvolvimento e pelo aumento na prevalência da asma. Outros fatores importantes, como os genéticos, imunológicos e ambientais, devem ser considerados em estudos. Story⁽²⁹⁾ descreveu que a inflamação das vias aéreas, as alterações mecânicas secundárias à obesidade e a hiper-responsividade das vias aéreas, bem como mudanças nas atividades físicas e na dieta, estariam relacionados ao aparecimento da asma em indivíduos com excesso de peso. Story⁽²⁹⁾ relatou também que a obesidade aumenta a gravidade da asma e reduz a qualidade de vida da criança portadora e que são necessários mais estudos para definir claramente a relação entre asma e obesidade. Em nosso estudo, esse achado foi considerado relevante, uma vez que a amostra selecionada foi constituída por pacientes sem doença pulmonar ou sintomas respiratórios.

Prováveis limitações no presente estudo devem ser consideradas. Uma delas refere-se ao número de participantes, em parte explicado pela dificuldade de seleção de indivíduos que preenchessem os critérios de inclusão. Outro aspecto relevante diz respeito ao método de diluição do hélio utilizado para medida dos volumes pulmonares, reconhecido por não medir o volume de ar nas áreas com aprisionamento aéreo excluídas da ventilação, subestimando, assim, essas medidas. No entanto, por tratar-se de pacientes jovens, sem

doença pulmonar prévia e com radiografia de tórax normal, esse fato é inexpressivo ou minimizado. Citamos também a dificuldade que envolve a escolha de valores de referência para a faixa etária envolvida na pesquisa, uma vez que não existem valores universalmente preconizados, o que foi contornado pela utilização de parâmetros aceitos na literatura. Finalmente, não foi constituído um grupo controle, por considerarmos que já existem valores preditos para a normalidade recomendados por Pereira,⁽¹²⁾ aqui utilizados. Assim, recomenda-se prosseguir na investigação da função pulmonar através de estudos longitudinais, com amostras semelhantes à estudada, a fim de verificar o seu risco futuro de desenvolver doenças pulmonares através de testes de broncoprovocação, medida da DLCO e dosagem de mediadores imunológicos, hormonais e inflamatórios.

Os testes de função pulmonar revelam-se fundamentais no manejo de indivíduos com disfunção respiratória, como também naqueles com risco potencial de desenvolvê-las, como os portadores de excesso de peso, pois fornecem dados objetivos sobre a função pulmonar.⁽³⁾ A associação da espirometria com a medida dos volumes pulmonares deve ser o método escolhido para a avaliação proposta, por essa ser o melhor e mais completo instrumento para aferir a função pulmonar, permitindo um fidedigno diagnóstico do distúrbio ventilatório. Tal associação deve, portanto, fazer parte da rotina assistencial desses pacientes.

Em conclusão, observou-se que, no presente estudo, indivíduos assintomáticos respiratórios com excesso de peso apresentaram uma alta prevalência de distúrbios ventilatórios, predominantemente DVO. Ademais, houve resposta positiva ao broncodilatador superior ao relatado na literatura e tal resposta ocorreu em maior frequência nos obesos graves.

Referências

- Nishida C, Mucavele P. Monitoring the rapidly emerging public health problem of overweight and obesity: the WHO Global Database on Body Mass Index. *SCN News*. 2005;29:5-12.
- Coutinho WF. Consenso Latino-Americano de Obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1999;43:21-67. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27301999000100003>
- Melo SM, Melo VA, Menezes Filho RS, Santos FA. Efeitos do aumento progressivo do peso corporal na função pulmonar em seis grupos de índice de massa corpórea. *Rev Ass Med Bras*. 2011;57(5): 509-15. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302011000500007>
- Lin CK, Lin CC. Work of breathing and respiratory drive in obesity. *Respirology*. 2012;17(3):402-11. PMID:22212441. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02124.x>
- Lazarus R, Colditz G, Berkey CS, Speizer FE. Effects of body fat on ventilator function in children and adolescents: cross-sectional findings from a random population sample of school children. *Pediatr Pulmonol*. 1997; 24(3):187-94. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199709\)24:3<187::AID-PPUL4>3.0.CO;2-K](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199709)24:3<187::AID-PPUL4>3.0.CO;2-K)
- Ray CS, Sue DY, Bray G, Hansen JE, Wasserman K. Effects of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(3): 501-6. PMID:6614644
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE [homepage on the Internet]. Brasília: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [updated 2008; cited 2013 Sep 1] Características Étnico-Raciais da População. Um estudo das categorias de classificação de cor ou raça Available from: <http://www.ibge.gov.br/>
- Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004;145(4): 439-44. PMID:15480363. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.06.044>
- de Onis M, Ornyango AW, Borghi E, Siyau A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference of school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7. PMID:PMC2636412. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.07.043497> PMID:18026621
- Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-36. PMID:7663792. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.3.7663792>
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol*. 2002; 28(Suppl 3):S83-S238.
- Pereira CA. Espirometria. *J Pneumol*. 2002; 28(Suppl 3):S1-S82.
- Pennock BE, Cottrel JJ, Rogers RM. Pulmonary function testing. What is 'normal'? *Arch Intern Med*. 1983;143(11):2123-7. PMID:6639231. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.143.11.2123>
- Leite JM. Obesidade Infantil e Alterações das Provas Funcionais Respiratórias. [thesis]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2009.
- Saxena Y, Sidhwani G, Upmanyu R. Abdominal obesity and pulmonary functions in young Indian adults: a prospective study. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2009;53(4):318-26. PMID:20509323
- Ora J, Laveneziana P, Wadell K, Preston M, Webb KA, O'Donnell DE. Effect of obesity on respiratory mechanics during rest and exercise in COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(1):10-9. PMID:21350021. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.01131.2010>
- Spathopoulos D, Paraskakis E, Trypsianis G, Tsalkidis A, Arvanitidou V, Emporiadou M, et al. The effect of obesity on pulmonary lung function of school aged children in Greece. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(3): 273-80. PMID:19208374. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20995>
- Teixeira VS, Fonseca BC, Pereira DM, Silva BA, Reis FA. Avaliação do efeito da obesidade infantil e a do adolescente sobre as propriedades ventilométricas e força muscular do sistema respiratório. *ConScientiae Saude*. 2009;8(1):35-40.

19. El-Baz FM, Abdelaziz EA, Abdelaziz AA, Kamel TB, Fahmy A. Impact of Obesity and Body Fat Distribution on Pulmonary Function of Egyptian Children. *Egypt J Bronchol*. 2009;3(1):49-58.
20. Bertolini SM, Koseki LC. Capacidade pulmonar e força muscular respiratória em crianças obesas. *Saude Pesquisa*. 2011;4(2):169-76.
21. Pekkarinen E, Vanninen E, Länsimies E, Kokkarinen J, Timonen KL. Relation between body composition, abdominal obesity, and lung function. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2012; 32(2):83-8. PMID:22296626. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1475-097X.2011.01064.x>
22. Boran P, Tokuc G, Pisgin B, Oktem S, Yegin Z, Bostan O. Impact of obesity on ventilatory function. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(2):171-6. PMID:17426872. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1609>
23. Littleton SW. Impact of Obesity on Respiratory Function. *Respirology*. 2011;17(1):43-9. PMID:22040049. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02096.x>
24. Lopes HF. Hipertensão e inflamação: papel da obesidade. *Rev Bras Hipertens*. 2007;14(4):239-44.
25. da Silva PL, de Mello MT, Cheik NC, Sanches PL, Correia FA, de Piano A, et al. Interdisciplinary therapy improves biomarkers profile and lung function in asthmatic obese adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(1):8-17. PMID:22170805. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21502>
26. Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci*. 2001;321(4):249-79. <http://dx.doi.org/10.1097/0000441-200104000-00006> PMID:11307867
27. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. 2006;130(3):827-33. PMID:16963682. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.3.827>
28. Camilo DF, Ribeiro JD, Toro AD, Baracat EC, Barros Filho AA. Obesity and Asthma: Association or Coincidence? *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(1):6-14. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1963>
29. Story RE. Asthma and obesity in children. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(6):680-4. PMID:18025936. <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f1ddfa>

Sobre os autores

Silvana Neves Ferraz de Assunção

Médica Anestesiologista. Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Carla Hilário da Cunha Daltro

Médica Endocrinologista. Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Ney Christian Boa Sorte

Médico Pediatra. Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Hugo da Costa Ribeiro Júnior

Médico Gastroenterologista. Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Maria de Lourdes Bastos

Médica Pneumologista. Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Cleriston Farias Queiroz

Citologista. Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Antônio Carlos Moreira Lemos

Médico Pneumologista. Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Mycobacterium tuberculosis resistance to antituberculosis drugs in Mozambique^{*,**}

Resistência de *Mycobacterium tuberculosis* aos tuberculostáticos em Moçambique

Germano Manuel Pires, Elena Folgosa, Ndlovu Nquobile, Sheba Gitta, Nureisha Cadir

Abstract

Objective: To determine the drug resistance profile of *Mycobacterium tuberculosis* in Mozambique. **Methods:** We analyzed secondary data from the National Tuberculosis Referral Laboratory, in the city of Maputo, Mozambique, and from the Beira Regional Tuberculosis Referral Laboratory, in the city of Beira, Mozambique. The data were based on culture-positive samples submitted to first-line drug susceptibility testing (DST) between January and December of 2011. We attempted to determine whether the frequency of DST positivity was associated with patient type or provenance. **Results:** During the study period, 641 strains were isolated in culture and submitted to DST. We found that 374 (58.3%) were resistant to at least one antituberculosis drug and 280 (43.7%) were resistant to multiple antituberculosis drugs. Of the 280 multidrug-resistant tuberculosis cases, 184 (65.7%) were in previously treated patients, most of whom were from southern Mozambique. Two (0.71%) of the cases of multidrug-resistant tuberculosis were confirmed to be cases of extensively drug-resistant tuberculosis. Multidrug-resistant tuberculosis was most common in males, particularly those in the 21-40 year age bracket. **Conclusions:** *M. tuberculosis* resistance to antituberculosis drugs is high in Mozambique, especially in previously treated patients. The frequency of *M. tuberculosis* strains that were resistant to isoniazid, rifampin, and streptomycin in combination was found to be high, particularly in samples from previously treated patients.

Keywords: Extensively drug-resistant tuberculosis; Tuberculosis; Tuberculosis, multidrug-resistant.

Resumo

Objetivo: Avaliar o perfil de resistência de *Mycobacterium tuberculosis* aos tuberculostáticos em Moçambique. **Métodos:** Foram analisados dados secundários do Laboratório Nacional de Referência da Tuberculose, em Maputo, Moçambique, e do Laboratório Regional de Referência da Tuberculose, na Beira, Moçambique. Os dados foram relativos a amostras positivas à cultura e submetidas ao teste de sensibilidade aos tuberculostáticos de primeira linha durante o período de janeiro a dezembro de 2011. Os resultados do teste de sensibilidade foram analisados, e sua frequência foi comparada com o tipo de paciente e sua proveniência. **Resultados:** Foram analisadas 641 cepas, isoladas em cultura e submetidas ao teste de sensibilidade. Das 641 cepas, 374 (58,3%) foram resistentes a pelo menos um tuberculostático e 280 (43,7%) revelaram-se multirresistentes. Dos 280 casos de tuberculose multirresistente, 184 (65,7%) eram pacientes com tratamento prévio, a maioria dos quais era oriunda da zona sul do país. Confirmou-se que 2 (0,71%) dos casos de tuberculose multirresistente eram casos de tuberculose extensivamente resistente a drogas. O sexo masculino foi o mais afetado, particularmente na faixa etária de 21 a 40 anos. **Conclusões:** A resistência de *M. tuberculosis* aos tuberculostáticos é elevada em Moçambique, especialmente em indivíduos com tratamento prévio. A resistência de *M. tuberculosis* à combinação de isoniazida, rifampicina e estreptomicina foi elevada, especialmente em amostras provenientes de indivíduos com tratamento prévio.

Descritores: Tuberculose extensivamente resistente a drogas; Tuberculose; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos.

*Study carried out at the National Institute of Health of the National Ministry of Health, Maputo, Mozambique. Correspondence to: Germano Manuel Pires. National Institute of Health, Ministry of Health, Av. Salvador Allende/Eduardo Mondlane, 1008, P.O. Box 264, Maputo, Mozambique.

Fax: 258 2131-1038. E-mail: germapi@hotmail.com

Financial support: This study received financial support from the Field Epidemiology and Laboratory Training Program of Mozambique. Submitted: 21 January 2013. Accepted, after review: 20 January 2014.

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

Introduction

Tuberculosis (TB) remains a serious public health problem in many low- and middle-income countries in Africa, Asia, and the former Soviet Union.⁽¹⁾ According to the World Health Organization, nearly 9 million new TB cases are recorded globally each year, 4 million of which are infectious TB cases. In many countries, the number of TB cases has quadrupled, despite the implementation of effective strategies to combat the disease.⁽²⁾

Not only has the number of studies of antituberculosis drug resistance increased (from 1 in 2008 to 10 in 2011), but the number of countries providing representative drug resistance data has also increased (from 19 to 22), Mozambique being one such country.⁽³⁾ Treatment failure, poor adherence to treatment, and spontaneous mutations in *Mycobacterium tuberculosis* strains have contributed to the emergence of new multidrug-resistant TB (MDR-TB) cases, which can later develop into extensively drug-resistant TB (XDR-TB) cases.⁽⁴⁻⁶⁾ Recent drug resistance studies have identified high rates of MDR-TB in southern Africa, and 69 countries (including Mozambique) had reported at least one case of XDR-TB by the end of 2010.^(2,7,8) In Mozambique, drug-resistant TB is thought to be a major problem. The 2008 Mozambican national antituberculosis drug resistance survey showed that, of all MDR-TB cases, 3.5% were newly diagnosed TB cases and 11.2% occurred among individuals who had previously been treated for TB; in 2011, 47,452 cases of all forms of TB were detected,⁽³⁾ although none were reported to be cases of XDR-TB.

Because of the increasing number of cases of MDR-TB⁽⁴⁾ and the emergence of XDR-TB in Mozambique, we sought to evaluate *M. tuberculosis* resistance to antituberculosis drugs in previously treated and untreated TB patients in Mozambique. We also sought to determine the magnitude of antituberculosis drug resistance in the country, in order to inform the National Tuberculosis Control Program of the efficacy of TB control measures and treatment, as well as to design effective treatment regimens and strategies for all TB patients in the country.

Methods

This was a cross-sectional study based on secondary laboratory data for the period of

January to December of 2011. The data were based on 641 positive TB cultures from the National Tuberculosis Referral Laboratory, located in the city of Maputo, Mozambique, and the Beira Regional Tuberculosis Referral Laboratory, located in the city of Beira, Mozambique. These two laboratories serve all 11 of the provinces of Mozambique.

An MDR-TB case was defined as an individual infected with an isolate resistant to at least isoniazid and rifampin, confirmed cases of XDR-TB being excluded.⁽⁹⁻¹¹⁾ Cases of MDR-TB resistant to a fluoroquinolone and a second-line injectable drug other than streptomycin were defined as XDR-TB cases.⁽¹²⁻¹⁵⁾ If an MDR-TB or XDR-TB patient was registered for treatment and had never received TB treatment for longer than 4 weeks, the patient was considered to have primary drug resistance. Patients with MDR-TB/XDR-TB undergoing retreatment and having had the first episode of TB before 2011 were assumed to have acquired drug resistance.

All samples underwent smear microscopy and culture. All culture-positive samples underwent first-line drug susceptibility testing (DST), which was performed by means of the ratio method. Of the MDR-TB samples, 71 were sent to the Supranational TB Referral Laboratory in Milan, Italy, for second-line DST.

Secondary data from the National Tuberculosis Referral Laboratory (demographic data and DST results) were collected from a WixDisa database (version 04.16.04.652; Disa, South Africa) and the laboratory record book, whereas those from the Beira Regional Tuberculosis Referral Laboratory were retrieved from a Microsoft Excel database. All positive culture results and DST results were entered into an Epi Info 3.5.1 database and analyzed. We calculated ORs and their 95% CIs in order to determine the association of previously treated and untreated patients with the results of DST.

The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the National Institute of Health, in Maputo, Mozambique. Informed consent was not required, because the study was based on secondary data and we had no access to any identifying patient information.

Results

A total of 641 TB culture-positive samples (561 samples from the National Tuberculosis

Referral Laboratory and 80 from the Beira Regional Tuberculosis Referral Laboratory) were analyzed during the study period. Table 1 shows the distribution of MDR-TB and XDR-TB patients by gender and age bracket.

Of the 641 samples, 430 (67.1%) were from previously treated TB patients and 280 (43.7%) were from MDR-TB patients (Table 2). Of those 280 samples, 148 (53%) were from males and 191 (68.2%) were from individuals in the 21-40 year age bracket. There were 2 XDR-TB patients, both in the 21-40 year age bracket.

Of the MDR-TB samples that were sent to the Supranational TB Referral Laboratory for second-line DST, 2 were confirmed to be XDR-TB samples; of those, 1 was from a previously treated patient, and 1 was from a previously untreated patient (Figure 1).

Among of the 641 samples evaluated, the most common drug resistance pattern was monoresistance to isoniazid (in 5.8%), followed by monoresistance to rifampin (in 3.4%). Table 3 shows the distribution of specific drug resistance patterns by history of TB treatment.

Table 4 shows the distribution of multidrug resistance patterns by history of TB treatment.

Most of the *M. tuberculosis* samples, particularly those from previously treated patients, were found to be resistant to isoniazid, rifampin, and streptomycin in combination.

Discussion

Most of the MDR-TB patients were male and in the 21-40 year age bracket (Table 1). The high occurrence of MDR-TB among males and working-age individuals is probably due to the high number of Mozambican males working in South African mines, which constitute a high-risk environment for TB and other infectious diseases. These males often return to their home country whenever they become ill, thereby increasing the risk of infection among their wives and close contacts. The fact that working-age individuals constitute the most commonly affected age group is due to the fact that many such individuals, in search of better pay and, consequently, better living conditions, work in the close quarters of the aforementioned mines. Our results are consistent with those reported in other studies.^(3,16-21)

The proportion of MDR-TB samples was higher than was that of non-MDR-TB samples, the difference being statically significant ($p <$

Table 1 - Distribution of multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis patients, by gender and age bracket.

Age bracket (years)	MDR-TB patients (n = 280)			XDR-TB patients (n = 2)		
	Gender		Total	Gender		Total
	Female	Male		Female	Male	
	(n)	(n)	(n)	(n)		
0-20	16	3	19			
21-40	92	99	191	1	1	2
41-60	20	36	56			
> 60	1	4	5			
Missing data	3	6	9			
Total	132	148	280	1	1	2

MDR-TB: multidrug-resistant tuberculosis; and XDR-TB: extensively drug-resistant tuberculosis.

Table 2 - Distribution of multidrug-resistant tuberculosis and non-multidrug-resistant tuberculosis patients, by history of tuberculosis treatment.

Treatment history	MDR-TB patients n (%)	Non-MDR-TB patients n (%)	OR	p
Previous treatment	184 (65.7)	172 (47.6)	2.06 (1.47-2.88)	< 0.001
No previous treatment	96 (34.3)	185 (51.2)		
Missing data		4 (1.1)		
Total	280 (100)	361 (100)		

MDR-TB: multidrug-resistant tuberculosis.

0.001). Most of the MDR-TB samples were from previously treated patients, and the fact that there were 2 XDR-TB samples shows that there might be more cases of XDR-TB not diagnosed

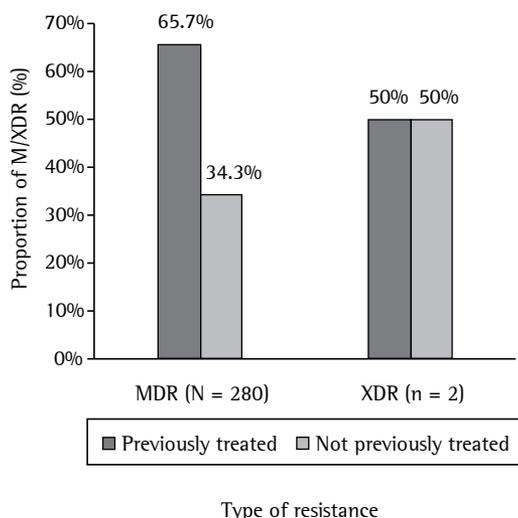


Figure 1 - Proportion of multidrug-resistant tuberculosis (MDR) and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR) cases by patient treatment history.

as such. Therefore, further efforts are needed in order to improve diagnosis and treatment.

The results of the present study show that *M. tuberculosis* mono-resistance to isoniazid and rifampin was most common in samples from previously treated patients, as was *M. tuberculosis* resistance to isoniazid, rifampin, and streptomycin in combination. Although previous treatment can influence the onset of resistance to isoniazid, rifampin, and streptomycin in combination, we found no statistically significant difference between previously treated and untreated patients regarding resistance to this drug combination. This finding is consistent with those of similar studies conducted in Brazil, Portugal, and Turkey,⁽²¹⁻²⁴⁾ as well as with those of studies conducted in Mozambique, South Africa, Tanzania, Iran, and New Delhi.^(6,13,25-27)

Treatment failure, poor adherence to treatment, and spontaneous mutations in *M. tuberculosis* strains probably played a major role in the emergence of MDR-TB, which can progress to XDR-TB.^(4,5,14,15,28) This could explain why the number of MDR-TB cases was higher among previously treated patients and shows

Table 3 - Distribution of specific drug resistance patterns, by history of tuberculosis treatment.

Drug	Mono-resistance		Treatment history				OR (95% CI)	p
	n	%	No previous treatment (n = 211)		Previous treatment (n = 430)			
			n	%	n	%		
H	37	56.9	17	53.1	20	60.6	1.36 (0.45-4.09)	0.720
R	22	33.8	10	31.3	12	36.4	1.26 (0.40-4.00)	0.862
S	2	3.1	1	3.1	1	3.0	0.97 (0.03-37.42)	1.000
E	4	6.2	4	12.5	0	0.0	-	0.053
Total	65	100.0	32	100.0	33	100.0		

H: isoniazid; R: rifampin; S: streptomycin; and E: ethambutol.

Table 4 - Distribution of multidrug resistance patterns, by history of tuberculosis treatment.

Drug combination	Multidrug resistance		History of tuberculosis treatment				OR (95% CI)	p
			No previous treatment (n = 211)		Previous treatment (n = 430)			
			n	%	n	%		
R+S	3	1.0	1	0.9	2	1.0	0.26 (0.08-0.78)	0.011
H+S	18	6.0	12	11.0	6	3.1	1.14 (0.08-32.04)	1.000
H+R	58	19.3	19	17.4	39	20.3	1.21 (0.63-2.32)	0.647
H+R+S	139	46.2	50	45.9	89	46.4	1.02 (0.62-1.68)	0.968
H+R+E	19	6.3	7	6.4	12	6.3	0.97 (0.34-2.83)	0.851
H+R+S+E	64	21.3	20	18.3	44	22.9	1.32 (0.71-2.49)	0.432
Total	301	100.0	109	100.0	192	100.0		

H: isoniazid; R: rifampin; S: streptomycin; and E: ethambutol.

that further efforts are needed to ensure rapid diagnosis of MDR-TB/XDR-TB and access to treatment with second-line drugs in Mozambique. In order to manage drug-resistant forms of TB and prevent further cases of MDR-TB and XDR-TB, a comprehensive approach similar to that used in cases of drug-susceptible TB is needed to ensure rapid detection and appropriate treatment, as are public health measures to cure patients and prevent further transmission of the disease,^(12,13,29,30) given that the epidemic of drug-resistant TB has spread.^(13,15,28)

The classification of drug resistance as primary or acquired is used as an indicator of the efficacy of national tuberculosis control programs and in the adjustment and development of such programs. Unsupervised treatment can lead to an increase in the number of MDR-TB cases among previously treated patients. Although the directly observed treatment, short-course strategy has been adopted in Mozambique, the efficacy of this strategy needs to be evaluated. Cases of MDR-TB and XDR-TB must be effectively managed, second-line drugs being carefully used in order to reduce the morbidity, mortality, and transmission of MDR-TB and prevent the development of XDR-TB.^(12,15,29) In addition, better integration of the National Tuberculosis Control Program activities and activities such as counseling and home-based care could assist in controlling TB in the country.

In conclusion, antituberculosis drug resistance is high in laboratory-confirmed cases of TB in Mozambique, especially among previously treated patients. It is possible that XDR-TB strains are circulating in the population, given that we identified 2 XDR-TB cases in the present study (1 being in a previously treated patient and 1 being in a previously untreated patient). Resistance to isoniazid, rifampin, and streptomycin in combination was found to be high, particularly in previously treated patients.

Acknowledgments

We would like to thank the staff of the National Tuberculosis Referral Laboratory and the Beira Regional Tuberculosis Referral Laboratory, for providing the data for analysis.

References

- World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2010. Geneva: WHO; 2010.
- World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva: WHO; 2011.
- Mozambique National Control Program of Tuberculosis. Annual report. Maputo: Mozambique NCPT; 2011.
- Chonde TM, Basra D, Mfinanga SG, Range N, Lwilla F, Shirima RP, et al. National anti-tuberculosis drug resistance study in Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(8):967-72.
- Sharma SK, Kaushik G, Jha B, George N, Arora SK, Gupta D, et al. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis among newly diagnosed cases of sputum-positive pulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2011;133:308-11.
- Samo Gudo P, Cuna Z, Coelho E, Maungate S, Borroni E, Miotto P, et al. Is MDR-TB on the rise in Mozambique? Results of a national drug resistance survey. *Eur Respir J.* 2011;38(1):222-4. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00182010>
- Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax.* 2006 Feb;61(2):158-63. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.045963>
- USAID (United States Agency for International Development) [homepage on the Internet]. Washington, DC: USAID [cited 2013 Jan 21] Mozambique: Tuberculosis Profile 2009. Available from: http://www.usaid.gov/our_work/global_health/id/tuberculosis/countries/africa/mozambique_profile.html
- Rocha JL, Dalcolmo MP, Borga L, Fedele D, Marques MG. Tuberculose multiresistente. *Pulmão RJ.* 2008;17(1):27-32.
- Arora VK, Sarin R, Singla R, Khalid UK, Mathuria K, Singla N, et al. DOTS-plus for patients with multidrug-resistant tuberculosis in India: early results after three years. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2007;49(2):75-80.
- Sharma SK, Mohan A. Multidrug-resistant tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004;120(4):354-76.
- Raviglione M, Smith IM. XDR Tuberculosis--implications for global public health. *N Engl J Med.* 2007;356(7):656-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp068273>
- Balabanova Y, Radiulyte B, Davidaviciene E, Hooper R, Ignatyeva O, Nikolayevskyy V, et al. Survival of drug resistant tuberculosis patients in Lithuania: retrospective national cohort study. *BMJ Open.* 2011;1(2):e000351. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000351>
- Moodley P, Shah NS, Tayob N, Connolly C, Zetola N, Gandhi N, et al. Spread of extensively drug-resistant tuberculosis in KwaZulu-Natal province, South Africa. *PLoS One.* 2011;6(5):e17513. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0017513>
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
- Jain A, Dixit P. Multidrug-resistant to extensively drug resistant tuberculosis: what is next? *J Biosci.* 2008;33(4):605-16. <http://dx.doi.org/10.1007/s12038-008-0078-8>
- Anaga M, Anand SI, Nanadal PH, GokulShankar RM. Extensively drug resistant tuberculosis (XDR-TB) - a potential threat. *J Basic Clin Pharm.* 2011;2(1):27-32.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients. Stockholm: ECDC; 2012. p. 1-28.
- Nunes EA, De Capitani EM, Coelho E, Panunto AC, Joaquim OA, Ramos Mde C. Mycobacterium tuberculosis and nontuberculous mycobacterial isolates among

- patients with recent HIV infection in Mozambique. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):822-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001000011>
20. Baliza M, Bach AH, Queiroz GL, Melo IC, Carneiro MM, Albuquerque Mde F, et al. High frequency of resistance to the drugs isoniazid and rifampicin among tuberculosis cases in the City of Cabo de Santo Agostinho, an urban area in Northeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(1):11-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822008000100003>
 21. Prasad R. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis management: Evidences and controversies, *Lung India.* 2012;29(2):154-9. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-2113.95321>
 22. Mac-Arthur A, Gloyd S, Perdigão P, Noya A, Sacarlal J, Kreiss J. Characteristics of drug resistance and HIV among tuberculosis patients in Mozambique. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(10):894-902.
 23. Natal S, Valente JG, Sánchez AR, Penna ML. Isoniazid and rifampicin resistance and prior treatment for tuberculosis [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica.* 2003;19(5):1277-81. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2003000500006>
 24. World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Anti-tuberculosis drug-resistance in the world. Fourth global report--drug resistance surveillance 2002-2007.* Geneva: WHO; 2008.
 25. Qi YC, Ma MJ, Li DJ, Chen MJ, Lu QB, Li XJ, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in multi-ethnic region, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. *PLoS One.* 2012;7(2):e32103. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0032103>
 26. Shamaei M, Marjani M, Chitsaz E, Kazempour M, Esmaeili M, Farnia P, et al. First-line anti-tuberculosis drug resistance patterns and trends at the national TB referral center in Iran--eight years of surveillance. *Int J Infect Dis.* 2009;13(5):e236-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2008.11.027>
 27. Otsuka A. Determinação da faixa etária com maior incidência de tuberculose em Sorocaba - SP nos anos de 2004 e 2005. *Rev Eletronica Biologia.* 2008;1(1):62-76.
 28. Ahmad MS, Muayad AM. Risk factors for multi-drug resistant tuberculosis: a review. *Duhok Med J.* 2010;4(2):1-7.
 29. Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Registro de casos de tuberculosis de la Comunidad de Madrid-1996; 1998.
 30. Lambregts-van Weezenbeek CS. Drug-resistant tuberculosis. In: *European Respiratory Society. Tuberculosis. Eur Respir Monograph vol 8; 1997.* p. 298-326.

About the authors

Germano Manuel Pires

Young Researcher. National Institute of Health, Ministry of Health, Maputo, Mozambique.

Elena Folgosa

Pedagogical Director. Eduardo Mondlane University School of Medicine, Maputo, Mozambique.

Ndlovu Nquobile

Director. African Field Epidemiology Network, Kampala, Uganda.

Sheba Gitta

Deputy Director. African Field Epidemiology Network, Kampala, Uganda.

Nureisha Cadir

Biosafety Officer. National Tuberculosis Referral Laboratory, Maputo, Mozambique.

Utilização do *amplified Mycobacterium tuberculosis direct test* em amostras respiratórias de pacientes HIV positivos no Brasil*

Use of amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test in respiratory samples from HIV-infected patients in Brazil

Leonardo Bruno Paz Ferreira Barreto, Maria Cristina da Silva Lourenço, Valéria Cavalcanti Rolla, Valdiléia Gonçalves Veloso, Gisele Huf

Resumo

Objetivo: Comparar a acurácia do teste *amplified Mycobacterium tuberculosis direct* (AMTD) com métodos de referência para o diagnóstico laboratorial de tuberculose em pacientes HIV positivos. **Métodos:** Estudo de acurácia diagnóstica comparando os resultados do teste AMTD com os de cultura em Löwenstein-Jensen (LJ) e de BACTEC *Mycobacteria Growth Indicator Tube* 960 (sistema BACTEC MGIT 960) em amostras respiratórias analisadas no Laboratório de Bacteriologia e Bioensaios do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro (RJ). **Resultados:** Foram analisadas amostras respiratórias de 118 pacientes, dos quais 88 (74,4%) eram do sexo masculino. A média de idade foi de $36,6 \pm 10,6$ anos. O complexo *M. tuberculosis* foi identificado em 31,0%, 29,7% e 27,1% das amostras através do teste AMTD, sistema BACTEC MGIT 960 e LJ, respectivamente. Na comparação com a cultura em LJ, o teste AMTD apresentou sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 87,5%, 89,4%, 75,7% e 95,0%, respectivamente, enquanto na comparação com o sistema BACTEC MGIT 960, os valores foram de 88,6%, 92,4%, 83,8% e 94,8%, respectivamente. **Conclusões:** O teste AMTD mostrou boa sensibilidade e especificidade na população estudada, possibilitando a detecção laboratorial do complexo *M. tuberculosis* em espécimes respiratórios paucibacilares.

Descritores: Técnicas de diagnóstico molecular; Tuberculose; HIV; Técnicas de sonda molecular.

Abstract

Objective: To compare the accuracy of the amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct (AMTD) test with reference methods for the laboratory diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients. **Methods:** This was a study of diagnostic accuracy comparing AMTD test results with those obtained by culture on Löwenstein-Jensen (LJ) medium and by the BACTEC *Mycobacteria Growth Indicator Tube* 960 (BACTEC MGIT 960) system in respiratory samples analyzed at the Bioassay and Bacteriology Laboratory of the Oswaldo Cruz Foundation Evandro Chagas Clinical Research Institute in the city of Rio de Janeiro, Brazil. **Results:** We analyzed respiratory samples collected from 118 patients, of whom 88 (74.4%) were male. The mean age was 36.6 ± 10.6 years. Using the AMTD test, the BACTEC MGIT 960 system, and LJ culture, we identified *M. tuberculosis* complex in 31.0%, 29.7%, and 27.1% of the samples, respectively. In comparison with LJ culture, the AMTD test had a sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of 87.5%, 89.4%, 75.7%, and 95.0%, respectively, for LJ culture, whereas, in comparison with the BACTEC MGIT 960 system, it showed values of 88.6%, 92.4%, 83.8%, and 94.8%, respectively. **Conclusions:** The AMTD test showed good sensitivity and specificity in the population studied, enabling the laboratory detection of *M. tuberculosis* complex in paucibacillary respiratory specimens.

Keywords: Molecular diagnostic techniques; Tuberculosis; HIV; Molecular probe techniques.

*Trabalho realizado no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas e no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Endereço para correspondência: Leonardo Bruno Paz Ferreira Barreto. Avenida Brasil, 4365, Manguinhos, CEP 21040-360, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel. 55 21 3865-9508. E-mail: leonardo.barreto@ipecc.fiocruz.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 9/7/2013. Aprovado, após revisão, em 17/3/2014.

Introdução

Apesar de mais de um século da descoberta do agente etiológico da tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, ela continua sendo um problema de saúde pública de âmbito mundial. Cada indivíduo que apresenta tuberculose em atividade infecta de 10 a 15 pessoas em um ano.⁽¹⁾ Estima-se que a cada 10 pessoas que entram em contato com o bacilo da tuberculose pelo menos uma desenvolva a doença e que, nos pacientes HIV positivos, esse risco aumente de 20 a 40 vezes.⁽²⁾ Estudos que avaliaram a sobrevida em indivíduos com coinfeção tuberculose/HIV demonstraram um maior risco de morte nesses pacientes do que naqueles com HIV sem tuberculose.⁽³⁻⁶⁾

O método de isolamento considerado o padrão ouro é a cultura para micobactérias em meio sólido de Löwenstein-Jensen (LJ).⁽⁷⁾ Esse método tem como limitação o longo tempo de incubação (2-8 semanas), mas é utilizado pela maioria dos países em desenvolvimento devido ao seu baixo custo. Técnicas, como a amplificação de ácidos nucleicos e sistemas automatizados utilizando culturas em meio líquido, possuem elevado custo e dependem de ferramentas sofisticadas, o que as inviabilizam para o uso rotineiro em países pobres.

Na última década, os exames laboratoriais para detecção do *M. tuberculosis* evoluíram sensivelmente.⁽⁸⁾ Hoje podemos contar com novas metodologias, tais como GeneXpert (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA), capaz de gerar um resultado em 2 h com a detecção do complexo *M. tuberculosis* e se as cepas apresentam resistência a rifampicina; no entanto, essa ainda apresenta um alto custo e começa a ser utilizada e validada em nosso meio. O teste *amplified Mycobacterium tuberculosis direct* (AMTD; Gen-Probe, San Diego, CA, EUA) é capaz de detectar o RNAr do complexo *M. tuberculosis* em aproximadamente 3 h. Esse método foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* para amostras respiratórias com baciloscopia positiva desde 1995 e, após um aprimoramento em 1999, o teste foi aprovado para a aplicação em amostras com baciloscopia negativa.⁽⁹⁾ Ainda é necessário um melhor entendimento do desempenho desse teste para a clientela paucibacilar, como pacientes HIV positivos em nosso meio, já que a qualidade de suas amostras habitualmente dificulta o diagnóstico laboratorial até para os métodos considerados como padrão ouro, como a cultura em meio

líquido. O presente estudo teve como objetivo comparar a acurácia diagnóstica do teste AMTD com outros métodos de cultura em amostras respiratórias de pacientes HIV positivos, através de um estudo em condições reais da prática diária de um laboratório de micobactérias.

Métodos

Este é um estudo de acurácia diagnóstica, realizado nas condições de rotina do laboratório de bacteriologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, referência de tratamento em doenças infecto-contagiosas, localizado na cidade do Rio de Janeiro (RJ). Foram incluídas no estudo todas as amostras respiratórias fornecidas por pacientes HIV positivos com suspeita de tuberculose pulmonar e encaminhadas para o laboratório no período entre janeiro de 2008 e junho de 2009. Foram excluídas do estudo todas as amostras coletadas subsequentemente à primeira, fornecidas pelos pacientes incluídos no período do estudo. Foram consideradas como amostras respiratórias amostras de escarro, escarro induzido e lavado broncoalveolar.

O processamento dos espécimes clínicos foi realizado de acordo com a Figura 1. As amostras foram submetidas a baciloscopia e cultura em LJ e sistema BACTEC *Mycobacteria Growth Indicator Tube* 960 (BACTEC MGIT 960; Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA). A baciloscopia foi realizada no mesmo dia do recebimento do espécime clínico no laboratório. Já as culturas foram executadas ao longo de, no máximo, 2 dias. As amostras que apresentaram crescimento em LJ, a partir da cultura ou do subcultivo proveniente do sistema BACTEC MGIT 960 positivo, foram encaminhadas para a identificação bioquímica do complexo *M. tuberculosis* (detecção da produção de niacina, redução do nitrato e terminativação da catalase).⁽¹⁰⁾ No presente estudo, foram identificadas como complexo *M. tuberculosis* as culturas que produziram niacina, reduziram o nitrato a nitrito e apresentaram inativação de catalase a 68°C. Resultados diferentes dos citados anteriormente foram analisados e considerados como *mycobacteria other than tuberculosis* (MOTT, micobactérias que não tuberculose). Parte do sedimento obtido na descontaminação da amostra foi encaminhada para a execução e interpretação do teste AMTD e incubação no sistema BACTEC MGIT 960. Ambas as metodologias foram processadas conforme descrito pelos

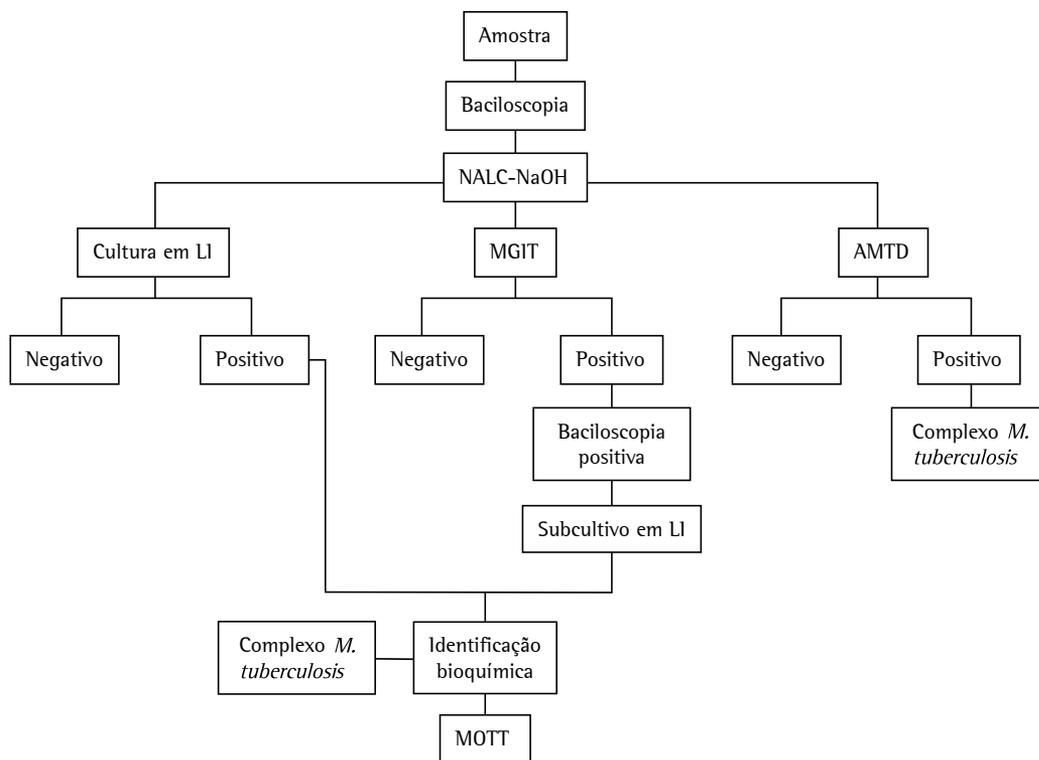


Figura 1 – Fluxo de processamento das amostras. NALC-NaOH: N-acetil-L-cisteína-hidróxido de sódio; LJ: Löwenstein-Jensen; MGIT: *Mycobacteria Growth Indicator Tube*; AMTD: teste *amplified Mycobacterium tuberculosis direct*; e MOTT: *mycobacteria other than tuberculosis* (micobactérias que não tuberculose).

respectivos fabricantes.^(11,12) O resultado positivo foi interpretado como presença do complexo *M. tuberculosis*, e o negativo, como sua ausência na amostra. O teste AMTD foi realizado semanalmente, e as identificações foram obtidas nas mesmas semanas em que as culturas ou subcultivos apresentaram resultados positivos. Todos os colaboradores que executaram os testes citados são treinados e avaliados periodicamente no cumprimento dos respectivos procedimentos. Não houve cegamento dos mesmos, já que se tratava da execução de exames de rotina.

Os desfechos de interesse foram os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), acurácia, razão de verossimilhança (RV) e respectivos IC95%. Essas medidas foram calculadas utilizando-se os programas *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA) e WINPEPI, versão 11.15 (<http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas sob o nº 0002.0.009.000-11 e

foi desenvolvido segundo as recomendações do *Standards for Reporting Diagnostic Accuracy*.⁽¹³⁾

Uma correspondência referente ao presente estudo foi publicada.⁽¹⁴⁾

Resultados

Das 175 amostras elegíveis para o estudo, 57 foram excluídas, pois se tratavam de amostras subsequentes do mesmo paciente. Portanto, foram avaliadas as primeiras amostras respiratórias de 118 pacientes, dos quais 88 (74,4%) eram do sexo masculino. A média de idade foi de 36,6 ± 10,6 anos. Todos os procedimentos realizados obtiveram resultados conclusivos. A Figura 2 mostra o diagrama do estudo.

Das 118 amostras analisadas, 16 (13,6%) apresentaram baciloscopia positiva. Das 118 amostras, 33 (27,9%) foram positivas pelo método LJ, sendo 1 identificada como MOTT, enquanto 39 (33,1%) foram positivas pelo método BACTEC MGIT 960, sendo 3 identificadas como MOTT e 1 como *Rhodococcus* spp. O teste AMTD detectou 37 amostras positivas (31,4%) para o complexo *M. tuberculosis*. As cepas MOTT e *Rhodococcus*

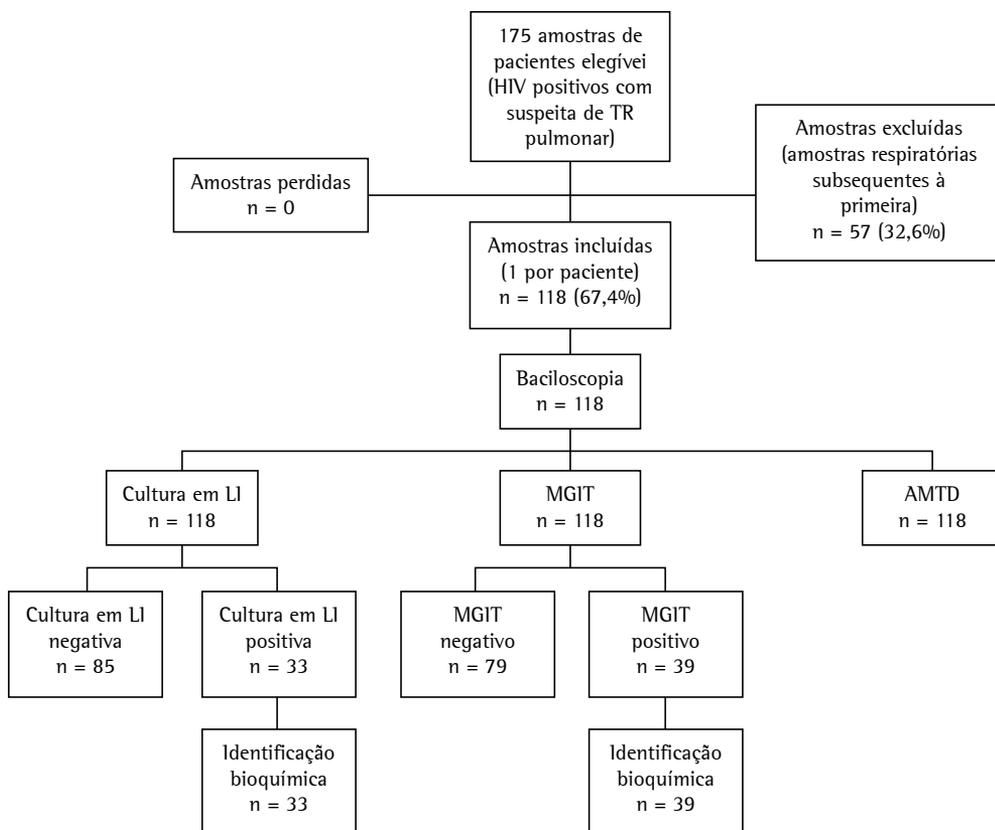


Figura 2 - Diagrama do estudo. TB: tuberculose; LJ: Löwenstein-Jensen; MGIT: *Mycobacteria Growth Indicator Tube*; e AMTD: teste *amplified Mycobacterium tuberculosis direct*.

spp. isoladas foram excluídas da análise principal por não serem alvo da metodologia avaliada.

Após a exclusão daquelas 5 amostras, houve quatro resultados falso-negativos e nove resultados falso-positivos na comparação com o LJ, enquanto houve seis resultados falso-positivos e quatro resultados falso-negativos na comparação com o BACTEC MGIT 960. A Tabela 1 mostra os valores de acurácia diagnóstica do teste AMTD quando comparado aos métodos LJ e BACTEC MGIT 960.

Na comparação do teste AMTD com BACTEC MGIT 960, os resultados de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN foram de 88,6%, 92,4%, 83,8% e 94,8%, respectivamente. Na comparação do teste AMTD com LJ, esses foram de 87,5%, 89,4%, 75,7% e 95,0%, respectivamente. Tais resultados, juntamente com os IC95%, RV e acurácia, são apresentados na Tabela 1.

Embora não estivesse previsto no plano de análise inicial, foram calculados os mesmos parâmetros para um subgrupo de amostras com baciloscopia negativa. Foram obtidos os seguintes

resultados: sensibilidade, 70,8% (IC95%: 48,6-87,3); especificidade, 94,8% (IC95%: 87,2-98,6); VPP, 81,0% (IC95%: 58,1-94,6); e VPN, 91,3% (IC95%: 82,8-96,4).

Discussão

Em nosso estudo, independentemente do resultado de baciloscopia das amostras, o teste AMTD apresentou sensibilidade e especificidade comparáveis com dados da literatura. Uma revisão sistemática que incluiu 125 estudos em pacientes não exclusivamente paucibacilares estimou uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 96,8% para técnicas de amplificação de ácidos nucleicos comerciais.⁽¹⁵⁾ Um estudo comparando o teste AMTD e GeneXpert em pacientes não exclusivamente paucibacilares, obteve-se uma sensibilidade de 96,8% e uma especificidade de 91,2% para o teste AMTD.⁽¹⁶⁾ É possível que a diferença observada em relação aos valores estimados em nosso estudo possa se dever à composição da amostra: enquanto os critérios de elegibilidade foram muito restritivos no estudo

Tabela 1 – Acurácia do teste *amplified Mycobacterium tuberculosis direct* em relação aos métodos de cultura em Löwenstein-Jensen e BACTEC *Mycobacteria Growth Indicator Tube* 960.^a

Variáveis	AMTD vs. LJ	AMTD vs. MGIT
Sensibilidade	87,5 (71,0-96,5)	88,6 (73,3-96,8)
Especificidade	89,4 (80,8-95,0)	92,4 (84,2-97,2)
Valor preditivo positivo	75,7 (58,8-88,2)	83,8 (68,0-93,8)
Valor preditivo negativo	95,0 (87,7-98,6)	94,8 (87,2-98,6)
Razão de verossimilhança positiva	8,25 (4,39-15,54)	11,66 (5,35-25,40)
Razão de verossimilhança negativa	0,14 (0,06-0,35)	0,12 (0,05-0,31)
Acurácia	88,9 (81,7-93,9)	91,2 (84,5-95,7)

AMTD: *amplified Mycobacterium tuberculosis direct test*; LJ: Löwenstein-Jensen; e MGIT: *Mycobacteria Growth Indicator Tube*. ^aValores expressos em % (IC95%).

acima citado, nossos pacientes eram selecionados apenas por serem soropositivos para o HIV.

Os resultados discordantes observados, positivo para o teste AMTD e negativo para cultura, podem se dever à contaminação laboratorial ou a características da metodologia utilizada. O teste AMTD pode detectar bacilos mortos ou não viáveis, que dificilmente cresceriam na cultura. O contrário, resultado negativo para o teste AMTD e positivo para cultura, pode indicar a presença de substâncias inibidoras, as quais não foram examinadas no presente estudo.

Uma característica das técnicas de amplificação de ácidos nucleicos é o comprometimento da sensibilidade em detrimento da especificidade.⁽¹⁵⁾ Outros fatores que contribuem para a diminuição da sensibilidade são amostras pobres, paucibacilares ou negativas (em pacientes HIV) e a presença de substâncias inibidoras.

O presente estudo mostrou que o teste AMTD foi capaz de detectar um maior número de amostras positivas para o complexo *M. tuberculosis* do que as culturas na população tuberculose/HIV positiva. Entretanto, a cultura não é 100% sensível, podendo apresentar resultados falso-negativos, como, por exemplo, em casos de bacilos mortos, bacilos inviabilizados pela descontaminação da amostra, ou quantidade inferior ao mínimo para a detecção pela cultura (cerca de 10² bacilos/mL). Portanto, o resultado do estudo pode ter sido influenciado pelo teste de referência escolhido.

Embora não fosse a proposta do nosso estudo, ao analisar os resultados de exame direto, apenas uma amostra com baciloscopia positiva não foi detectada pelo teste AMTD, possivelmente por conta de inibidores, uma vez que foi isolado *M. tuberculosis* em ambos os métodos de cultura. A baciloscopia não detectou BAAR em aproximadamente 21% das amostras em que o teste AMTD foi positivo. Isso mostra a fragilidade

da baciloscopia na detecção de micobactérias na população HIV soropositiva. Diversos fatores influenciam diretamente o resultado da baciloscopia, tais como a experiência do técnico; a qualidade da amostra, que necessita apresentar entre 5.000 e 10.000 bacilos/mL para evitar a ocorrência de resultados falso-negativos^(17,18); e condições peculiares, como a coinfeção pelo HIV.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Entretanto, a baciloscopia ainda é uma ferramenta importante para países com poucos recursos, já que é o método mais rápido e mais barato disponível em todos os países.

Estudos reportaram uma sensibilidade variável do teste AMTD dependendo da prevalência de HIV. Entretanto, mostraram a competência do método na identificação das cepas em amostras com baciloscopia negativa.⁽²¹⁻²³⁾

O teste AMTD está aprovado para uso em amostras respiratórias independentemente do resultado de baciloscopia. A situação em que se proporciona o maior benefício ao paciente é o uso dessa metodologia em amostras com baciloscopia negativa, uma vez que permite o diagnóstico precoce e a introdução do tratamento específico. Em nosso estudo, de acordo com o método de referência empregado, obtivemos sensibilidade e especificidade semelhantes aos resultados encontrados por outros autores em pacientes não exclusivamente HIV.⁽²⁴⁻²⁸⁾

A maior vantagem da utilização de uma técnica de amplificação de ácidos nucleicos na rotina laboratorial é a velocidade em que se obtém o resultado, possibilitando a rápida intervenção quando necessário. Entretanto, essas técnicas não devem substituir a cultura, já que são capazes de detectar o microrganismo não viável. Pela mesma razão, também não são úteis para o monitoramento do tratamento, uma vez que o resultado não é quantitativo, devendo ser interpretados em conjunto com os testes

convencionais e dados clínicos. No entanto, eles são úteis na distinção entre *M. tuberculosis* e MOTT, tornando-se uma ferramenta importante em populações que possuam alta colonização/doença por MOTT, como é o caso dos pacientes HIV positivos.

Em conclusão, o teste AMTD mostrou boa sensibilidade e especificidade na população estudada, possibilitando a detecção laboratorial do complexo *M. tuberculosis* em espécimes respiratórios paucibacilares.

Referências

1. World Health Organization. Global tuberculosis control report 2010. Geneva: World Health Organization; 2010.
2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2013; [cited 2013 Jul 9]. Tuberculosis. Fact sheet No 104. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
3. Whalen CC, Nsubuga P, Okwera A, Johnson JL, Hom DL, Michael NL, et al. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. *AIDS*. 2000;14(9):1219-28. PMID:10894287 PMCID:PMC2869086. <http://dx.doi.org/10.1097/00002030-200006160-00020>
4. Whalen C, Horsburgh CR Jr, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Site of disease and opportunistic infection predict survival in HIV-associated tuberculosis. *AIDS*. 1997;11(4):455-60. PMID:9084792. <http://dx.doi.org/10.1097/00002030-199704000-00008>
5. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(1):129-35. PMID:7812542. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.151.1.7812542>
6. Whalen C, Okwera A, Johnson J, Vjecha M, Hom D, Wallis R, et al. Predictors of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis. The Makerere University-Case Western Reserve University Research Collaboration *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(6 Pt 1):1977-81.
7. 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
8. Nyendak MR, Lewinsohn DA, Lewinsohn DM. New diagnostic methods for tuberculosis *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(2):174-82. PMID:19283913 PMCID:PMC3889480. <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283262fe9>
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(1):7-10. PMID:19145221
10. Kent PT, Kubica GP. Public health mycobacteriology: a guide for the level III laboratory. Atlanta: US Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control; 1985.
11. Beckton Dickinson. BACTEC™ MGIT™ 960 User's manual. Franklin Lakes: Beckton Dickinson; 1998.
12. Gen-Probe Inc. Teste amplificado para a detecção directa das micobactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. San Diego: Gen-Probe Inc.; 2007.
13. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem*. 2003;49(1):7-18. PMID:12507954. <http://dx.doi.org/10.1373/49.1.7>
14. Barreto LB, Lourenço MC, Rolla VC, Veloso VG, Huf G. Evaluation of the Amplified MTD® Test in respiratory specimens of human immunodeficiency virus patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(10):1420. PMID:23107641. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.11.0841>
15. Ling DI, Flores LL, Riley LW, Pai M. Commercial nucleic acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. *PLoS One*. 2008;3(2):e1536.
16. Teo J, Jureen R, Chiang D, Chan D, Lin R. Comparison of two nucleic acid amplification assays, the Xpert MTB/RIF and the amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct assay, for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and nonrespiratory specimens. *J Clin Microbiol*. 2011;49(10):3659-62. PMID:21865419 PMCID:PMC3187313. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00211-11>
17. Ferreira AA, Queiroz KC, Torres KP, Ferreira MA, Accioly H, Alves MS. Os fatores associados à tuberculose pulmonar e a baciloscopia: uma contribuição ao diagnóstico nos serviços de saúde pública. *Rev Bras Epidemiol*. 2005;8(2):142-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2005000200006>
18. 18 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
19. Van Rie A, Page-Shipp L, Scott L, Sanne I, Stevens W Xpert® MTB/RIF for point-of-care diagnosis of TB in high-HIV burden, resource-limited countries: hype or hope? *Expert Rev Mol Diagn*. 2010;10(7):937-46. PMID:20964612. <http://dx.doi.org/10.1586/erm.10.67>
20. 20 Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Pneumologia Sanitária. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
21. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010;363(11):1005-15 PMID:20825313 PMCID:PMC2947799. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907847>
22. Kambashi B, Mbulo G, McNerney R, Tembwe R, Kambashi A, Tihon V, et al. Utility of nucleic acid amplification techniques for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(4):364-9. PMID:11334256
23. Kivihya-Ndugga L, Van Cleeff M, Juma E, Kimwomi J, Githui W, Oskam L, et al. Comparison of PCR with the routine procedure for diagnosis of tuberculosis in a population with high prevalences of tuberculosis and human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol*. 2004;42(3):1012-5. PMID:15004046 PMCID:PMC356878. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.42.3.1012-1015.2004>
24. Palomino JC. Molecular detection, identification and drug resistance detection in *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009;56(2):103-11. PMID:19416361. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-695X.2009.00555.x>
25. Lemaître N, Armand S, Vachée A, Capilliez O, Dumoulin C, Courcol RJ. Comparison of the real-time PCR method and the Gen-Probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in

- pulmonary and nonpulmonary specimens. *J Clin Microbiol.* 2004;42(9):4307-9. PMID:15365029 PMCID:PMC516309. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.42.9.4307-4309.2004>
26. Coll P, Garrigó M, Moreno C, Martí N. Routine use of Gen-Probe Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct (MTD) test for detection of Mycobacterium tuberculosis with smear-positive and smear-negative specimens. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(9):886-91. PMID:12971674
27. O'Sullivan CE, Miller DR, Schneider PS, Roberts GD. Evaluation of Gen-Probe amplified mycobacterium tuberculosis direct test by using respiratory and nonrespiratory specimens in a tertiary care center laboratory. *J Clin Microbiol.* 2002;40(5):1723-7. PMID:11980950 PMCID:PMC130650. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.5.1723-1727.2002>
28. Gamboa F, Fernandez G, Padilla E, Manterola JM, Lonca J, Cardona PJ, et al. Comparative evaluation of initial and new versions of the Gen-Probe Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test for direct detection of Mycobacterium tuberculosis in respiratory and nonrespiratory specimens. *J Clin Microbiol.* 1998;36(3):684-9. PMID:9508296 PMCID:PMC104609

Sobre os autores

Leonardo Bruno Paz Ferreira Barreto

Tecnologista. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Maria Cristina da Silva Lourenço

Pesquisadora. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Valéria Cavalcanti Rolla

Pesquisadora. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Valdiléia Gonçalves Veloso

Pesquisadora. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Gisele Huf

Pesquisadora. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Drug-resistant tuberculosis in subjects included in the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance in Porto Alegre, Brazil^{*,**}

Tuberculose resistente em pacientes incluídos no II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Antituberculose realizado em Porto Alegre, Brasil*

Vania Celina Dezoti Micheletti, José da Silva Moreira, Marta Osório Ribeiro, Afranio Lineu Kritski, José Ueleres Braga

Abstract

Objective: To describe the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) among tuberculosis patients in a major Brazilian city, evaluated via the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance, as well as the social, demographic, and clinical characteristics of those patients. **Methods:** Clinical samples were collected from tuberculosis patients seen between 2006 to 2007 at three hospitals and five primary health care clinics participating in the survey in the city of Porto Alegre, Brazil. The samples were subjected to drug susceptibility testing. The species of mycobacteria was confirmed using biochemical methods. **Results:** Of the 299 patients included, 221 (73.9%) were men and 77 (27.3%) had a history of tuberculosis. The mean age was 36 years. Of the 252 patients who underwent HIV testing, 66 (26.2%) tested positive. The prevalence of MDR-TB in the sample as a whole was 4.7% (95% CI: 2.3-7.1), whereas it was 2.2% (95% CI: 0.3-4.2) among the new cases of tuberculosis and 12.0% (95% CI: 4.5-19.5) among the patients with a history of tuberculosis treatment. The multivariate analysis showed that a history of tuberculosis and a longer time to diagnosis were both associated with MDR-TB. **Conclusions:** If our results are corroborated by other studies conducted in Brazil, a history of tuberculosis treatment and a longer time to diagnosis could be used as predictors of MDR-TB.

Keywords: Tuberculosis/diagnosis; Drug resistance; HIV.

Resumo

Objetivo: Descrever a prevalência de tuberculose multirresistente (TBMR) em pacientes com tuberculose em uma importante cidade brasileira através do II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Antituberculose, assim como as características sociais, demográficas e clínicas desses pacientes. **Métodos:** De 2006 a 2007, amostras clínicas de pacientes de três hospitais e das cinco unidades básicas de saúde participantes do inquérito realizado em Porto Alegre foram coletadas e submetidas ao teste de sensibilidade aos fármacos. A confirmação das espécies de micobactérias ocorreu por métodos bioquímicos. **Resultados:** Foram incluídos 299 pacientes. Desses, 221 (73,9%) eram homens e 77 (27,3%) tinham história de tuberculose. A idade média foi de 36 anos. Dos 252 pacientes testados para HIV, 66 (26,2%) estavam infectados. A prevalência da TBMR na amostra geral foi de 4,7% (IC95%: 2,3-7,1); enquanto essa foi de 2,2% (IC95%: 0,3-4,2) nos pacientes virgens de tratamento e de 12,0% (IC 95%: 4,5-19,5) naqueles com história de tratamento antituberculose. A análise multivariada mostrou que história de tuberculose e maior tempo para o diagnóstico associaram-se a TBMR. **Conclusões:** Caso esses resultados sejam confirmados em outros estudos no Brasil, a história de tratamento antituberculose e o maior tempo para o diagnóstico poderão ser utilizados como preditores de TBMR.

Descritores: Tuberculose/diagnóstico; Resistência a medicamentos; HIV.

*Study carried out in the Department of Health of the City of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; at the Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; and at the Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

Correspondence to: Vania Celina Dezoti Micheletti. Rua Coronel Feijó, 473, apto. 201, Higienópolis, CEP 90520-060, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 51 9946-0923. E-mail: vaniadezoti@uol.com.br

Financial support: This study received financial support from the Brazilian *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES, Office for the Advancement of Higher Education).

Submitted: 15 July 2013. Accepted, after review: 5 March 2014.

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

Introduction

There was a recrudescence of tuberculosis in the late 1980s, which led the World Health Organization (WHO) to declare it a public health emergency in 1993.⁽¹⁾ In early 1994, the WHO also initiated the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance, in collaboration with the International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD).⁽²⁾ Between 1994 and 1999, the WHO and the IUATLD compiled drug resistance data from surveys carried out in 58 countries.⁽³⁾ They found that the mean prevalence of primary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), in patients with no history of tuberculosis treatment was 1.0% (range, 0-14.1%), and that the mean prevalence of acquired MDR-TB was 9.3% (range, 0-48.2%).⁽³⁾

Studies conducted between 2002 and 2006, collectively involving 90,000 patients in 81 countries, demonstrated an increase in the estimated prevalence of drug-resistant tuberculosis (DR-TB).^(4,5) In 2005, there were 500,000 new cases of MDR-TB worldwide, corresponding to 5% of the total number of cases of tuberculosis. In that same year, the prevalence of primary MDR-TB was 2.9% (range, 2.2-3.6%), whereas that of acquired MDR-TB was 15.3% (range, 9.6-21.1%), respectively.⁽⁴⁾

In 2006, cases of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) were reported in South Africa, mostly in HIV-infected hospitalized patients. By 2009, cases of XDR-TB had been reported in various other regions of the world.⁽⁶⁾ Research also showed that death rates were higher in countries with an elevated prevalence of tuberculosis/HIV co-infection (which included cases of MDR-TB or XDR-TB in HIV-infected individuals), underscoring the need for effective interventions for the prevention and treatment of infection with resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*.⁽⁷⁾

In Brazil, reductions in incidence and mortality rates suggest that the tuberculosis situation has improved over the last ten years. However, in certain metropolitan regions of the country, there has been no improvement at all.⁽²⁾ For instance, in the southern Brazilian city of Porto Alegre, the incidence of tuberculosis increased from 97/100,000 population to 116/100,000 population between 2001 and 2009, 30% of all tuberculosis cases reported for the city being diagnosed in hospitals. That increase was accompanied by a high prevalence

of tuberculosis/HIV co-infection, a decrease in the tuberculosis cure rate (from 69% to 65% of all treated cases) and an increase in the rate of default from treatment (from 15% to 20%).⁽⁸⁾

In 1996, the First National Survey on Antituberculosis Drug Resistance was conducted in Brazil.⁽⁹⁾ Participants were recruited from 13 health care facilities throughout the country, and approximately 6,000 strains of *M. tuberculosis* were identified.⁽⁹⁾ The prevalence rates of primary and acquired MDR-TB were 1.1% and 7.9%, respectively.⁽¹⁰⁾ However, the survey did not assess the prevalence of HIV infection and was limited to patients treated at primary health care clinics.⁽¹⁰⁾ In southern Brazil, the prevalence rates of primary and acquired MDR-TB (0.8% and 5.8%, respectively) were lower than the nationwide prevalence.⁽¹⁰⁾ Since then, no other epidemiological (population-based) studies of antituberculosis drug resistance have been conducted in any of the major cities of southern Brazil. Therefore, the present study aimed to characterize the prevalence of DR-TB and MDR-TB in the city of Porto Alegre, where the efficacy of tuberculosis control programs has decreased significantly in recent years. The present study was also aimed at identifying the prevalence of HIV infection and any demographic or clinical characteristics associated with antituberculosis drug resistance in a population recruited from primary health care clinics and hospitals.

Methods

The data analyzed in the present study were collected in the city of Porto Alegre as part of the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance, conducted between 2006 and 2007. Between March of 2006 and December of 2007, patients were recruited from five primary health care clinics and three public hospitals. All patients provided sputum samples for smear microscopy and mycobacterial culture. The samples were also tested for resistance to rifampin, streptomycin, ethambutol, and isoniazid. However, due to the poor reproducibility of tests for resistance to streptomycin and ethambutol, those results were not considered in the present study.

On the basis of the results of the bacteriological examination, we defined DR-TB as resistance to any antituberculosis drug and MDR-TB as resistance to (at least) the combination of isoniazid and rifampin. The presence of organisms

resistant to one or more drugs in patients with no history of tuberculosis treatment, or with prior treatments lasting one month or less, was classified as primary drug resistance. The presence of resistant microorganisms in patients with a history of tuberculosis treatments lasting over a month was classified as acquired drug resistance.

Given the differences in the expected prevalence of rifampin resistance in new patients (primary resistance) and re-treated patients (acquired resistance), minimum sample sizes were calculated for these two groups. These calculations were performed using a proportional-to-population-size cluster sampling method, taking into account the size of the tuberculosis diagnostic facilities and consequently the number of patients admitted for diagnosis and treatment at each health care facility.^(11,12)

Participants were recruited from five primary health care clinics (Modelo; Navegantes; Institute for Childhood Protection and Assistance; Vila dos Comercários; and Sanatório), as well as from three hospitals (the Nossa Senhora da Conceição Hospital of Porto Alegre; the Sanatório Partenon Hospital; and the Porto Alegre Hospital de Clínicas of the Federal University of Rio Grande do Sul School of Medicine), all located in the city of Porto Alegre. All patients who visited any of these health care centers during the recruitment period and were suspected of having pulmonary tuberculosis were eligible for participation. Suspected pulmonary tuberculosis was defined as the presence of respiratory symptoms or clinical or radiological signs of tuberculosis, as per the Brazilian National Guidelines for the Control of Tuberculosis.⁽¹³⁾ Mycobacterial cultures were carried out for all clinical samples, regardless of the sputum smear test results.

Eligible patients were included in the study if they met one of the two following criteria: being classified as a new case (no history of tuberculosis treatment) with culture-positive pulmonary tuberculosis (regardless of smear test results); and having a history of tuberculosis treatment (relapse or history of default from tuberculosis treatment), presenting with culture-positive pulmonary tuberculosis, or having used antituberculosis drugs in the 30 days prior to survey participation and sputum sample collection. We applied the following exclusion criteria: being under 18 years of age; being pregnant; and having negative culture results

(regardless of the smear microscopy results) or no drug susceptibility testing (DST) results (i.e., DST not carried out in accordance with the Brazilian National Guidelines for the Control of Tuberculosis).⁽¹³⁾ Sputum samples were collected prior to the beginning of treatment. Patients were not required to consent to HIV testing in order to participate in the survey.

Patients were interviewed at the health care facilities involved, in rooms reserved specifically for that purpose, by researchers trained in data collection via an instrument with pre-coded closed questions. The instrument was designed to assess the following variables: sociodemographic data (gender, age, and place of residence); willingness to undergo HIV testing; time to diagnosis (hereafter time to diagnosis); history of hemoptysis; history of tuberculosis (for this variable, the self-reported answers—"yes", "no", or "don't know"—were verified against the patient records available at the primary health care clinics or in other patient record systems); use of antituberculosis drugs; cough with expectoration for more than 3 weeks; previous chest X-ray; previous sputum testing; previous use of antituberculosis drugs; and case type (new case, re-treatment after cure, re-treatment after default from treatment, chronic treatment failure, or unknown). All patients were informed that HIV testing is a routine assessment procedure and were invited to undergo said testing. Researchers were trained in the provision of pre- and post-HIV test counseling. The samples collected for HIV testing were sent to a laboratory for diagnostic testing with ELISA. Patients were informed of the HIV test results and, when necessary, were offered counseling and directed to the AIDS treatment facility nearest to their place of residence.

Two sputum samples were collected from each patient at the respective health care facilities. Sputum smears were then examined using Ziehl-Neelsen staining. Procedures for smear microscopy preparation, staining and reading were conducted according to international guidelines.^(14,15) Clinical samples were sent to the Rio Grande do Sul State Referral Laboratory for processing. After decontamination, material was inoculated into two tubes containing Löwenstein-Jensen (LJ) medium. Cultures were incubated at 37°C for up to 6 weeks, until colony growth was observed. Cultures were inspected 48 h after inoculation and weekly until day 42 of incubation. Strain

morphology and pigmentation were observed, and the date on which colonies appeared was recorded. These procedures were conducted according to the tuberculosis guidelines established by the Brazilian National Ministry of Health.⁽¹⁶⁾ We identified strains of *M. tuberculosis* by growth inhibition test, using p-nitrobenzoic acid at a concentration of 500 µg per 1 mL of LJ medium, as well as niacin and nitrate tests.⁽¹⁵⁾

Indirect susceptibility testing was performed on the samples obtained from the participants. Culture growth on day 28 of incubation determined the final results, which were interpreted in relation to the resistance criteria recommended in the WHO guidelines (i.e., 1%).⁽¹⁴⁾ For each lot of LJ medium and each antituberculosis drug tested, DST was also conducted on the reference strain of *M. tuberculosis* (H37Rv), which was thus used as a susceptible control. All laboratories involved in testing used a double-blind method for internal quality control. In addition, 100% of the samples identified as drug-resistant were retested by another referral laboratory, as were 15% of those identified as susceptible.

A database was created using the EpiData® program (EpiData Association, Odense, Denmark). Data analyses comprised prevalence estimates, confidence intervals (considered significant at 5%) and group comparisons. Chi-square tests were used in comparisons between individuals infected with resistant strains and those infected with susceptible strains. Measures of association, such as prevalence ratios, were calculated using STATA software, version 10.

The present study was approved by the Research Ethics Committee of the Porto Alegre Municipal Health Department (Protocol no. 001.053413.05.9; approved 16 December, 2005). The nationwide project (the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance) was approved by the National Committee for Research Ethics (Protocol no. 25000.178623/2004-80; approved 24 May, 2005). All participating patients (or their legal guardians) gave written informed consent.

Results

Of all patients with suspected pulmonary tuberculosis seen at the participating health care facilities, 714 were eligible for participation in the present study. Of those 714 patients, 208 (29.1%) and 96 (13.4%) were found to be smear

positive-culture positive and smear negative-culture positive, respectively, 299 (41.9%) subsequently undergoing DST (Figure 1).

Table 1 displays the demographic and clinical characteristics of the survey participants. The majority of participants were young adults, and the male-to-female ratio was 3:1. There were no gender or age differences between the patients with a history of treatment for tuberculosis and those without.

One fifth of patients reported having undergone prior HIV testing. The frequency of HIV testing in the two months prior to the survey was higher in patients with a history of tuberculosis treatment than in those without. Although the mean time to diagnosis was longer in the patients with a history of tuberculosis than in those without, it was greater than three months in both groups.

Resistance to at least one antituberculosis drug (DR-TB) and combined resistance to at least isoniazid and rifampin (MDR-TB) were observed in 14.0% and 4.7% of the patients, respectively. Drug resistance was eight times greater in the patients with a history of tuberculosis ($p = 0.01$). Isoniazid monoresistance was more common than was rifampin monoresistance. The prevalence rates of primary and acquired MDR-TB were 2.2% and 12.0%, respectively. Positive HIV test results were seen in 26% of the patients, and the frequency of such results was higher in the patients with a history of tuberculosis (Table 2). As can be seen in Table 3, HIV infection was not found to be associated with DR-TB or MDR-TB. However, the time to diagnosis was associated with DR-TB and MDR-TB. In patients with a history of hemoptysis, there was a higher prevalence of DR-TB but not of MDR-TB.

In summary, the bivariate analyses indicated that the following variables were associated with DR-TB: tuberculosis re-treatment; time to diagnosis; and history of hemoptysis. We also found that re-treatment was associated with MDR-TB, as was the time to diagnosis. Multivariate analyses revealed that DR-TB was independently associated with tuberculosis re-treatment and with the time to diagnosis. When this calculation was adjusted for the influence of other variables (Table 3), only the time to diagnosis was associated with MDR-TB.

Discussion

The prevalence rates of primary and acquired MDR-TB observed in the present study (2.2%

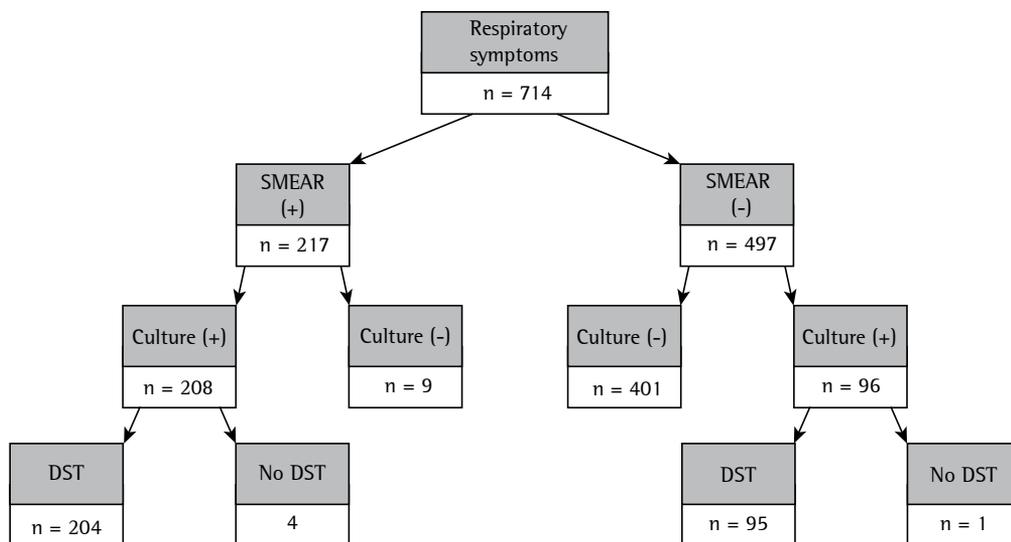


Figure 1 – Patient distribution according to laboratory tests conducted in Porto Alegre, 2006-2007. DST: drug susceptibility testing

and 12.0%, respectively) were higher than those reported in the First National Survey on Antituberculosis Drug Resistance (1.1% and 7.9%, respectively), which was carried out in Brazil in 1996, and in the International WHO-IUATLD report, which was conducted in 58 countries between 1994 and 1999 (1.0% and 9.3%, respectively).⁽³⁾ However, the present estimates of primary and acquired MDR-TB prevalence were lower than the respective rates of 2.9% and 15.3% reported in the WHO-IUATLD survey conducted between 2002 and 2007.⁽³⁾ The prevalence rates of MDR-TB in Lithuania and Azerbaijan, for instance, were 14.4% and 22.3%, respectively.^(3,10) The high prevalence of primary MDR-TB found in the present study (2.2%) might be attributable to the increase in the rate of default from treatment observed over the last 10 years in the city of Porto Alegre.⁽⁸⁾

Our results suggest that DR-TB is associated with re-treatment and with a longer time to diagnosis. These conditions, in turn, might represent the consequences of delayed diagnosis and lack of prompt treatment in cases of tuberculosis, as has been suggested in previous studies.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Although difficulties in the diagnosis of tuberculosis and the detection of resistance to antituberculosis drugs—even after the implementation of the directly observed treatment, short-course (DOTS) strategy or the DOTS-plus strategy—have been reported in a number of countries, few studies have evaluated

the variables associated with delayed detection of DR-TB.⁽²⁰⁾ A recent analysis of tuberculosis transmission and delayed diagnosis suggested that the duration of this delay is the main obstacle in controlling the tuberculosis epidemic.⁽¹⁷⁾ Storla et al.⁽¹⁹⁾ also suggested that repeated attempts by patients to seek treatment at the same level of health care and the inconclusive test results obtained at that level are responsible for delaying the diagnosis of tuberculosis.

In the present sample, the mean time from symptom onset to a diagnosis of tuberculosis was 110.9 days, which is longer than the delays reported for other developing countries (61.3 days) and for developed countries (67.8 days).⁽²¹⁾ This figure is also higher than (or comparable to) that reported in surveys conducted in other major Brazilian cities: 68 days in Rio de Janeiro; 110 days in Vitória; and 90 days in Recife.^(7,22,23)

Among our sample of patients in the city of Porto Alegre, the association found between a history of tuberculosis treatment and the time to diagnosis, which was 184.8 days for those with such a history, has not been observed in surveys conducted in other Brazilian cities, such as Rio de Janeiro.⁽²³⁾ One of the risk factors for delayed detection of DR-TB is an increased probability of transmission to individuals at home or in hospital environments, or even in prisons or shelters. The chain of transmission continues and leads to further contamination and aggravation of existing cases of tuberculosis, contributing to

Table 1 – Clinical and demographic characteristics of participants in the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance, in Porto Alegre, Brazil. 2006-2007.

Variable	History of tuberculosis treatment		Total (n = 299 ^a)
	No	Yes	
	(n = 224 ^a)	(n = 75 ^a)	
Age (years), mean	35.0	38.0	36.0
Gender, n (%)			
Male	165 (73.6)	56 (74.7)	221 (73.9)
Female	59 (26.4)	19 (25.3)	78 (26.1)
HIV testing in the past 2 months, n (%)			
Yes	37 (18.7)	17 (27.9)	54 (20.8)
No	161 (81.3)	44 (72.1)	205 (79.2)
Consented to HIV testing, n (%)	123 (63.4)	34 (57.6)	157 (62.1)
Time to diagnosis (days), mean	86.6	184.8	110.9
Self-reported history of tuberculosis, n (%)			
Yes	5 (2.4)	72 (100.0)	77 (27.3)
No	202 (97.6)		202 (72.7)
Productive cough for > 3 weeks, n (%)			
Yes	93 (45.4)	67 (91.8)	160 (57.5)
No	112 (54.6)	6 (8.2)	118 (42.5)
Hemoptysis, chest pain, or other symptom of lung disease, n (%)			
Yes	70 (34.1)	55 (73.3)	125 (45.0)
No	135 (65.9)	18 (26.7)	153 (55.0)
Chest X-ray, n (%)			
Yes	125 (61.0)	70 (95.9)	195 (70.1)
No	80 (39.0)	3 (4.1)	83 (29.9)
Previous sputum testing, n (%)			
Yes	70 (34.8)	73 (98.6)	143 (52.0)
No	131 (65.2)	1 (1.4)	132 (48.0)
Antituberculosis medication for > 1 month, n (%)			
Yes	6 (3.1)	73 (98.6)	79 (29.6)
No	187 (96.9)	1 (1.4)	188 (70.4)

^aThe maximum possible numbers of patients; because of missing data, the values for some variables are based on smaller numbers.

the worldwide epidemic. In Porto Alegre, delayed detection of DR-TB is one of the main aggravating factors of the epidemiological situation. This might be attributable to flaws in the health care system, because patients often continue to visit health care facilities until receiving a diagnosis. Therefore, variables related to patient behavior and to the health care system contribute to delays in the detection of DR-TB.

The mean age and the male-to-female ratio observed in the present study were similar to those described by the Porto Alegre Municipal Health Department, as well as in the national and international literature.^(20,24-26) A high number of HIV-infected patients were also found in the sample. That might be explained by the type of health care facilities investigated in the current

study. It is possible that some of those facilities had multidisciplinary teams and treated patients who were referred from other health care facilities. We also found that patients with a history of tuberculosis treatment were more likely to have undergone HIV testing, probably because they sought diagnostic and treatment services via tuberculosis control programs within which HIV testing has become a routine requirement.

The responses to the screening questions for a history of tuberculosis treatment indicated that 61% of previously untreated patients had previously undergone chest X-ray, even though the Brazilian National Ministry of Health does not recommend X-ray screening in patients with a productive cough and suspected tuberculosis.⁽¹³⁾ In the present study, a history of tuberculosis

Table 2 - Prevalence of combined, primary, and acquired resistance to antituberculosis drugs and HIV infection among participants in the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance, in Porto Alegre, Brazil. 2006-2007.

Variable	No history of TB treatment (primary resistance)			History of TB treatment (acquired resistance)			Combined resistance		
	n	Prevalence, %	95% CI	n	Prevalence, %	95% CI	n	Prevalence, %	95% CI
Drug susceptibility	224	91.5	87.9-95.2	75	68.0	57.2-78.8	299	85.6	81.7-89.7
Any resistance	224	8.5	4.8-12.1	75	32.0	21.2- 42.8	299	14.4	10.4-18.4
INH	224	7.1	3.7-10.5	75	29.3	18.8-39.9	299	12.7	8.9-16.5
RIF	224	2.2	0.3-4.2	75	13.3	5.4-21.2	299	5.0	2.5-7.5
Monoresistance	224	4.9	2.0-7.8	75	18.7	9.6-27.7	299	8.4	5.2-11.5
INH	224	4.9	2.0-7.8	75	17.3	8.6-26.1	299	8.0	4.9-11.1
RIF	224	0.0	0.0-0.0	75	1.3	0.0-3.9	299	0.3	0.0-0.9
Multidrug resistance									
INH+RIF	224	2.2	0.3-4.2	75	12.0	4.5-19.5	299	4.7	2.3-7.1
Resistance to 1 drug	224	4.9	2.0-7.8	75	18.7	9.6-27.7	299	8.4	5.2-11.5
Resistance to 2 drugs	224	2.2	0.3-4.2	75	12.0	4.5-9.5	299	4.7	2.3-7.1
HIV infection	185	23.8	17.6-30.0	67	32.8	23.1-44.4	252	26.2	20.7-31.6

INH: isoniazid; and RIF: rifampin.

Table 3 - Variables associated with drug resistance and multidrug resistance, in bivariate and multivariate analyses, among participants in the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance, in Porto Alegre, Brazil. 2006-2007.

Variable	n	Bivariate analysis				Multivariate analysis			
		Resistance		Multidrug resistance		Resistance		Multidrug resistance	
		PR	95% CI	PR	95% CI	PR	95% CI	PR	95% CI
Re-treatment									
No	224	1.00		1.00		1.00			
Yes	75	5.08	2.58-9.98	5.97	1.93-18.44	4.10	1.61-10.41	4.96	0.87-28.44
HIV infection									
No	186	1.00		1.00		1.00		1.00	
Yes	66	0.72	0.31-1.65	1.22	0.30-4.85	0.31	0.09-1.08	0.20	0.01-2.63
Time to diagnosis (days)	258	1.00 ^a	1.00-1.00 ^b	1.00 ^c	1.00-1.00 ^d	1.00 ^e	1.00-1.00 ^f	1.00 ^g	1.00-1.00 ^h
History of hemoptysis									
No	153	1.00		1.00		1.00		1.00	
Yes	125	2.03	1.03-4.03	2.30	0.75-7.04	0.94	0.37-2.37	0.50	0.09-2.62

PR: prevalence ratio. ^aobserved value: 1.001; ^bobserved value: 1.0003-1.002; ^cobserved value: 1.001; ^dobserved value: 1.0004-1.003; ^eobserved value: 1.001; ^fobserved value: 1.00002-1.002; ^gobserved value: 1.001; ^hobserved value: 1.0001-1.003.

symptoms was investigated through questions related to hemoptysis, chest pain, and other symptoms of pulmonary tuberculosis. Such symptoms were identified in 45% of the study sample and were more common in patients with a history of tuberculosis treatment, as would be expected. It is of note that we also investigated

hemoptysis, which is a less common symptom that presents later in the course of illness.⁽²⁷⁾

The frequency of HIV infection among our study subjects was elevated but lower than that reported in the Brazilian National Case Registry Database for Porto Alegre.⁽⁸⁾ Our results differed from those in the literature in that the incidence

of DR-TB in HIV-infected patients with a history of tuberculosis treatment was higher in our sample (32.8%). A study conducted in the state of Santa Catarina (also in southern Brazil) found that the prevalence of HIV infection was higher in patients who had never been treated for tuberculosis than in those with a history of tuberculosis treatment (20% vs. 9%).⁽²⁸⁾ Our findings also support the hypothesis that the frequency of DR-TB is higher in regions where there are high rates of default from treatment.

The results of the present study call for awareness of tuberculosis control strategies by health care authorities, managers, and workers, in order to improve the health situation in the region studied. There is an urgent need to increase treatment coverage, reduce the rate of default from treatment, and identify strategies for early diagnosis of DR-TB and MDR-TB at primary health care clinics and hospitals in Porto Alegre. Effective strategies could include new diagnostic tests (liquid culture or molecular testing) or the use of clinical prediction rules. The latter method was suggested by researchers in Peru, a country with a high prevalence of DR-TB, where significant technical and political efforts have been made toward the implementation of programs for the control of DR-TB and MDR-TB.⁽²⁹⁾

In the present study, it was possible to analyze the epidemiological behavior of DR-TB and the variables associated with this condition in a group of patients included in the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance, which was conducted in the city of Porto Alegre. A longer time from symptom onset to a diagnosis of tuberculosis and history of tuberculosis treatment were found to be associated with the occurrence of DR-TB and MDR-TB. If our results are corroborated by other studies conducted in Brazil, these variables could be used as predictors of MDR-TB, thus contributing to the investigation and implementation of appropriate drug therapy. In addition, these findings could promote lower morbidity and mortality rates, as well as lowering the risk of tuberculosis transmission within the community.

References

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva: WHO; 2011.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose, Departamento de Vigilância Epidemiológica [homepage on the Internet]. Situação

- da tuberculose no Brasil e no mundo: Secretaria de Vigilância em Saúde; 2010 [cited 2012 Feb 23]. Available from: http://www.fundoglobaltb.org.br/download/Apresentacao_geral_Draurio_Barreira.pdf
3. World Health Organization. Division of Communicable Diseases, WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world/Report 2: prevalence and trends. Geneva: WHO; 2000.
4. Kritski AL. Multidrug-resistant tuberculosis emergence: a renewed challenge. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):157-8. PMID:20485934. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000200001>
5. World Health Organization, WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva: WHO; 2008.
6. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva: WHO; 2010.
7. Maciel EL, Golub JE, Peres RL, Hadad DJ, Fávero JL, Molino LP, et al. Delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis at a primary health clinic in Vitoria, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(11):1403-10. PMID:20937179 PMID:PMC3697918
8. Calixto M, Moresco MA, Struks MdG, Ricaldi V, Zancan P, Ouriques MM, et al. Uma análise histórica da situação da tuberculose em Porto Alegre. In: Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre. Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde. Equipe de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim Epidemiológico 42. Porto Alegre: a Secretaria; 2010.
9. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Projeto MSH. Sistema de vigilância epidemiológica da tuberculose multirresistente. *Rev Bras Pneumol Sanit*. 2007;15(1):39-46.
10. Braga JU, Barreto AM, Hijjar MA. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte III: principais resultados. *Bol Pneumol Sanit*. 2003;11(1):76-81.
11. Brasil. Ministério da Saúde. II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose: protocolo. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde; 2005.
12. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2001.
13. Brasil, Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Departamento de Vigilância Epidemiológica [homepage on the Internet]. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil, 2011. [cited 2012 Feb 22]. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf
14. Centro Panamericano de Zoonosis. Manual de normas y procedimientos técnicos para la bacteriología de la tuberculosis. Parte I. La muestra. El examen microscópico. Buenos Aires: CEPANZO; 1988.
15. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. Guía técnica para recolección, conservación y transporte de las muestras de estupo y examen por microscopia directa para la tuberculosis. *Bol Uno Int Tuberc*. 1978;(Suppl 2).
16. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de bacteriologia da tuberculose. Rio de Janeiro: Centro de Referência Professor Hélio Fraga; 1994.

17. Uys PW, Warren RM, van Helden PD. A threshold value for the time delay to TB diagnosis. *PLoS One*. 2007;2(8):e757. PMID:17712405 PMCID:PMC1942086. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0000757>
18. Lambert ML, Van der Stuyft P. Delays to tuberculosis treatment: shall we continue to blame the victim? *Trop Med Int Health*. 2005;10(10):945-6. PMID:16185227. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2005.01485.x>
19. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health*. 2008;8:15. PMID:18194573 PMCID:PMC2265684. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-8-15>
20. World Health Organization. Communicable Diseases. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2003. Geneva: WHO; 2003.
21. Sreeramareddy CT, Panduru KV, Menten J, Van den Ende J. Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. *BMC Infect Dis*. 2009;9:91. PMID:19519917 PMCID:PMC2702369. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-9-91>
22. dos Santos MA, Albuquerque MF, Ximenes RA, Lucena-Silva NL, Braga C, Campelo AR, et al. Risk factors for treatment delay in pulmonary tuberculosis in Recife, Brazil. *BMC Public Health*. 2005;5:25. PMCID:PMC1084352. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-5-25> PMID:15777473
23. Machado AC, Steffen RE, Oxlade O, Menzies D, Kritski A, Trajman A. Factors associated with delayed diagnosis of pulmonary tuberculosis in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(4):512-20. PMID:21881742. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000400014>
24. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica [homepage on the Internet]. Programa Nacional de Controle da Tuberculose Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde; 2011 [cited 2012 Feb 26]. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2ap_padrao_tb_20_10_11.pdf
25. Marques M, Cunha EA, Ruffino-Netto A, Andrade SM. Drug resistance profile of Mycobacterium tuberculosis in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil, 2000-2006. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):224-31. PMID:20485944
26. Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre. Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde. Equipe de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim Epidemiológico 23. Porto Alegre: Secretaria Municipal de Saúde; 2004.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Tuberculose. Guia de vigilância epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde; 2002.
28. Gomes C, Rovaris DB, Severino JL, Gruner MF. Perfil de resistência de M. tuberculosis isolados de pacientes portadores do HIV/AIDS atendidos em um hospital de referência. *J Pneumol*. 2000;26(1):25-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862000000100006>
29. Martinez D, Heudebert G, Seas C, Henostroza G, Rodriguez M, Zamudio C et al. Clinical prediction rule for stratifying risk of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *PLoS One*. 2010;5(8):e12082. PMCID:PMC2920322. PMID:20711459. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0012082>

About the authors

Vania Celina Dezoti Micheletti

Nurse. Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

José da Silva Moreira

Adjunct Professor. Department of Pulmonology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Marta Osório Ribeiro

Pharmacist. Institute of Microbiology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

Afranio Lineu Kritski

Full Professor. Department of Pulmonology, Federal University of Rio de Janeiro School of Medicine, Rio de Janeiro, Brazil.

José Ueleres Braga

Adjunct Professor. Department of Collective Health, Rio de Janeiro State University; and Public Health Researcher. Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

O papel da preservação do nervo intercostal no controle da dor aguda pós-toracotomia*

The role of intercostal nerve preservation in acute pain control after thoracotomy

Marco Aurélio Marchetti-Filho, Luiz Eduardo Villaça Leão,
Altair da Silva Costa-Junior

Resumo

Objetivo: Avaliar se a dor aguda na recuperação intra-hospitalar devido a toracotomia pode ser efetivamente reduzida pelo uso de medidas intraoperatórias (dissecção do feixe neurovascular antes da colocação do afastador de Finochietto e preservação do nervo intercostal durante o fechamento). **Métodos:** Foram selecionados 40 pacientes candidatos à toracotomia eletiva na Disciplina de Cirurgia Torácica, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, em São Paulo (SP), os quais foram randomizados em dois grupos de 20 pacientes: grupo toracotomia convencional (TC) e grupo de preservação do feixe (PF) neurovascular. Todos os pacientes foram submetidos a anestesia peridural torácica e técnica de toracotomia poupadora da musculatura. A intensidade da dor foi determinada utilizando-se uma escala visual analógica no 1º, 3º e 5º dias pós-operatórios, assim como a medida do consumo de analgésicos por demanda do paciente. **Resultados:** Houve uma diminuição significativa da intensidade da dor relatada somente no 5º dia pós-operatório no grupo PF quando comparado ao grupo TC (escore da escala analógica visual, 1,50 vs. 3,29; $p = 0,04$). Não houve diferenças significativas no consumo de analgésicos por demanda nos dois grupos. **Conclusões:** Em pacientes submetidos à toracotomia, a proteção do feixe neurovascular antes da colocação do afastador e a preservação do nervo intercostal no fechamento da toracotomia podem minimizar a dor no período intra-hospitalar.

Descritores: Dor pós-operatória; Analgesia; Toracotomia.

Abstract

Objective: To evaluate whether the acute pain experienced during in-hospital recovery from thoracotomy can be effectively reduced by the use of intraoperative measures (dissection of the neurovascular bundle prior to the positioning of the Finochietto retractor and preservation of the intercostal nerve during closure). **Methods:** We selected 40 patients who were candidates for elective thoracotomy in the Thoracic Surgery Department of the Federal University of São Paulo/Paulista School of Medicine, in the city of São Paulo, Brazil. The patients were randomized into two groups: conventional thoracotomy (CT, $n = 20$) and neurovascular bundle preservation (NBP, $n = 20$). All of the patients underwent thoracic epidural anesthesia and muscle-sparing thoracotomy. Pain intensity was assessed with a visual analog scale on postoperative days 1, 3, and 5, as well as by monitoring patient requests for/consumption of analgesics. **Results:** On postoperative day 5, the self-reported pain intensity was significantly lower in the NBP group than in the CT group (visual analog scale score, 1.50 vs. 3.29; $p = 0.04$). No significant differences were found between the groups regarding the number of requests for/consumption of analgesics. **Conclusions:** In patients undergoing thoracotomy, protecting the neurovascular bundle prior to positioning the retractor and preserving the intercostal nerve during closure can minimize pain during in-hospital recovery.

Keywords: Pain, postoperative; Analgesia; Thoracotomy.

*Trabalho realizado na Disciplina de Cirurgia Torácica, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Marco Aurélio Marchetti Filho. Rua Botucatu, 740, 4º andar, Vila Clementino, CEP 04023-062, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 5576-4295. E-mail: mamarchetti@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 22/11/2013. Aprovado, após revisão, em 26/3/2014.

Introdução

A toracotomia pode ser considerada um dos procedimentos operatórios mais dolorosos da prática cirúrgica. A dor observada nos pacientes, tanto no pós-operatório imediato, quanto no tardio, se constitui em uma preocupação constante por parte dos cirurgiões torácicos, pois está amplamente demonstrado que pacientes com dor intensa pós-operatória têm um risco aumentado para o desenvolvimento de complicações, entre elas, as atelectasias e infecções pulmonares.^(1,2) Por outro lado, a dor crônica é um motivo frequente do afastamento prolongado do trabalho, pois muitas vezes impede o paciente de exercer suas atividades habituais por meses após a operação. Muitos estudos apontam que a presença de dor intensa no pós-operatório imediato está relacionada a uma maior ocorrência de dor crônica.⁽³⁻⁵⁾

Para estudar a dor pós-operatória dependemos da percepção individual de cada paciente, o que dificulta a padronização dos estudos, seja pelo aspecto da subjetividade, seja pela dificuldade de mensurar sua intensidade.

A dor relacionada à estimulação dos receptores, chamada de dor nociceptiva (miofascial), pode estar relacionada a inúmeras situações que ocorrem nos diversos tempos da toracotomia (incisão cutânea; afastamento muscular; afastamento das costelas; trauma das junções costovertebrais e costovertebrais; compressão do nervo intercostal; e lesão do parênquima pulmonar e da pleura parietal). A agressão ao nervo intercostal pode induzir à formação de um neuroma localizado que pode gerar estímulos persistentes, ocasionando os sintomas de hiperalgesia (definida como uma dor semelhante àquela sofrida por uma estimulação nociva) e alodinia (quando um estímulo tipicamente indolor é capaz de produzir dor). Nessa situação, a dor é denominada dor neuropática. A síndrome dolorosa pós-toracotomia pode ser então explicada por uma combinação de estímulos nociceptivos e neuropáticos.^(6,7)

Atualmente, muitas operações torácicas são realizadas por videotoracoscopia; porém, ao analisarmos as ressecções pulmonares, entre elas, aquelas relacionadas ao tratamento do câncer de pulmão, mesmo com inúmeros estudos que dia a dia são publicados, enaltecendo as vantagens da videotoracoscopia, a realidade é diferente. Observa-se que, nos últimos anos, menos de 20% e de 10% das ressecções pulmonares maiores realizadas nos EUA e na Europa, respectivamente,

são assistidas por vídeo, segundo dados da Associação Americana de Cirurgia Torácica.⁽⁸⁾

Em uma toracotomia convencional, quando não se adotam medidas para preservar o feixe neurovascular, potencialmente ocorre a lesão de dois nervos intercostais, um por ação do afastador de Finochietto e outro por compressão na sutura intercostal. Se partirmos do pressuposto que a dor pós-operatória está principalmente relacionada a lesões dos nervos intercostais, medidas que evitem essa compressão poderão minimizar esse sintoma.

Em relação às técnicas de fechamento da toracotomia, existem três possibilidades: sutura intracostal (os pontos perfuram a costela), sutura subperiosteal (os pontos são aplicados entre o periosteio e o feixe neurovascular da costela inferior; Figura 1), e sutura pericostal (o ponto é aplicado no meio da musculatura intercostal, esmagando o nervo intercostal contra a costela).

Cerfolio et al.⁽⁹⁾ inicialmente avaliaram a dor pós-operatória quando se modificava a técnica de fechamento, comparando a sutura pericostal com a sutura intracostal. Os autores relataram que houve redução da dor quando se utilizava a sutura intracostal. Em outro estudo, foi avaliada a dor pós-operatória quando se dissecava o feixe neurovascular antes do posicionamento do afastador, protegendo-o da compressão do afastador.⁽¹⁰⁾ Os resultados desses estudos motivaram muitos grupos a reproduzi-los,^(11,12) chegando a conclusões semelhantes, alguns imputando a melhora à dissecação e proteção do retalho contendo o feixe, e outros imputando a melhora somente à técnica de fechamento da toracotomia.

O presente estudo foi desenhado de forma a comparar, de maneira sistemática, as técnicas de abordagem do feixe neurovascular, avaliando se realmente o uso de alguma técnica traz benefícios

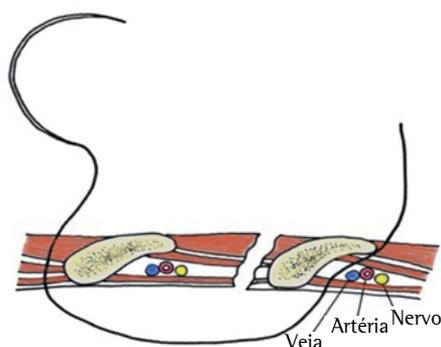


Figura 1 – Ilustração de sutura subperiosteal.

na minimização da dor no pós-operatório imediato e intra-hospitalar.

Métodos

Foi realizado um ensaio clínico prospectivo e randomizado, no qual foram estudados todos os pacientes candidatos a toracotomia eletiva na Disciplina de Cirurgia Torácica da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, em São Paulo (SP), no período entre janeiro de 2009 e janeiro de 2010. Todos os pacientes foram cegados em relação ao tipo de técnica utilizada. Inicialmente, foram selecionados 142 pacientes com indicação de toracotomia. Esses pacientes preencheram os seguintes critérios de inclusão: ter idade ≥ 18 anos e concordar em participar do estudo. Os critérios de exclusão, aplicados durante o período perioperatório/operatório, foram responsáveis pela exclusão da maioria dos pacientes inicialmente selecionados: ser submetido a toracectomia ou pleurectomia; ocorrer fratura de costela na abertura do afastador, ser impossível realizar anestesia peridural, ser impossível aplicar a escala visual analógica no pós-operatório (devido a intubação prolongada) e haver necessidade de reintervenção.

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo, sendo aprovado sob o número 1323/09.

Em relação à técnica operatória utilizada, antes do início da operação, em posição sentada, os pacientes foram submetidos a anestesia peridural torácica (punção ao nível de T5-T6), seguida da infusão de anestésico local e posicionamento de cateter peridural. A incisão variou entre 8 e 10 cm de extensão, o músculo grande dorsal foi dissecado e rebatido posteriormente, assim como o músculo serrátil anterior foi identificado, dissecado e rebatido medialmente.

A musculatura intercostal foi aberta à meia distância entre os bordos inferior e superior das costelas. O afastador de Finochietto utilizado foi o de tamanho médio, com pá de 4 cm, sendo esse padrão seguido em todas as toracotomias.

Os pacientes foram randomizados para entrar em um dos dois grupos de estudo. Nos pacientes no grupo submetido à toracotomia convencional (TC), o afastador era posicionado imediatamente após a abertura do músculo intercostal. Após a realização da cirurgia, o espaço intercostal foi fechado com fio absorvível de poliglactina 1, por sutura simples, pela técnica pericostal. Nos

pacientes do grupo com preservação do feixe neurovascular (PF), foi realizada a dissecação do músculo intercostal juntamente com o feixe neurovascular, numa extensão de 5 cm, liberando o músculo da costela superior, sendo utilizados rugina e eletrocautério; a seguir, o retalho muscular era laçado por dreno de Penrose (Figura 2A) e afastado para a colocação do afastador de Finochietto. Após a realização da operação, o espaço intercostal foi fechado por três pontos com o mesmo tipo de fio, também por sutura simples, mas utilizando-se a técnica subperiosteal (Figura 2B).

Para a avaliação da dor, foi utilizada uma escala visual analógica de zero a dez (variando de “sem dor” a “pior dor que já senti”, respectivamente). Os pacientes classificaram a dor que estavam sentindo utilizando a escala analógica no 1º, 3º e 5º dias pós-operatórios. As avaliações foram padronizadas para ocorrer às 8 h da manhã, antes de qualquer manipulação do paciente, tais como banho, fisioterapia ou exames radiológicos.

Na avaliação objetiva, foi medido o consumo de analgésicos por demanda dos pacientes, os quais eram prescritos e somente administrados

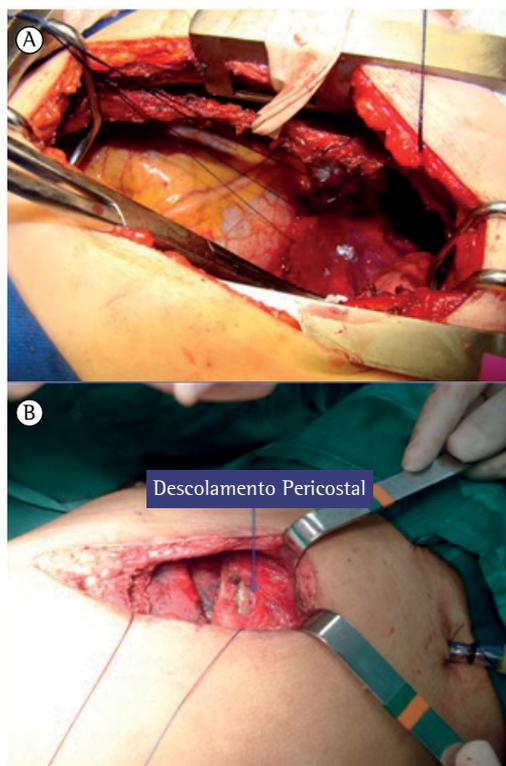


Figura 2 – Em A, retalho intercostal laçado por dreno de Penrose. Em B, descolamento do periósteo.

quando solicitados pelo paciente de acordo com a dor que estava sentindo.

A analgesia por cateter peridural foi feita pela administração de solução de bupivacaína a 0,25% associada a 2 mg de morfina, entre as 10-12 h da manhã, no 1º, 2º e 3º dias pós-operatórios, quando então o cateter era retirado. Foram estudados os seguintes parâmetros: tempo de cirurgia, tempo de internação, tempo de drenagem, escala de dor, quantidade de analgésico utilizada e complicações. Foram considerados como complicações os seguintes achados: atelectasia segmentar ou lobar, pneumonia, escape aéreo prolongado (superior a 3 dias) e complicações da ferida operatória (seroma, hematoma ou infecção).

A análise estatística foi realizada utilizando-se os testes do qui-quadrado e t de Student. O cálculo do tamanho da amostra foi feito através da comparação com estudos semelhantes,^(11,13) considerando sua média e desvio-padrão; a resposta esperada era de 30%, considerando-se um valor de $p < 0,05$. A análise descritiva foi realizada com as respectivas médias aritméticas e desvios-padrão.

Resultados

No período de estudo, dos 142 pacientes com indicação de toracotomia eletiva, 40 (28%) foram incluídos no estudo. A exclusão dos pacientes ocorreu pela não realização de anestesia peridural torácica, em 38 pacientes; fratura de arco costal no período intraoperatório, em 24; impossibilidade de aplicação de escore de dor devido a intubação prolongada, em 15; história pregressa de uso crônico de analgésicos, em 12; invasão de parede torácica por tumor de pulmão, em 8; e necessidade de reintervenção, em 5.

Tabela 1 - Procedimentos cirúrgicos realizados nos pacientes submetidos à toracotomia convencional (n = 20) ou à técnica de preservação do feixe neurovascular (n = 20).^a

Procedimentos cirúrgicos	Grupos	
	TC	PF
Segmentectomia	7	9
Lobectomia	6	8
Ressecção de tumor no mediastino	2	1
Metastasectomia	2	1
Correção de defeito do diafragma	1	
Pneumonectomia	1	1
Ressecção de tumor pleural	1	

TC: toracotomia convencional; e PF: preservação do feixe.
^aValores expressos em n de pacientes.

Dos 40 pacientes incluídos no estudo, esses foram randomizados em dois grupos com 20 pacientes (grupos TC e PF). A média de idade dos pacientes dos grupos TC e PF foi de $48,3 \pm 14,5$ anos e $48,8 \pm 17,3$ anos, respectivamente, enquanto o índice de massa corpórea foi de $24,6 \pm 3,7$ kg/m² e $22,8 \pm 4,5$ kg/m². Nos grupos TC e PF, 11 e 10 pacientes eram do sexo masculino, respectivamente, enquanto 7 e 8 eram tabagistas ativos. A Tabela 1 demonstra os procedimentos cirúrgicos realizados nos pacientes por grupo de estudo.

Foram analisados o tempo de cirurgia, o tempo de internação e o tempo de drenagem pleural nos dois grupos (Tabela 2). Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em relação a esses três parâmetros.

Em relação à avaliação da dor através da escala visual analógica, o grupo TC apresentou escores de dor maiores que o grupo PF, quando considerado o maior valor médio ($p = 0,04$). A avaliação da dor no 1º, 3º e 5º dias pós-operatórios mostrou valores menores no grupo PF, mas somente houve diferença significativa no 5º dia pós-operatório ($p = 0,04$; Tabela 3).

Em relação à avaliação da dor através da medida do consumo de analgésicos por demanda dos pacientes (cloridrato de tramadol ou dipirona sódica), apesar de o consumo desses ter sido menor nos pacientes do grupo PF, não houve diferenças significativas entre os dois grupos. A média de consumo de cloridrato de tramadol foi de 1.025 ± 464 mg e 834 ± 568 mg nos grupos TC e PF, respectivamente ($p = 0,22$), enquanto a de dipirona sódica foi de $16,67 \pm 12,06$ g e $15,71 \pm 11,73$ g ($p = 0,98$).

Em relação à ocorrência de complicações pós-operatórias, não houve diferenças significativas entre os grupos TC e PF (28,18% vs. 30,77%; $p =$

Tabela 2 - Tempo de cirurgia, tempo de internação e tempo de drenagem nos grupos estudados.^a

Variáveis	Grupos		p*
	TC	PF	
Tempo de cirurgia, min	$206,00 \pm 112,96$	$190,32 \pm 86,08$	0,53
Tempo de internação, dias	$6,0 \pm 5,3$	$6,3 \pm 3,9$	0,85
Tempo de drenagem, dias	$4,6 \pm 2,7$	$4,3 \pm 2,6$	0,21

TC: toracotomia convencional; e PF: preservação do feixe.
^aValores expressos em média \pm dp. *Teste t de Student.

Tabela 3 – Resultados da avaliação da intensidade da dor obtidos pelos escores da escala visual analógica nos grupos estudados.^a

Resultados	Grupos		P*
	TC	PF	
Maior valor	6,14 ± 3,38	4,12 ± 2,63	0,04
1º dia pós-operatório	5,29 ± 3,94	3,58 ± 2,30	0,13
3º dia pós-operatório	2,86 ± 2,47	2,65 ± 1,83	0,51
5º dia pós-operatório	3,29 ± 2,36	1,50 ± 1,82	0,04

TC: toracotomia convencional; e PF: preservação do feixe.

^aValores expressos em média ± dp. *Teste t de Student.

0,58), não sendo observada nenhuma complicação que possa ser atribuída à intervenção (dissecção do feixe neurovascular e sutura subperiosteal).

Discussão

A ocorrência de dor pós-toracotomia é um assunto de relevante importância para o cirurgião torácico e, curiosamente, ainda é pouco estudada na literatura médica. Talvez a falta de dados objetivos para quantificá-la explique o pequeno número de estudos relacionados a essa ocorrência tão frequente. O objetivo do presente estudo foi o de tentar responder a uma pergunta simples: o que o cirurgião pode fazer para minimizar a dor de um paciente submetido a uma toracotomia?

A anestesia peridural torácica ainda é considerada o padrão ouro em analgesia pós-operatória em cirurgia torácica; porém, alguns inconvenientes podem ser atribuídos a ela, como a ocorrência de náuseas, vômitos, tontura e torpor (atribuídos a hipotensão), assim como fraqueza muscular e retenção urinária, alcançando índices que variam de 15-20% de ocorrência.⁽¹⁴⁾

A realização da anestesia peridural torácica possui algumas contraindicações principalmente relacionadas a distúrbios de coagulação e é dependente da experiência e destreza do anestesiológico. Em nosso estudo, 38 pacientes foram excluídos pela impossibilidade da realização da anestesia peridural, seja por contraindicação médica, seja por dificuldade técnica. Não temos dúvidas dos benefícios da anestesia peridural torácica e, rotineiramente, utilizamos esse tipo de anestesia em nosso serviço. Entretanto, somos privados de sua utilização com certa frequência.

Na impossibilidade de realização da anestesia peridural torácica, uma alternativa é a realização

da anestesia do nervo intercostal sob visão direta, abrangendo um espaço intercostal acima e um abaixo da incisão, que pode trazer benefícios nas primeiras 24 h de pós-operatório.

Em relação à técnica operatória, nas cirurgias torácicas ditas abertas, isto é, quando não se usa o aparato da videotoracoscopia, uma variante da técnica da toracotomia posterolateral é a técnica de preservação muscular. Essa abordagem, na qual os músculos grande dorsal e serrátil anterior têm suas fibras afastadas e não seccionadas, permite a realização da grande maioria das ressecções pulmonares, mas seu impacto em termos de minimização da dor ainda é controverso; alguns autores apontam sua ineficácia na diminuição da dor pós-operatória,⁽¹⁵⁾ enquanto outros relatam um impacto significativo na sua redução.⁽¹⁴⁾ Em nosso estudo, a técnica poupadora da musculatura foi aplicada nos dois grupos, não sendo, portanto, um fator de comparação.

O propósito de nosso estudo foi avaliar em que proporção as técnicas que preservam o feixe neurovascular antes de esse ser comprimido pelo afastador de Finochietto, assim como a modificação no tipo de fechamento do espaço intercostal, podem influenciar na dor pós-operatória.

Em relação à técnica de fechamento, Cerfolio et al.⁽⁹⁾ demonstraram as vantagens da técnica intracostal em relação ao fechamento convencional (pericostal).

Quando analisamos a compressão do nervo intercostal pelo afastador, não existem muitos estudos que avaliem isoladamente essa questão, e possíveis variáveis podem contribuir para a intensidade da dor, como o tamanho da abertura do afastador, o tamanho da pá do afastador e a consequente maior ou menor superfície de contato com o nervo intercostal, entre outras.

Em 2005, Cerfolio et al.⁽¹⁰⁾ propuseram a dissecção do retalho intercostal contendo o feixe neurovascular antes da colocação do afastador. Seu estudo incluiu 114 pacientes randomizados para toracotomia convencional ou para dissecção de retalho muscular e, quando a dor pós-operatória foi analisada, os resultados mostraram um amplo benefício da técnica de proteção do nervo intercostal.

Quando nos propomos a avaliar a dor pós-operatória, é fato que o dreno de tórax exerce influência, pois é observação frequente o relato de diminuição da dor após a retirada do dreno. Em nosso estudo, não observamos uma

significância estatística entre os dois grupos em relação ao tempo de permanência do dreno de tórax, fato que poderia comprometer nossos resultados.

Wu et al.,⁽¹²⁾ em um estudo prospectivo com 144 pacientes randomizados, compararam a técnica do retalho de músculo intercostal associada à técnica de fechamento intracostal com a técnica de fechamento intracostal isoladamente. A intensidade da dor foi medida do 1º ao 7º dia pós-operatório e de 2 a 12 semanas do pós-operatório através de uma escala visual analógica. A dissecação do retalho não foi eficiente em reduzir a dor pós-operatória quando comparada ao grupo do fechamento intracostal isoladamente.

Em um estudo prospectivo e randomizado⁽¹¹⁾ semelhante ao nosso com 120 pacientes, 60 foram submetidos a dissecação de retalho intercostal e fechamento intracostal, e 60 foram operados pela técnica convencional. Os resultados obtidos demonstraram uma redução da dor, avaliada por escala visual analógica e consumo de analgésicos, na 1ª semana e no 1º mês pós-operatórios nos pacientes submetidos a medidas de proteção do nervo intercostal.

Quando avaliamos o tempo de internação hospitalar, obtivemos resultados semelhantes nos dois grupos, mostrando que a intervenção, apesar de reduzir a dor, não diminui o tempo de internação. Esse dado não foi considerado em estudos semelhantes ao nosso,⁽¹⁰⁻¹²⁾ pois acreditamos que a queixa de dor, por ser muito frequente no pós-operatório, não se constitui em um fator relevante na alta hospitalar.

Os índices de complicações também foram semelhantes nos dois grupos, e a intervenção não se mostrou eficaz na prevenção das complicações mais comuns no pós-operatório da toracotomia. Consideramos que, entre as complicações que possivelmente poderiam ser influenciadas pela a diminuição da dor, a atelectasia e a pneumonia seriam as mais importantes. No nosso estudo, observamos 3 e 2 pacientes com atelectasia nos grupos TC e PF, respectivamente; talvez em um estudo com um número maior de pacientes, esses achados possam atingir significância estatística. Não observamos nenhuma complicação que possa ser atribuída à intervenção realizada.

Concluimos que a dissecação do retalho de músculo intercostal antes da colocação do afastador, associado à técnica de fechamento da toracotomia por sutura subperiosteal, não

agrega morbidade, bem como não aumenta o tempo operatório, e possibilita a redução da dor no período intra-hospitalar.

Referências

1. Hasenbos M, van Egmond J, Gielen M, Crul JF. Post-operative analgesia by epidural versus intramuscular nicomorphine after thoracotomy. Part II. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1985;29(6):577-82. PMID:3933262. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.1985.tb02257.x>
2. Sabanathan S, Richardson J, Shah R. 1998: Continuous intercostal nerve block for pain relief after thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(5):1261-3. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00058-S](http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(95)00058-S)
3. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain.* 1996;12(1):50-5. PMID:8722735. <http://dx.doi.org/10.1097/00002508-199603000-00009>
4. Maguire MF, Latter JA, Mahajan R, Beggs FD, Duffy JP. A study exploring the role of intercostal nerve damage in chronic pain after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(6):873-9. PMID:16675262. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.03.031>
5. Gotoda Y, Kambara N, Sakai T, Kishi Y, Kodama K, Koyama T. The morbidity, time course and predictive factors for persistent post-thoracotomy pain. *Eur J Pain.* 2001;5(1):89-96. PMID:11394926. <http://dx.doi.org/10.1053/eujp.2001.0225>
6. Rogers ML, Hendersson L, Mahajan RP, Duffy JP. Preliminary findings in the neurophysiological assessment of intercostal nerve injury during thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(2):298-301. [http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940\(01\)01104-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940(01)01104-6)
7. Reuben SS, Yalavarthy L. Preventing the development of chronic pain after thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22(6):890-903. PMID:18834790. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2008.02.016>
8. Flores RM, Park BJ, Dycoco J, Aronova A, Hirth Y, Rizk NP, et al. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(1):11-8. PMID:19577048. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.03.030>
9. Cerfolio RJ, Price TN, Bryant AS, Sale Bass C, Bartolucci AA. Intracostal sutures decrease the pain of thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(2):407-11; discussion 411-2. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00447-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00447-8)
10. Cerfolio RJ, Bryant AS, Patel B, Bartolucci AA. Intercostal muscle flap reduces the pain of thoracotomy: A prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(4):987-93. PMID:16214509. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.05.052>
11. Allama AM. Intercostal muscle flap for decreasing pain after thoracotomy: a prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(1):195-9. PMID:20103234. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.07.094>
12. Wu N, Yan S, Wang X, Lv C, Wang J, Zheng Q, et al. A prospective, single-blind randomised study on the effect of intercostal nerve protection on early post-thoracotomy pain relief. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(4):840-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.11.004> PMID:19954996
13. Akçali Y, Demir H, Tezcan B. The effect of standard posterolateral versus muscle-sparing thoracotomy on multiple parameters. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(4):1050-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00565-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00565-4)

14. Kim SH, Yoon KB, Yoon DM, Kim CM, Shin YS. Patient-controlled Epidural Analgesia with Ropivacaine and Fentanyl: Experience with 2,276 Surgical Patients. *Korean J Pain*. 2013;26(1):39-45. PMID:PMC3546209. <http://dx.doi.org/10.3344/kjp.2013.26.1.39> PMID:23342206
15. Leandreneau RJ, Pigula F, Luketich JD, Keenan RJ, Bartley S, Fetterman LS, et al. Acute and chronic morbidity differences between muscle-sparing and standard lateral thoracotomies. *J Thoracic Cardiovasc Surg*. 1996;112(5):1346-51; discussion 1350-1. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223\(96\)70150-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(96)70150-2)

Sobre os autores

Marco Aurélio Marchetti-Filho

Médico. Disciplina de Cirurgia Torácica, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, São Paulo (SP) Brasil.

Luiz Eduardo Villaça Leão

Professor Titular. Disciplina de Cirurgia Torácica, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, São Paulo (SP) Brasil.

Altair da Silva Costa-Junior

Médico. Disciplina de Cirurgia Torácica, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, São Paulo (SP) Brasil.

Utilidade do instrumento *Asthma Control Questionnaire 7* na avaliação do controle da asma*

Utility of Asthma Control Questionnaire 7
in the assessment of asthma control

Mariana Nadal Cardoso, Herberto José Chong-Neto, Lêda Maria Rabelo,
Carlos Antônio Riedi, Nelson Augusto Rosário

Resumo

Nosso objetivo foi avaliar a reprodutibilidade do *Asthma Control Questionnaire 7* (ACQ-7) em asmáticos e comparar os resultados com os critérios de controle da *Global Initiative for Asthma* (GINA). Foram avaliados 52 pacientes em duas visitas com intervalo de 15 dias entre si. Os pacientes responderam o ACQ-7, realizaram espirometria e foram avaliados clinicamente para verificar o controle da asma de acordo com a GINA nas duas visitas. Em relação ao ACQ-7, o ponto de corte para asma não controlada foi definido em 1,5. Os resultados de ACQ-7 demonstraram boa reprodutibilidade, com coeficiente de correlação de 0,73. O ACQ-7 identificou um maior número de pacientes com asma não controlada em relação aos critérios da GINA; segundo os critérios GINA, 47 pacientes (90,4%) tinham asma parcialmente controlada.

Descritores: Asma/prevenção e controle; Asma/classificação; Questionários

Abstract

Our objective was to evaluate the reproducibility of Asthma Control Questionnaire 7 (ACQ-7) in asthma patients, comparing our results against those obtained with the Global Initiative for Asthma (GINA) criteria. We evaluated 52 patients. Patients completed the ACQ-7, underwent spirometry, and were clinically assessed to determine the level of asthma control according to the GINA criteria, in two visits, 15 days apart. The ACQ-7 cutoff for uncontrolled asthma was a score of 1.5. The ACQ-7 showed good reproducibility, with a correlation coefficient of 0.73. The ACQ-7 identified a greater number of patients with uncontrolled asthma than did the GINA criteria; according to the GINA criteria, 47 patients (90.4%) presented with partially controlled asthma.

Keywords: Asthma/prevention and control; Asthma/classification; Questionnaires.

Os objetivos do tratamento da asma são manter o controle dos sintomas, prevenir exacerbações, manter a melhor função pulmonar possível, permitir atividades normais e evitar obstrução irreversível das vias aéreas e morte pela doença.⁽¹⁾ Existem diversas ferramentas disponíveis para monitorar o controle da doença. A espirometria é uma técnica não invasiva para a avaliação da função pulmonar, utilizada em crianças maiores de 5 anos; porém, tem como limitação a necessidade de um profissional treinado para a realização do exame, além de exigir entendimento e cooperação do indivíduo. Outras ferramentas não invasivas para o monitoramento da asma são a medida de pico de fluxo expiratório, a do óxido nítrico

exalado e a pesquisa de células inflamatórias no escarro.⁽²⁾ Para avaliar o controle da asma também é possível utilizar questionários de controle e de qualidade de vida.⁽¹⁾

Na prática clínica, a avaliação do controle da asma pode resultar erroneamente em tratamento inadequado, o que justifica esforços para oferecer aos médicos e pacientes instrumentos simples, rápidos e de baixo custo para avaliar com precisão o controle dos sintomas. Uma ferramenta ideal para esse propósito deve ter boa reprodutibilidade e responsividade, deve fornecer valores de corte para identificar asma sem controle, ser prática e não oferecer riscos à saúde.⁽³⁾ Considerando essas características, os

*Trabalho realizado no Serviço de Alergia e Imunologia, Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

Endereço para correspondência: Herberto José Chong Neto. Rua Padre Camargo, 453, Alto da Glória, CEP 80060-240, Curitiba, PR, Brasil.

Tel/Fax: 55 41 3208-6500. E-mail: h.chong@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 17/1/2014. Aprovado, após revisão, em 17/3/2014.

questionários para o monitoramento da asma são ferramentas importantes para avaliação do controle da doença.

Existem 17 questionários já validados e todos incluem perguntas sobre sintomas noturnos e interferência com o sono; a maioria avalia a frequência dos sintomas, o uso de β_2 -agonistas de curta ação e a interferência dos sintomas com a atividade diária e os exercícios físicos.⁽³⁾

Um instrumento útil é o *Asthma Control Questionnaire* (ACQ), que pode ser aplicado para asmáticos com idade ≥ 12 anos, validado para uso em espanhol e, recentemente, para a língua portuguesa.⁽⁴⁾ No entanto, em nossa população, ainda não foram avaliadas a reprodutibilidade e a responsividade da sua versão 7 (ACQ-7), que inclui, além de seis perguntas, a prova de função pulmonar.

Os objetivos do presente estudo foram avaliar a reprodutibilidade do ACQ-7 e verificar a capacidade do ACQ-7 em identificar asma controlada e asma não controlada em comparação com os critérios definidos pela *Global Initiative for Asthma* (GINA).

Foram incluídos pacientes com idade ≥ 12 anos, em acompanhamento nos serviços especializados do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em Curitiba (PR), com diagnóstico de asma e de gravidade baseado nos critérios da GINA,⁽⁵⁾ em uso de beclometasona inalatória 800 $\mu\text{g}/\text{dia}$ ou equivalente, associada ou não a β_2 -agonistas de longa ação nos últimos seis meses. Foram excluídos aqueles que necessitaram corticosteroides sistêmicos nos últimos três meses, história de tabagismo nos últimos três meses, gravidez atual e presença de comorbidades graves.

Os pacientes foram avaliados em duas visitas: a visita inicial e outra após 15 dias. Nas duas visitas, os pacientes responderam ao ACQ-7 e foram avaliados por um especialista com o objetivo de identificar o controle da asma baseado nos critérios da GINA.⁽⁵⁾

O ACQ-7 foi aplicado na sua versão em português, já validado para uso nessa língua. Foi definido como valor de corte para asma controlada um escore final $\leq 0,75$ e, para asma não controlada, valores $\geq 1,5$.⁽⁶⁾

A espirometria foi realizada com espirômetro portátil Microlab (Micro Medical Ltd., Rochester, Reino Unido); foram utilizados o software Spida 5 (Micro Medical Ltd.) e valores de referência estabelecidos.⁽⁷⁾ O exame foi realizado em ambas as visitas pelo mesmo profissional treinado e

capacitado para obter os resultados de espirometria. Valores de $\text{VEF}_1 \geq 80\%$ foram considerados normais.⁽⁸⁾ Na consulta com um especialista, foi definido o controle de asma baseado nos critérios da GINA, excluindo-se o VEF_1 , pois, durante a consulta, o profissional não teve acesso aos resultados da espirometria nem ao escore final de ACQ-7.

As variáveis categóricas foram apresentadas em distribuição de frequências, e as variáveis contínuas foram apresentadas em média da porcentagem do valor absoluto. A análise estatística foi realizada com o software GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA). Foram aplicados os testes de correlação de Pearson para a correlação interclasse do ACQ-7, o teste de Wilcoxon para verificar diferenças no VEF_1 entre as visitas e o teste do qui-quadrado para a comparação das variáveis entre si. Foi utilizada uma amostra de conveniência.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Os pacientes assinaram termo de assentimento e/ou termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram incluídos 52 pacientes, com mediana de idade de 16,5 anos, com variação de 12 a 84 anos, sendo 65% do gênero feminino. A média de estatura foi de $160,3 \pm 7,5$ cm e a média de índice de massa corpórea foi de $25,5 \pm 6,3$ kg/m^2 . Quanto à gravidade da asma antes do início do tratamento, metade dos pacientes foi classificada como com asma leve persistente e o restante como asma moderada persistente.

Para avaliar a reprodutibilidade do ACQ-7, foi aplicado o teste de correlação interclasse para os valores de ACQ-7 da visita inicial e da visita após 15 dias (Figura 1).

Foi encontrado um índice de correlação de 0,73, demonstrando que os valores de ACQ-7 nas duas visitas tiveram boa correlação entre si. Foi avaliada de forma isolada a variável VEF_1 para verificar diferenças de gravidade da asma nas duas visitas, e não houve diferença estatística ($p = 0,15$).

Comparando os valores de ACQ-7 com a identificação de controle da asma pelos critérios da GINA, não foi possível encontrar uma correlação entre os dois métodos (Tabela 1).

Enquanto 23 pacientes tiveram escore final de ACQ-7 $\geq 1,5$, definindo ausência de controle, apenas 2 foram identificados como portadores de

asma não controlada pelos critérios da GINA. Dos 47 pacientes com asma parcialmente controlada de acordo com os critérios da GINA, 22 foram definidos pelo ACQ-7 como portadores de asma não controlada, com escore final $\geq 1,5$.

Quando comparados os valores de VEF_1 com o controle da asma definido pela GINA, não foi observada uma correlação dos valores de VEF_1 com o controle de asma. Entre os 52 pacientes incluídos no estudo, a grande maioria (90,3%) foi definida como com asma parcialmente controlada de acordo com os critérios da GINA, e desses, 21 (45%) apresentaram $VEF_1 > 80\%$ e 26 (55%), $VEF_1 < 80\%$.

Entre os 17 questionários de controle e qualidade de vida disponíveis e validados para o monitoramento dos sintomas em pacientes asmáticos, apenas 2 questionários incluem parâmetros de função pulmonar: ACQ-7 e *Asthma Control Scoring System*.⁽³⁾ A comprovação da reprodutibilidade do ACQ-7 em seu uso na língua portuguesa fornece uma ferramenta que inclui sintomas subjetivos e um parâmetro de função pulmonar, possível de ser utilizada na prática do médico e em pesquisa clínica com validação comprovada.⁽⁴⁾

Quando foram avaliados os valores de ACQ-7 nas duas visitas, observou-se que não houve

alterações significativas. Como nas duas visitas os valores de VEF_1 foram semelhantes, era esperado que os valores de ACQ-7 também não sofressem alterações, demonstrando que, em situações clínicas semelhantes, o ACQ-7 teve boa reprodutibilidade.

No presente estudo, o ACQ-7 e os critérios da GINA não identificaram de forma semelhante o grau de controle da asma. Foi possível observar que o ACQ-7 teve maior capacidade de identificar os pacientes com asma não controlada. Esses dados mostram que a utilização de uma ferramenta que inclua em sua avaliação sintomas clínicos e prova de função pulmonar, colocando-os em escala de pontos de uma forma objetiva, pode nos fornecer informações que facilitem o manejo clínico do doente, já que a progressão no tratamento será baseada principalmente no controle ou não da asma.

Em um estudo semelhante, foram comparados os critérios da GINA e o *Asthma Control Test* (ACT), questionário com 5 itens, mas que não inclui prova de função pulmonar. Concluiu-se que valores de $ACT \leq 19$ foram úteis para identificar pacientes com asma não controlada e parcialmente controlada de acordo com os critérios da GINA.⁽⁹⁾ Apesar de o ACT não incluir prova de função pulmonar, quando comparado com o ACQ, seu valor de corte para a identificação de asma não controlada tem boa correlação.⁽¹⁰⁾ Portanto, seria esperado também que houvesse uma boa correlação entre os critérios da GINA e ACQ, o que não foi encontrado no presente estudo.

Foi observado que parte dos pacientes definidos como portadores de asma parcialmente controlada pelos critérios da GINA apresentavam valores normais de VEF_1 , enquanto outra parte apresentava VEF_1 reduzido, o que sugere que a definição de asma parcialmente controlada não reflete de maneira adequada a função pulmonar. Quando definido um paciente com asma parcialmente controlada utilizando os critérios da GINA, deve-se questionar o seu significado, já que esse pode ter prova de função pulmonar normal ou não. O valor de VEF_1 deveria ser definido nesse

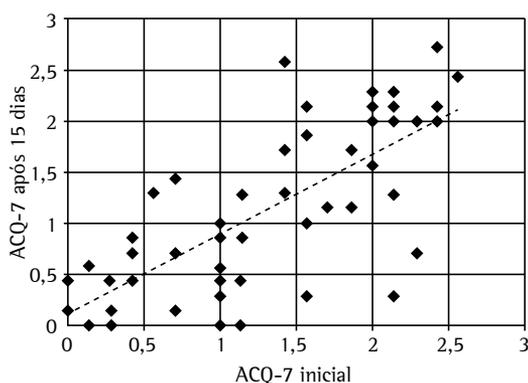


Figura 1 - Correlação dos resultados do *Asthma Control Questionnaire 7* (ACQ-7) na visita inicial e na visita 15 dias depois nos 52 pacientes estudados. ($r = 0,73$; IC95%: 0,58-0,83; $p < 0,0001$)

Tabela 1 - Identificação dos pacientes com asma controlada utilizando critérios da *Global Initiative for Asthma* e o *Asthma Control Questionnaire 7*.

ACQ-7 ^a	Critérios da GINA na definição de asma		
	Controlada	Parcialmente controlada	Não controlada
< 1,5	3	25	1
$\geq 1,5$	0	22	1

ACQ-7: *Asthma Control Questionnaire 7*; e GINA: *Global Initiative for Asthma*. ^aPonto de corte para a classificação de asma não controlada = 1,5. * $p = 0,06$, teste do qui-quadrado.

grupo de pacientes para auxiliar na decisão do tratamento, uma vez que oferece informações complementares e possui baixa associação com sintomas.⁽¹¹⁾

O presente estudo tem algumas limitações. Primeiro, os valores de corte do ACQ-7 diferenciam asma controlada de asma não controlada, ou seja, não avaliam asma parcialmente controlada. Segundo, não há definições estabelecidas para o controle da asma, nem pelos critérios da GINA, nem pelo *National Asthma Education and Prevention Program*.⁽¹²⁾

Em conclusão, o ACQ-7 teve boa reprodutibilidade no presente estudo. Além disso, a avaliação do controle da asma nos pacientes acima de 12 anos de nossa amostra não foi semelhante entre os métodos avaliados (ACQ-7 e GINA), e o ACQ-7 identificou um maior número de pacientes com asma não controlada do que em relação aos critérios da GINA.

Referências

1. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. J Bras Pneumol. 2012;38(Suppl 1):S1-S46.
2. Kazani S, Israel E. Update in Asthma 2011. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(1):35-40. PMID:PMC3400997. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201204-0634UP> PMID:22753688
3. Cloutier MM, Schatz M, Castro M, Clark N, Kelly HW, Mangione-Smith R, et al. Asthma outcomes: composite scores of asthma control. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(3 Suppl):S24-33. PMID:22386507. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.980>
4. Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. J Bras Pneumol. 2008;34(10):756-63. PMID:19009207. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001000002>
5. Global Initiative for Asthma - GINA. [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2013 Nov 11]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: www.ginaasthma.org
6. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED; GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respir Med. 2006;100(4):616-21. PMID:16226443. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.012>
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. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para teste de função pulmonar - espirometria. J Bras Pneumol. 2002;28(3):S2-S82.
9. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JR, Hillyer EV, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. Prim Care Respir J. 2009;18(1):41-9. PMID:19240948. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2009.00010>
10. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(3):549-56. PMID:16522452. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.01.011>
11. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(1):59-99. PMID:19535666. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200801-060ST>
12. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2013; 131(3): 695-703. PMID:23058645. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.023>

Sobre os autores

Mariana Nadal Cardoso

Médica Especialista em Alergia e Imunologia. Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

Herberto José Chong-Neto

Professor Adjunto de Pediatria. Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

Lêda Maria Rabelo

Professora Assistente de Clínica Médica. Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

Carlos Antônio Riedi

Professor Adjunto de Pediatria, Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

Nelson Augusto Rosário

Professor Titular de Pediatria. Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

Musculoskeletal involvement in sarcoidosis^{*,**}

Acometimento músculo-esquelético na sarcoidose

Akasbi Nessrine, Abourazzak Fatima Zahra, Harzy Taoufik

Abstract

Sarcoidosis is a multisystem inflammatory disorder of unknown cause. It most commonly affects the pulmonary system but can also affect the musculoskeletal system, albeit less frequently. In patients with sarcoidosis, rheumatic involvement is polymorphic. It can be the presenting symptom of the disease or can appear during its progression. Articular involvement is dominated by nonspecific arthralgia, polyarthritis, and Löfgren's syndrome, which is defined as the presence of lung adenopathy, arthralgia (or arthritis), and erythema nodosum. Skeletal manifestations, especially dactylitis, appear mainly as complications of chronic, multiorgan sarcoidosis. Muscle involvement in sarcoidosis is rare and usually asymptomatic. The diagnosis of rheumatic sarcoidosis is based on X-ray findings and magnetic resonance imaging findings, although the definitive diagnosis is made by anatomopathological study of biopsy samples. Musculoskeletal involvement in sarcoidosis is generally relieved with nonsteroidal anti-inflammatory drugs or corticosteroids. In corticosteroid-resistant or -dependent forms of the disease, immunosuppressive therapy, such as treatment with methotrexate or anti-TNF- α , is employed. The aim of this review was to present an overview of the various types of osteoarticular and muscle involvement in sarcoidosis, focusing on their diagnosis and management.

Keywords: Sarcoidosis; Joints; Muscles; Bone and Bones.

Resumo

A sarcoidose é um distúrbio inflamatório multissistêmico de causa desconhecida, frequentemente afetando o sistema pulmonar e também o sistema músculo-esquelético, mas de forma menos frequente. Em pacientes com sarcoidose, o acometimento reumático é polimórfico, podendo ser o sintoma de apresentação da doença ou aparecer durante sua progressão. O acometimento articular é dominado por artralgia inespecífica, poliartrite e síndrome de Löfgren, que é definida como a presença de adenopatia pulmonar, artralgia (ou artrite) e eritema nodoso. Manifestações esqueléticas, especialmente dactilite, aparecem principalmente como complicações de sarcoidose crônica e em vários órgãos. O acometimento muscular na sarcoidose é raro e geralmente assintomático. O diagnóstico de sarcoidose reumática baseia-se em achados radiográficos e de ressonância magnética, embora o diagnóstico definitivo seja feito pelo estudo anatomopatológico de amostras de biópsia. O acometimento músculo-esquelético na sarcoidose é geralmente aliviado com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais ou corticosteroides. Em formas da doença resistentes ao corticosteroide ou corticosteroide dependentes, a terapia de imunossupressão, como o tratamento com metotrexato ou anti-TNF- α , é utilizada. O objetivo desta revisão foi apresentar uma visão geral dos vários tipos de acometimento osteoarticular e muscular na sarcoidose, com foco no diagnóstico e manejo.

Descritores: Sarcoidose; Articulações; Músculos; Osso e Ossos.

Introduction

Sarcoidosis is a granulomatous disease of unknown etiology that involves multiple systems. It most commonly affects the lungs, lymph nodes, skin, and eyes but can also affect other organs and systems, including the musculoskeletal system.⁽¹⁾ Rheumatic manifestations of sarcoidosis, although rare, include inflammatory arthritis, periarticular soft tissue swelling, tenosynovitis, dactylitis,

bone involvement, sarcoid myopathy, and bone loss. The primary types of articular involvement are Löfgren's syndrome and acute polyarthritis, whereas bone involvement is dominated by sarcoid dactylitis and osteolysis. Muscle involvement often goes unrecognized and can appear as chronic myopathy, acute myositis, or pseudotumor. Sarcoidosis can also manifest as calcium balance

*Study carried out in the Rheumatology Department of Hassan II University Hospital, Fez, Morocco.

Correspondence to: Akasbi Nessrine. CHU Hassan II University Hospital, Fez, 30070, Morocco.

Tel. 212 670 615936. E-mail: nessrine_rhumato@hotmail.fr

Financial support: None.

Submitted: 21 September 2013. Accepted, after review: 21 February 2014.

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

disturbances, principally hypercalcemia, which is often asymptomatic but can occasionally be the presenting clinical symptom of the sarcoidosis.⁽²⁾

The diagnosis of sarcoidosis is based on clinical and radiological findings, together with evidence of noncaseating granulomas in biopsy specimens, after other granulomatous disorders, such as tuberculosis, have been excluded.⁽²⁾ Treatment of rheumatic involvement often requires the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids, or methotrexate. Biological therapies such as the use of anti-TNF- α agents and anti-CD20 monoclonal antibodies have been shown to be effective in some cases of severe or refractory sarcoidosis.⁽³⁾ The aim of this review was to present an overview of the various types of musculoskeletal involvement in sarcoidosis, focusing on their diagnosis and management.

Physiopathology

The exact cause of sarcoidosis remains unknown. The Th1-type of inflammation is present in the sarcoid granuloma which expresses and produces a variety of inflammatory cytokines, such as IL-2, IL-12, IL-6, and IFN- γ , as well as TNF- α , which is the central mediator of this inflammatory process.⁽⁴⁾ Because of clinical and histological similarities with mycobacterial and fungal diseases, infectious causes have been investigated. However, such studies are controversial.⁽⁵⁾ Recent evidence suggests that a genetic component is implicated in susceptibility to sarcoidosis. There is a strong link between sarcoidosis and variants in the class I and II HLA locus. A recent study identified annexin A11 as a novel non-HLA susceptibility locus for sarcoidosis.⁽⁶⁾ Many other loci encoding TNF- α and co-stimulatory molecules on antigen-presenting cells such as CD80 and CD86, as well as the chemokine receptors CCR2 and CCR5, have been found to increase susceptibility to sarcoidosis.⁽⁷⁾

Articular involvement

The reported prevalence of arthritis in sarcoidosis ranges from 10% to 38%.⁽⁸⁾ Nonspecific arthralgia affects the majority of sarcoidosis patients, especially females. With the exception of Löfgren's syndrome, joint manifestations are rarely seen at symptom onset in sarcoidosis. Two types of arthritis, differing in their clinical course and prognosis, have been identified. The first is acute polyarthritis, which is

typically accompanied by erythema nodosum and occasionally by acute uveitis. Acute polyarthritis resolves without permanent sequelae. The second type is chronic sarcoid arthritis, which, although less common, can progress to joint deformity. Other forms of articular manifestations, such as periarticular soft tissue swelling and tenosynovitis, can also be seen.⁽⁹⁾

Acute arthropathy

Acute polyarthritis occurs in 40% of patients with sarcoidosis, particularly in the earlier stages of the disease, and can be the presenting feature. It is self-limiting, is usually symmetric, and resolves without permanent sequelae.⁽¹⁰⁾ The most common form of acute arthropathy in sarcoidosis is Löfgren's syndrome, which occurs in acute onset sarcoidosis and typically manifests as bilateral hilar lymphadenopathy, arthritis, and erythema nodosum. Löfgren's syndrome is associated with a good prognosis and spontaneous remission.^(11,12) In patients with sarcoidosis, acute polyarthritis most commonly involves the ankles (in > 90% of cases), often bilaterally, followed by other large joints of the lower limbs, only occasionally involving the small joints of hands and feet. This type of polyarthritis is only mildly painful, migratory and transient. Oligoarthritis or monoarthritis are relatively rare forms of acute sarcoid arthropathy.

Chronic arthropathy

Chronic arthropathy is rare in sarcoidosis, occurring in only 0.2% of cases. It most often affects black males and is usually accompanied by other systemic disorders, mainly those of the lungs and eyes.⁽⁴⁾ Various forms of chronic arthritis can occur in patients with sarcoidosis: nondeforming arthritis with granulomatous synovitis; Jaccoud's arthropathy; and joint swelling adjacent to a sarcoid bone lesion. Among such patients, the arthritis is rheumatoid factor-positive in 10-47% of cases. That nonspecific reactivity is due to increased circulating polyclonal IgG. Therefore, sarcoidosis-related arthritis can mimic rheumatoid arthritis, especially when accompanied by joint deformities. The differential diagnosis is usually made on the basis of clinical criteria, including negative serology for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies, as well as the absence of the specific erosive

joint deformity seen in rheumatoid arthritis.⁽¹³⁾ A finding of granuloma on synovial biopsy helps in establishing the diagnosis of sarcoidosis. Although all joints can be affected, affected ankles strongly indicate the diagnosis of sarcoidosis. In some cases, X-rays show soft tissue swelling. Magnetic resonance imaging (MRI) can depict lesions that cannot be visualized on X-rays.

Involvement of periarticular structures

Among patients with sarcoidosis, tenosynovitis is common in the tendons of the ankles and wrist, occasionally accompanied by carpal tunnel syndrome in the latter case.⁽¹⁴⁾ Although tenosynovitis, tendinitis, bursitis, and synovitis can be demonstrated on MRI scans, they are nonspecific findings and biopsy is therefore required in order to confirm the diagnosis of sarcoidosis.⁽¹⁵⁾

Sacroiliitis in sarcoidosis

Sacroiliac involvement in sarcoidosis is rare and generally unilateral. Sarcoidosis cannot be established without a biopsy to rule out tuberculosis or other infectious process of that joint.⁽¹⁶⁾ Sacroiliitis can reveal ankylosing spondylitis that can be associated with sarcoidosis, especially in patients testing positive for HLA-B27.

Treatment of sarcoid arthropathy

In 90% of cases, acute polyarthritis resolves spontaneously. In others, it requires treatment with NSAIDs, corticosteroid injections into the joint, or a short course of corticosteroids at 10–15 mg/day. Hydroxychloroquine and colchicine can be used in some cases, especially in those of Löfgren's syndrome.⁽¹⁷⁾ The use of other immunosuppressive agents should be reserved for patients with progressive chronic sarcoid arthropathy that is refractory to treatment with systemic corticosteroids or in whom steroids have generated side effects. According to the Brazilian Thoracic Association Guidelines for Interstitial Lung Diseases,⁽¹⁸⁾ there are alternative treatments, such as methotrexate, azathioprine, leflunomide and hydroxychloroquine. Methotrexate is an efficient and corticosteroid-sparing therapeutic agent for the treatment of musculoskeletal manifestations of sarcoidosis.⁽¹⁹⁾ Many studies have shown the importance of TNF- α in sarcoid granuloma development, which makes TNF- α a

potential target in the treatment of sarcoidosis. Many interesting reports suggest some efficacy of TNF- α antagonists (infliximab, etanercept, and adalimumab) in refractory sarcoidosis with musculoskeletal involvement.^(20–23) Paradoxical cases of proven sarcoidosis have been reported in patients receiving anti-TNF- α agents for other chronic inflammatory rheumatic diseases. This paradoxical effect of anti-TNF- α agents must be known by the clinician.^(24,25) The use of B-cell-depleting agents might also be of benefit in sarcoid arthritis. A recent case report of a patient with sarcoidosis of the lungs and joints showed that rituximab is effective in treating sarcoidosis without major side effects.⁽²⁶⁾ Based on the success of rituximab in this disease, other B-cell therapies, such as ocrelizumab, need to be evaluated in systemic sarcoidosis.⁽²⁷⁾

Osseous sarcoidosis

Bone involvement is reported in 1–15% of sarcoidosis patients. It is more common in black patients and is usually accompanied by infiltrative skin lesions, especially lupus pernio.⁽²⁸⁾

Involvement of small bones

Although bone lesions are frequently asymptomatic, some sarcoidosis patients present with symptomatic dactylitis. Bone, skin and soft tissue are involved, especially in the second and third phalanges, resulting in sausage-like fingers resembling those seen in the spondyloarthropathies.⁽²⁹⁾

The bony lesions are usually cystic, sclerotic lesions rarely being reported. Multiple cystic lesions sometimes result in a “lacy” pattern, which is typical of sarcoid bone disease. The classic lesions in the small bones of the hands and feet are known as Perthes disease and Jüngling's disease. They are well characterized on standard X-rays.

There are three radiological types of sarcoid bone disease: type I, characterized by big cystic lesions (Figure 1), which is quite rare and can be associated with a stress fracture from a pathological fracture; type II, characterized by multiple, small circumscribed cysts, occasionally conflicting, and polycyclic (Figure 2); and type III, characterized by tunneling of the cortex of the phalanx, which leads to remodeling of the cortical and trabecular architecture. All three forms can coexist in the same bone. Acro-osteolysis,

presenting as nodular densities in the terminal phalanges, can also occur.⁽¹⁷⁾

Involvement of long bones

Involvement of the axial skeleton and long bones is uncommon in sarcoidosis. Vertebral sarcoidosis can present as purely lytic lesions, as purely sclerotic lesions (in rare cases) mimicking blastic metastases, or as a mixture of the two. The lower dorsal and upper lumbar vertebrae are mostly involved. Because it can guide the selection of biopsy sites, MRI has gained attention as a modality that facilitates the histopathological confirmation of the diagnosis and can be used in evaluating the efficacy of the treatment of bone lesions. The MRI findings are nonspecific; showing multifocal lesions that are hypointense on T1-weighted images and hyperintense on T2-weighted images.⁽³⁰⁾

Any bone, including the skull, ribs, nasal bone, and long bones, can be affected in sarcoidosis. In the skull, sarcoidosis manifests as asymmetrical, asymptomatic lytic lesions of variable size. Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging can be useful in the assessment of bone involvement in sarcoidosis patients.⁽³¹⁾

Treatment of osseous sarcoidosis

Asymptomatic osseous sarcoidosis generally does not require therapy, although the indications for therapeutic intervention are not well defined. However, treatment is usually indicated when the symptoms include uncontrolled pain, stiffness, or bony destruction. Therapy generally consists of oral corticosteroids at 15-20 mg/day. The dosage is adjusted according to the clinical response.⁽³²⁾ Methotrexate and hydroxychloroquine can also be used. Although there is some evidence that anti-TNF- α agents are efficacious in sarcoid bone lesions, this effect needs to be verified.⁽³³⁾

Muscle sarcoidosis

Muscle sarcoidosis is a rare entity and is usually asymptomatic. It is symptomatic in only 1% of cases. It typically appears as a complication of systemic sarcoidosis.⁽³⁴⁾ The histological pattern of sarcoid myopathy is as a noncaseating granuloma in the perimysial connective tissue. Large granulomas compress and destroy adjacent muscle fibers, resulting in degeneration and focal lymphocyte infiltration, and foci of necrosis or

fibrosis can also be observed.⁽³⁴⁾ Fiber destruction in this disease is caused mainly by fiber infiltration rather than by mechanical compression or ischemia.

In a patient with sarcoidosis, the presence of muscle weakness, muscle pain, or muscle nodules is suggestive of sarcoid myopathy. Fatigue and general weakness are common, which could



Figure 1 - Pattern of bone involvement found on X-rays in a patient with sarcoidosis: multiple, large cysts (type I). From the collection of Professor Yannick Allanore, of the Department of Rheumatology A, Descartes University, Medical School, Cochin Hospital, Paris, France. Used with the permission of Professor Allanore.

explain why patients with sarcoidosis frequently experience exercise intolerance.^(35,36) The cause is not only sarcoid myopathy but also the high circulating levels of inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-6, and IFN- γ .

In sarcoid myopathy, three clinical patterns are generally recognized⁽³⁷⁾: chronic myopathy (seen in 86% of cases), which is the most common form, characterized by an insidious onset of proximal muscle weakness with normal or elevated serum levels of muscle enzymes; acute myositis (seen in 11% of cases); and nodular or tumor-like myositis (seen in only 3% of cases). Nodular myopathy manifests as multiple, tumor-like, palpable nodules in the muscles.^(37,38) The use of MRI and PET/CT facilitates the diagnosis of muscle sarcoidosis.

The mainstay of the treatment of patients with muscle sarcoidosis is 8-12 weeks of systemic glucocorticoid therapy at an initial daily dose

of 0.5-1 mg/kg with progressive tapering. Methotrexate, chloroquine and azathioprine have been used in corticosteroid-resistant and corticosteroid-dependent forms.⁽³⁹⁾ Thalidomide and infliximab have been found to be beneficial in some cases of sarcoid myopathy. The effectiveness of these medications seems related to TNF- α inhibition. Corticosteroid-induced myopathy can also occur as a complication of the treatment of sarcoidosis. Affected patients typically develop proximal muscle weakness that has a gradual onset (over several weeks) and is accompanied by muscle wasting. A common manifestation is difficulty getting up from a chair or climbing stairs. Myalgia and muscle tenderness are not observed.⁽⁴⁰⁾

Combination of sarcoidosis and rheumatic disease

Sarcoidosis can be associated with other chronic inflammatory disease like systemic lupus erythematosus (SLE), Sjögren's syndrome or psoriatic arthritis. In sarcoidosis, suspicion of SLE is raised when the patient develops a butterfly rash or discoid lesions. The treatment of sarcoidosis patients with SLE is challenging and should be individualized.⁽⁴¹⁾ The use of anti-TNF- α agents should be avoided in patients who have active SLE. In rare cases, sarcoidosis and Sjögren's syndrome can both affect the salivary glands. Dryness and diffuse swelling of oral mucosal tissues can be the presenting symptom of sarcoidosis.⁽⁴²⁾

Approximately 6% of all patients with sarcoidosis develop a psoriatic form of arthritis.⁽⁴³⁾ Although anti-TNF- α therapy is helpful in psoriasis, it can also paradoxically induce progressive psoriasis, and patients treated with anti-TNF- α agents should be closely monitored.

Changes in calcium metabolism

In sarcoidosis, hypercalciuria is more common than is hypercalcemia. Either can be caused by nephrocalcinosis, kidney stones, or renal failure. Granulomatous macrophages increase conversion of 25-hydroxyvitamin D to active 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol), leading to increased calcium absorption by the intestine.⁽⁴⁴⁾ The high levels of calcitriol induce osteoclast activation and bone resorption. In addition, corticosteroid-treated patients are at a higher



Figure 2 - X-ray of hands showing cysts and acroosteolysis (type II). From the collection of Professor Yannick Allanoire, of the Department of Rheumatology A, Descartes University, Medical School, Cochin Hospital, Paris, France. Used with the permission of Professor Allanoire.

risk of osteoporosis. Bone loss could be also increased by high levels of parathyroid hormone-related peptide identified in sarcoid tissue.⁽⁴⁵⁾ Corticosteroids have been successfully used to improve disorders of calcium metabolism.⁽⁴⁶⁾ Mycophenolate mofetil and infliximab have been used in select cases.^(47,48)

Bone loss in sarcoidosis

The bone loss in sarcoidosis can be caused by multiple factors, including diffuse skeletal granulomatosis, calcitriol, osteoclast activating factor, and glucocorticoid therapy, particularly in postmenopausal patients. In one study of corticosteroid therapy in patients with sarcoidosis, the authors found that the rate of bone loss in corticosteroid-treated postmenopausal patients with sarcoidosis was greater than that reported for corticosteroid-treated patients with rheumatoid arthritis or asthma.⁽⁴⁹⁾

The prevention and treatment of bone loss in patients with sarcoidosis is difficult. Calcium and vitamin D, both commonly administered to patients at risk for osteoporosis, should be considered with caution in patients with hypercalcemia, hypercalciuria, high levels of parathormone, and kidney stones.⁽⁵⁰⁾ Guidelines published by the American College of Rheumatology recommend that patients receiving corticosteroids should undergo bone mineral density testing.⁽⁵¹⁾ The World Health Organization fracture assessment risk tool can be used in order to calculate patient risk of fracture.

For patients with sarcoidosis at risk of developing osteoporosis because of prolonged use of corticosteroids, bisphosphonates are effective in preventing glucocorticoid-induced bone loss. The American College of Rheumatology recommends using bisphosphonates in low-risk patients receiving corticosteroids at doses of ≥ 7.5 mg/day, as well as in all medium- or high-risk patients receiving corticosteroids. Of the available bisphosphonates, alendronate, risedronate, zoledronic acid, and teriparatide effectively reduce bone loss and can thus diminish fracture risk.⁽⁵¹⁾ Further studies on bisphosphonate use in osteoporosis during sarcoidosis are needed.

Final considerations

Although sarcoidosis can affect any organ, sarcoidosis involving the musculoskeletal system

is rare. The disease can affect the muscles, joints and the bones. Those conditions, which are polymorphic, can be the presenting symptoms of the disease or can appear during the course of its progression. Corticosteroids are the cornerstone of sarcoidosis treatment but only have a postponing effect. Prospective, randomized, controlled trials assessing anti-TNF- α agents are needed in order to evaluate their efficacy in cases of sarcoidosis with rheumatic complications.

References

1. Fayad F, Liote F, Berenbaum F, Orcel P, Bardin T. Muscle involvement in sarcoidosis: a retrospective and followup studies. *J Rheumatol*. 2006;33(1):98-103. PMID:16395757
2. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):736-55. PMID:10430755. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99>
3. Sweiss NJ, Curran J, Baughman RP. Sarcoidosis, role of tumor necrosis factor inhibitors and other biologic agents, past, present, and future concepts. *Clin Dermatol*. 2007;25(3):341-6. PMID:17560312. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.03.012>
4. Tozman EC. Sarcoidosis: clinical manifestations, epidemiology, therapy, and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol*. 1991;3(1):155-9. PMID:2043441. <http://dx.doi.org/10.1097/00002281-199102000-00021>
5. Tazi A. Update on sarcoidosis [Article in French]. *Rev Pneumol Clin*. 2005;61(3):203-10. [http://dx.doi.org/10.1016/S0761-8417\(05\)84813-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0761-8417(05)84813-8)
6. Hofmann S, Franke A, Fischer A, Jacobs G, Nothnagel M, Gaede Kl, et al. Genome-wide association study identifies ANXA11 as a new susceptibility locus for sarcoidosis. *Nat Genet*. 2008;40(9):1103-6. PMID:19165924. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.198>
7. Smith G, Brownell I, Sanchez M, Prystowsky S. Advances in the genetics of sarcoidosis. *Clin Genet*. 2008;73(5):401-412. PMID:18312452. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.00970.x>
8. Eschard JP, Etienne JC. Osteoarticular manifestations of sarcoidosis [Article in French]. *Rev Med Interne*. 1994;15 Suppl 3:305S-307S. PMID:7863135
9. Torralba KD, Quismorio FP Jr. Sarcoid arthritis: a review of clinical features, pathology and therapy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2003;20(2):95-103. PMID:12870718
10. Zisman DA, Shorr AF, Lynch JP 3rd. Sarcoidosis involving the musculoskeletal system. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002;23(6):555-70. PMID:16088651. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-36520>
11. Löfgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. I. Early signs and symptoms. *Acta Med Scand*. 1953;145(6):424-31. PMID:13079656. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0954-6820.1953.tb07039.x>
12. Ma-á J, Gómez-Vaquero C, Montero A, Salazar A, Marcoval J, Valverde J, et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med*. 1999;107(3):240-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00223-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00223-5)

13. Govindarajan V, Agarwal V, Aggarwal A, Misra R. Arthritis in sarcoidosis. *J Assoc Physicians India*. 2001;49:1145-7. PMID:11996432
14. Fodor L, Bota IO, Fodor M, Ciuce C. Sarcoid flexor tenosynovitis as a single early manifestation of the disease. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012;65(8):e217-9. PMID:22472050. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2012.03.024>
15. Moore SL, Teirstein AE. Musculoskeletal sarcoidosis: spectrum of appearances at MR imaging. *Radiographics*. 2003;23(6):1389-99. PMID:14615552. <http://dx.doi.org/10.1148/rg.236025172>
16. Awada H, Abi-Karam G, Fayad F. Musculoskeletal and other extrapulmonary disorders in sarcoidosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(6):971-87. PMID:15123046. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2003.09.005>
17. Thelier N., Allanore Y. Localisations ostéoarticulaires de la sarcoïdose. *EMC - Appareil locomoteur*. 2009;1-11 [Article 14-027-C-10]. [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0521\(09\)48227-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0521(09)48227-5)
18. 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. PMID:22782597. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000300002>
19. Kaye O, Palazzo E, Grossin M, Bourgeois P, Kahn MF, Malaise MG. Low-dose methotrexate: an effective corticosteroid-sparing agent in the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Br J Rheumatol*. 1995;34(7):642-4. PMID:7670783. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/34.7.642>
20. Yee AM, Pochapin MB. Treatment of complicated sarcoidosis with infliximab anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Ann Intern Med*. 2001;135(1):27-31. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-135-1-200107030-00010>
21. Ulbricht KU, Stoll M, Bierwirth J, Witte T, Schmidt RE. Successful tumor necrosis factor alpha blockade treatment in therapy-resistant sarcoidosis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(12):3542-3. PMID:14674007. <http://dx.doi.org/10.1002/art.11357>
22. Khanna D, Liebling MR, Louie JS. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease. *J Rheumatol*. 2003;30(8):1864-7. PMID:12913948
23. Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, Lopez-Perez L, Benticuaga MN. Treatment of therapy-resistant sarcoidosis with adalimumab. *Clin Rheumatol*. 2006;25(4):596-7. PMID:16247590. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-005-0037-9>
24. Toussiroit E, Pertuiset E. TNF- α blocking agents and sarcoidosis: an update [Article in French]. *Rev Med Interne*. 2010;31(12):828-37. PMID:20510487. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2010.02.007>
25. Vigne C, Tebib JG, Pacheco Y, Coury F. Sarcoïdose : un effet secondaire sous-estimé et éventuellement grave du traitement par anti-TNF alpha. *Rev Rhum*. 2013;80(1):90-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2012.06.011>
26. Belkhou A, Younsi R, El Bouchti I, El Hassani S. Rituximab as a treatment alternative in sarcoidosis. *Joint Bone Spine*. 2008;75(4):511-2. PMID:18562234. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2008.01.025>
27. Kausar F, Mustafa K, Sweis G, Sawaqed R, Alawneh K, Salloum R. Ocrelizumab: a step forward in the evolution of B-cell therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2009;9(7):889-95. PMID:19463076. <http://dx.doi.org/10.1517/14712590903018837>
28. Barnard J, Newman LS. Sarcoidosis: immunology, rheumatic involvement, and therapeutics. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(1):84-91. <http://dx.doi.org/10.1097/00002281-200101000-00014>
29. Flipo RM, Cotton A. Sarcoidosis dactylitis [Article in French]. *Rev Med Interne*. 1995;16(9):724-5. [http://dx.doi.org/10.1016/0248-8663\(96\)80778-8](http://dx.doi.org/10.1016/0248-8663(96)80778-8)
30. Rúa-Figueroa I, Gantes MA, Erausquin C, Mhaidli H, Montesdeoca A. Vertebral sarcoidosis: clinical and imaging findings. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31(5):346-52. PMID:11965598. <http://dx.doi.org/10.1053/sarh.2002.31553>
31. Mostard RL, Prompers L, Weijers RE, van Kroonenburgh MJ, Wijnen PA, Geusens PP, et al. F-18 FDG PET/CT for detecting bone and bone marrow involvement in sarcoidosis patients. *Clin Nucl Med*. 2012;37(1):21-5. PMID:22157023. <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0b013e3182335f9b>
32. Smith K, Fort JG. Phalangeal osseous sarcoidosis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(1):176-9. [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199801\)41:1<176::AID-ART22>3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199801)41:1<176::AID-ART22>3.0.CO;2-Y)
33. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest*. 2005;127(3):1064-71. PMID:15764796. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.3.1064>
34. Fayad F, Duet M, Orcel P, Lioté F. Systemic sarcoidosis: the "leopard-man" sign. *Joint Bone Spine*. 2006;73(1):109-12. PMID:16256397. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2005.04.007>
35. Sharma OP. Fatigue and sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1999;13(4):713-4. PMID:10362027. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.13d01.x>
36. Drent M, Wirmsberger RM, de Vries J, van Diejen-Visser MP, Wouters EF, Schols AM. Association of fatigue with an acute phase response in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1999;13(4):718-22. PMID:10362029. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.13d03.x>
37. Tohme-Noun C, Le Breton C, Sobotka A, Boumenir ZE, Milleron B, Carette MF, et al. Imaging findings in three cases of the nodular type of muscular sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(4):995-9. PMID:15385292. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.183.4.1830995>
38. Akasbi N, Tahiri L, Daoudi A, Bendahou M, Harzy T. Frohse's arcade syndrome revealing sarcoidosis myopathy. *Joint Bone Spine*. 2011;78(5):522-3. PMID:21549630. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.03.007>
39. Zisman DA, Biermann JS, Martinez FJ, Devaney KO, Lynch JP 3rd. Sarcoidosis presenting as a tumorlike muscular lesion. Case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(2):112-22. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-199903000-00002>
40. Khaleeli AA, Edwards RH, Gohil K, McPhail G, Rennie MJ, Round J, et al. Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;18(2):155-66. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.1983.tb03198.x>
41. Maples CJ, Counselman FL. Lupus pernio. *J Emerg Med*. 2007;33(2):187-9. PMID:17692772. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2006.11.015>
42. Mansour MJ, Al-Hashimi I, Wright JM. Coexistence of Sjögren's syndrome and sarcoidosis: a report of five cases. *J Oral Pathol Med*. 2007;36(6):337-41. PMID:17559494. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00530.x>
43. Visser H, Vos K, Zanelli E, Verduyn W, Schreuder GM, Speyer I, et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):499-504. PMID:12006321 PMID:PMC1754119. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.6.499>

44. Baughman RP, Janovcik J, Ray Et Al M. Calcium and vitamin D metabolism in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2013;30(2):113-20. PMID:24071882
45. Conron M, Young C, Beynon HL. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(7):707-13. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.7.707>
46. Rajakariar R, Sharples EJ, Raftery MJ, Sheaff M, Yaqoob MM. Sarcoid tubulo-interstitial nephritis: long-term outcome and response to corticosteroid therapy. *Kidney Int.* 2006;70(1):165-9. PMID:16688117. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001512>
47. Moudgil A, Przygodzki RM, Kher KK. Successful steroid-sparing treatment of renal limited sarcoidosis with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(2):281-5. PMID:16362392. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-005-2086-3>
48. Ahmed MM, Mubashir E, Dossabhoy NR. Isolated renal sarcoidosis: a rare presentation of a rare disease treated with infliximab. *Clin Rheumatol.* 2007;26(8):1346-9. PMID:16850114. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-006-0357-4>
49. Montemurro L, Fraioli P, Riboldi A, Delpiano S, Zanni D, Rizzato G. Bone loss in prednisone treated sarcoidosis: a two-year follow-up. *Ann Ital Med Int.* 1990;5(3 Pt 1):164-8 PMID:2288818
50. Sweiss NJ, Lower EE, Korsten P, Niewold TB, Favus MJ, Baughman RP. Bone health issues in sarcoidosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(3):265-72. PMID:21327743 PMID:PMC3311464. <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-011-0170-1>
51. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(11):1515-26. PMID:20662044. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20295>

About the authors

Akasbi Nessorine

Physician. Hassan II University Hospital, Fez, Morocco.

Abourazzak Fatima Zahra

Professor. Hassan II University Hospital, Fez, Morocco.

Harzy Taoufik

Head of the Rheumatology Department. Hassan II University Hospital, Fez, Morocco.

Relato de Caso

O valor da história familiar no diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade em crianças*

The value of family history in the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in children

Joana Cardoso, Isabel Carvalho

Resumo

A pneumonite de hipersensibilidade (PH), ou alveolite alérgica extrínseca, é uma doença imunologicamente mediada, resultante da inalação de substâncias orgânicas que desencadeiam uma reação inflamatória na parede dos alvéolos, bronquíolos e interstício em indivíduos susceptíveis. Apesar de ser uma doença ocupacional de predomínio na idade adulta, estão descritos casos em crianças. O diagnóstico de PH requer grande suspeição, e seu tratamento consiste na ausência de contato com o antígeno e, em alguns casos, pode ser necessária corticoterapia sistêmica, evitando-se a progressão para fibrose pulmonar. Relatamos três casos clínicos de crianças com história de contato com aves e história familiar de PH. Todos os casos se apresentaram com tosse e dispneia aos esforços. O diagnóstico foi possível por história clínica e exames auxiliares de diagnóstico compatíveis, incluindo lavado broncoalveolar com predomínio de linfócitos (> 60%, especialmente linfócitos T CD8+) e TCAR de tórax com padrão em vidro fosco. O diagnóstico precoce é fundamental na PH para se prevenir a evolução para fibrose pulmonar. Fatores hereditários parecem influenciar seu aparecimento.

Descritores: Alveolite alérgica extrínseca; Lavagem broncoalveolar; Glucocorticoides.

Abstract

Hypersensitivity pneumonitis (HP), or extrinsic allergic alveolitis, is an immunologically mediated disease resulting from the inhalation of organic substances that trigger an inflammatory response in the alveolar wall, bronchioles, and interstitium in susceptible individuals. Although HP is predominantly an occupational disease, seen in adulthood, cases in children have been described. The diagnosis of HP requires a high degree of suspicion. The treatment consists in avoiding contact with the antigen, and, in some cases, systemic corticosteroids might be necessary in order to prevent its progression to pulmonary fibrosis. We report the clinical cases of three children with a history of contact with birds and a family history of HP. All three patients presented with cough and dyspnea on exertion. The disease was diagnosed on the basis of the clinical history and ancillary diagnostic test results consistent with the diagnosis, including a predominance of lymphocytes (> 60%, CD8+ T lymphocytes in particular) in bronchoalveolar lavage fluid and a ground-glass pattern seen on HRCT of the chest. Early diagnosis is crucial in order to prevent HP from progressing to pulmonary fibrosis. Hereditary factors seem to influence the onset of the disease.

Keywords: Alveolitis, extrinsic allergic; Bronchoalveolar lavage; Glucocorticoids.

Introdução

A pneumonite de hipersensibilidade (PH) ou alveolite alérgica extrínseca é uma doença mediada imunologicamente e causada pela inalação de substâncias orgânicas que, em indivíduos susceptíveis, desencadeia uma reação inflamatória na parede de alvéolos, bronquíolos e interstício.⁽¹⁻⁸⁾ Apesar de ser uma doença ocupacional de predomínio na idade adulta, estão descritos casos

em crianças, na sua maioria após a exposição a proteínas aviárias.^(4,6)

A prevalência varia de 5-15% nos indivíduos expostos a um alérgeno,⁽¹⁻³⁾ e a frequência da doença relaciona-se com vários fatores (quantidade de alérgeno inalado, duração da exposição, natureza do antígeno e resposta imune do hospedeiro).^(1,2) A hereditariedade pode ser

*Trabalho realizado no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Porto, Portugal.

Endereço para correspondência: Joana Filipa Almeida Cardoso. Rua Costa Fontes, 118, 4460-289, Matosinhos, Portugal. Tel. 351 96 617-6396. E-mail: jfcardoso@yahoo.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 5/12/2012. Aprovado, após revisão, em 16/5/2013.

importante, se verificando maior predisposição em famílias com HLA-DR7, HLA-B8 e HLA-DQw3 positivos.^(2,6)

A PH pode ser classificada segundo a sintomatologia (aguda, subaguda ou crônica) ou segundo a natureza dinâmica da doença (aguda progressiva, aguda intermitente não progressiva ou doença recorrente não aguda).^(1-3,5-6,8) A forma aguda corresponde a uma exposição intermitente e intensa ao alérgeno, que se assemelha a uma infecção respiratória de etiologia viral que resolve ao fim de 24-48 h.^(1-3,5-7) A forma subaguda se caracteriza por dispneia aos esforços, astenia e perda ponderal, correspondendo a uma exposição continuada mas menos intensa ao alérgeno.^(1-3,5-6) A forma crônica se caracteriza pela progressão para lesão pulmonar irreversível, com fibrose pulmonar,^(1,3) correspondendo à inalação insidiosa e prolongada de baixas concentrações de antígeno, sem quadro agudo prévio.^(1-3,5-7)

Não existe nenhum exame auxiliar de diagnóstico patognomônico, sendo a hipótese diagnóstica colocada perante um elevado índice de suspeição, história clínica, exame objetivo, estudo laboratorial, provas de função respiratória (PFR) e estudo de imagem.^(1-4,6)

Os dados laboratoriais são inespecíficos – leucocitose, aumento da VHS e aumento dos níveis de proteína C reativa (PCR) e de imunoglobulinas.^(1,2,4) Os testes cutâneos e a presença de anticorpos precipitantes para o antígeno são marcadores de exposição, mas a sua negatividade não exclui o diagnóstico.^(1-4,6) As provas de provocação mediante a inalação do antígeno predisponente são o melhor método diagnóstico na persistência de dúvidas diagnósticas, mas essas devem ser realizadas em meio hospitalar.^(1-4,6)

As PFR mostram geralmente um padrão restritivo, caracterizado por uma diminuição da CVF e da CPT. Na fase crônica é possível encontrar um padrão obstrutivo, estando a DLCO geralmente diminuída.^(1-4,6)

O lavado broncoalveolar (LBA) apresenta um predomínio de linfócitos (> 60%), nomeadamente os linfócitos T supressores (CD8+), com uma diminuição do índice CD4/CD8 < 1% (raramente encontrado em crianças).^(1-4,6)

As alterações na radiografia pulmonar surgem em função do grau de doença e relacionam-se pouco com a gravidade dos sintomas, variando de normal a um padrão nodular/reticulonodular

(na forma aguda e subaguda).⁽¹⁻⁶⁾ A TCAR de tórax pode mostrar um padrão micronodular difuso (fase aguda) ou enfisema obstrutivo, lesões fibróticas intersticiais e imagens em vidro fosco (fase crônica),⁽¹⁻⁷⁾ sendo o exame de maior utilidade no diagnóstico.

O tratamento consiste na ausência de contato com o antígeno, podendo ser o único tratamento nas formas agudas. A corticoterapia sistêmica é o tratamento de escolha nas formas subagudas e crônicas.^(1-4,6) O prognóstico varia da recuperação completa nas formas agudas e não progressivas à fibrose pulmonar nas formas crônicas. O grau de fibrose pulmonar no momento do diagnóstico é o principal fator prognóstico.^(1,2)

Relato de casos

Caso 1

Relatamos o caso de um menino de 12 anos com história de asma e história familiar de PH. Residente em zona rural, tinha contato com pombos e canários, que agravavam os sintomas. Chegou ao serviço de urgência com tosse produtiva e febre com 2 dias de evolução, associadas a anorexia e perda ponderal. A radiografia torácica revelou um infiltrado peri-hilar bilateral, e o paciente teve alta após ser medicado com claritromicina, que foi substituída pela associação amoxicilina e ácido clavulânico por persistência da sintomatologia 5 dias mais tarde. Um mês depois, por manter tosse intermitente com períodos de agravamento e dispneia aos pequenos esforços, o paciente foi novamente atendido, apresentando cianose peribucal, palidez cutânea, hipoxemia ($SpO_2 = 85\%$ em ar ambiente), tiragem global e diminuição global dos sons respiratórios, com estertores nas bases. Os exames complementares revelaram VHS de 36 mm/h; PCR de 22,8 mg/L; níveis de IgA e IgG elevados; teste Phadiatop® (Phadia, Uppsala, Suécia) inalatório e alimentar negativo; PPD de 0 mm; teste do suor de 34 mEq/L; radiografia torácica com infiltrado peri-hilar e basal de padrão reticulonodular bilateralmente (Figura 1); ecocardiograma sem alterações; TCAR de tórax com consolidação do espaço aéreo e broncograma aéreo em ambos os lobos inferiores, associados a padrão intersticial bilateral de distribuição difusa, padrão centrilobular com alguns micronódulos e áreas em vidro fosco; sorologia para *Chlamydomphila psittaci* negativa; PFR indicando alteração ventilatória obstrutiva

leve; defeito moderado na DLCO; e LBA com alveolite linfocítica intensa, com franco predomínio de CD8+ (relação CD4/CD8 < 0,3%). Realizou corticoterapia oral durante um ano com resolução completa da sintomatologia e das lesões à TCAR de tórax, bem como melhoria nos resultados de PFR ao fim de três anos de seguimento.

Caso 2

Uma menina de 14 anos, residente em zona rural, com pássaros no domicílio e história familiar de PH. A paciente estava saudável até novembro de 2002, quando recorreu ao serviço de urgência por febre e tosse; ao exame objetivo, apresentava estertores e dificuldade respiratória. Realizou radiografia torácica, que revelou infiltrado intersticial. A paciente recebeu alta, sendo medicada com claritromicina e prednisolona. Retornou ao serviço ambulatorial uma semana depois, referindo dispneia aos pequenos esforços. Os exames complementares revelaram VHS de 24 mm/h; aumento do nível de IgG, mas sem alterações das outras imunoglobulinas; sorologias para *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* negativas; IgG e IgM negativas; radiografia torácica com aumento da trama broncovascular bilateralmente e infiltrado intersticial difuso de predomínio peri-hilar bilateral; TCAR de tórax com tênue adensamento do parênquima pulmonar de ambos os pulmões com distribuição ligeiramente heterogênea, revelando pequenos nódulos de limites mal definidos e alterações em vidro fosco (Figura 2); ecocardiograma e eletrocardiograma sem alterações; LBA com alveolite linfocítica intensa e neutrofilica discreta, com franco predomínio

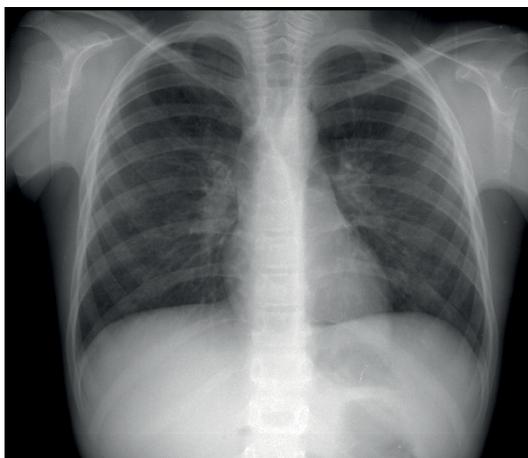


Figura 1 - Radiografia de tórax revelando infiltrado peri-hilar e basal de padrão reticulonodular bilateralmente.

de CD8+ (relação CD4/CD8 < 0,1%). A paciente foi mantida sob corticoterapia inalatória durante 2 anos, com melhoria clínica progressiva.

Caso 3

Um menino de 7 anos, cujos pai e avó paterna estavam sendo investigados pelo setor de pneumologia por suspeita de PH. Tinha história pessoal de *situs inversus totalis* e infecções respiratórias de repetição. Deu entrada no serviço de urgência por tosse produtiva com cinco meses de evolução, associada a dispneia aos esforços e de agravamento progressivo, sem melhoria com broncodilatador e corticoterapia inalatória. Foi relatada a existência de um periquito no domicílio desde o início da sintomatologia, bem como um galinheiro e uma oficina de tanoaria. Ao exame inicial, apresentava SpO₂ de 84% em ar ambiente, tiragem subcostal e estertores bilaterais. Os exames complementares revelaram VHS de 30 mm/h; PCR de 1,41 mg/dL; aumento dos níveis de IgG, IgA e IgM; sorologias para *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* e *Chlamydia pneumoniae* (IgG e IgM) negativas; radiografia torácica com infiltrado peri-hilar e intersticial difuso bilateral; teste do suor de 32 mEq/L; PPD de 0 mm; precipitinas séricas para fezes e penas de aves negativas; ecocardiograma com situs inversus completo; TCAR de tórax com exuberantes alterações em vidro fosco em ambos os campos pulmonares, compatível com alveolite alérgica

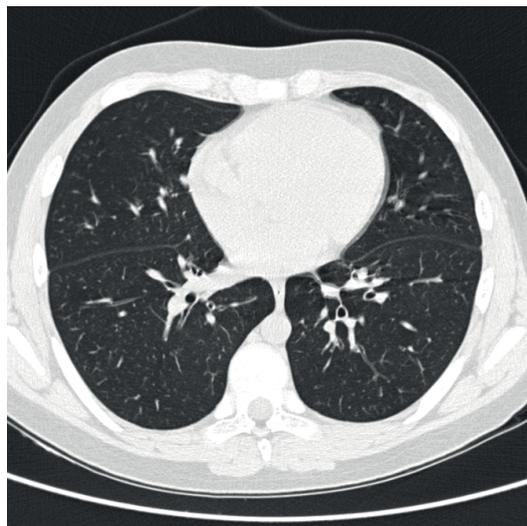


Figura 2 - TCAR de tórax revelando tênue adensamento do parênquima pulmonar de ambos os pulmões, com distribuição heterogênea; pequenos nódulos de limites mal definidos e alterações em vidro fosco.

extrínseca (Figura 3); PFR indicando alteração obstrutiva grave sem resposta ao broncodilatador; LBA com alveolite linfocítica intensa e neutrofilia, com franco predomínio de CD8+ (relação CD4/CD8 < 0,1%). O paciente recebeu corticoterapia inalatória durante 2 anos, com melhoria clínica e radiológica progressiva.

Discussão

Os pacientes descritos apresentavam história familiar de PH associada a um quadro clínico correspondente à forma de apresentação subaguda de PH, com padrão obstrutivo e sintomas como tosse, dispneia aos esforços, perda ponderal e, por vezes, febre, sintomas esses desencadeados ao fim de algumas semanas a meses de exposição a um antígeno.

Para o diagnóstico foi essencial um elevado índice de suspeição, bem como critérios analíticos e laboratoriais. Entre os critérios maiores, definidos por Schuyler et al.,⁽⁷⁾ encontram-se os sintomas compatíveis, a evidência de exposição a antígeno mediante a história clínica, os achados radiológicos na radiografia e na TC compatíveis com PH e a presença de linfocitose no LBA. Dentre os critérios menores, destacam-se a existência de estertores nas bases e hipoxemia arterial. Apenas em um dos pacientes se documentou uma diminuição da DLCO. Em nenhum dos casos foi possível identificar anticorpos precipitantes para o antígeno. Apesar de esses serem marcadores objetivos de

exposição, a sua negatividade não exclui em absoluto o diagnóstico.^(1-4,6)

Nesses três casos foi possível verificar a presença de um padrão reticulonodular/intersticial difuso na radiografia torácica, bem como a existência de um padrão em vidro fosco, áreas em vidro fosco e micronódulos, característicos da forma subaguda.

A presença de linfocitose no LBA dos pacientes, bem como a existência de uma relação CD4/CD8 < 0,1% em dois deles, permitiu corroborar o diagnóstico de PH.

Dada a inexistência de forma grave da doença, o tratamento instituído em todos os pacientes foi a ausência de contato com o alérgeno e a utilização de corticoterapia oral/inalatória, que resultou em melhoria clínica progressiva, assim como a dos parâmetros ventilatórios e radiológicos.

A realização de biópsia pulmonar deve ser ponderada mediante sua relação custo-benefício, devendo ser considerada em raros casos nos quais haja dúvida no diagnóstico ou naqueles cuja evolução clínica ou resposta ao tratamento seja dúbia.⁽³⁾

A PH é uma patologia pouco frequente em crianças e apresenta sintomas inespecíficos. Para o seu diagnóstico, é importante a clínica e a investigação de exposição a alérgenos. Em todos os casos descritos havia história familiar de PH, apesar de não ter sido investigada a presença de HLA. Esses fatos levam-nos a acreditar que apesar de o alérgeno ser o principal fator desencadeante dessa patologia, a hereditariedade também se apresenta como um importante cofator. É fundamental o diagnóstico precoce de PH, o que permite se evitar complicações irreversíveis e graves, como a fibrose pulmonar.

Referências

1. Cortés S. Neumonitis por hipersensibilidad. Alveolitis alérgica extrínseca. *An Esp Pediatr.* 2002;56(Suppl 2):46-53.
2. Hirschmann J, Pipavath S, Godwin J. Hypersensitivity pneumonitis: a historical, clinical, and radiologic review. *Radiographics.* 2009;29(7):1921-38. <http://dx.doi.org/10.1148/rg.297095707>
3. Girard M, Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy.* 2009;64(3):322-34. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.01949.x>
4. Vizmanos Lamotte G, Estrada Fernández J, Medina Rams M, Mu-oz Gall X, Aísa Pardo E, Monzón Gaspà M, et al. Pigeon breeder's lung [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc).* 2009;70(4):362-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2008.10.008>
5. Silva CI, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings.

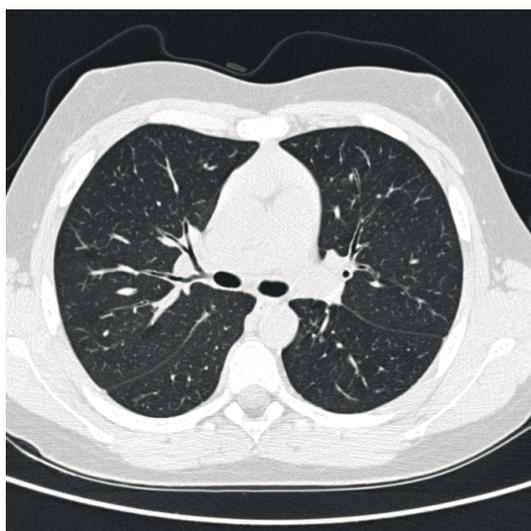


Figura 3 – TCAR de tórax revelando exuberantes alterações em vidro fosco em ambos os campos pulmonares, compatível com alveolite alérgica extrínseca.

- AJR Am J Roentgenol. 2007;188(2):334-44. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.05.1826>
6. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, McSharry C, Baldwin CI, Calvert JE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. Eur Respir J Suppl. 2001;32,81s-92s.
 7. Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Chest. 1997;111(3):534-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.111.3.534>
 8. Leite MMR, Valesan V, Gaiowski CB, Falavigno ÍF. Pneumonite de hipersensibilidade. Rev AMRIGS. 2008;52(4):321-56.

Sobre os autores

Joana Cardoso,

Médica Interna de Pediatria. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Porto, Portugal.

Isabel Carvalho

Assistente Hospitalar. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Porto, Portugal.

Relato de Caso

Linfadenite por *Mycobacterium bovis* BCG resistente a isoniazida e rifampicina em lactente com defeito no eixo IFN- γ /IL-12*

Lymphadenitis caused by infection with an isoniazid- and rifampin-resistant strain of *Mycobacterium bovis* BCG in an infant with IFN- γ /IL-12 pathway defect

Lilian Martins Oliveira Diniz, Tiago Guimarães,
Maria das Graças Rodrigues de Oliveira, Jorge Andrade Pinto,
Silvana Spindola de Miranda

Resumo

Relatamos um caso raro em uma lactente com três meses e meio de idade, portadora de imunodeficiência primária (defeito no eixo IFN- γ /IL-12), que apresentou linfadenite supurativa após a vacinação por *Mycobacterium bovis* BCG, cepa essa resistente a isoniazida e rifampicina. Após o tratamento com um esquema medicamentoso especial com isoniazida (de forma estratégica e limitada), etambutol, estreptomicina e IFN- γ , houve a cura completa das lesões.

Descritores: Vacina BCG; Interferon gama; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos.

Abstract

We report a rare case in a female infant (age, 3.5 months) with primary immunodeficiency (IFN- γ /IL-12 pathway defect) who presented with suppurative lymphadenitis after *Mycobacterium bovis* BCG vaccination. The strain of *M. bovis* BCG identified was found to be resistant to isoniazid and rifampin. The patient was treated with a special pharmacological regimen involving isoniazid (in a limited, strategic manner), ethambutol, streptomycin, and IFN- γ , after which there was complete resolution of the lesions.

Keywords: BCG vaccine; Interferon-gamma; Tuberculosis, multidrug-resistant.

Introdução

O BCG é uma cepa do *Mycobacterium bovis* atenuada presente na vacina contra a tuberculose, que foi inoculada em humanos pela primeira vez em 1922.⁽¹⁾ A vacina provoca uma primoinfecção artificial, ocasionada por bacilos não virulentos, visando aumentar a resistência do indivíduo em face de uma infecção ulterior, causada por bacilos virulentos.⁽¹⁾

A Organização Mundial da Saúde recomenda a vacinação com a vacina BCG em todos os neonatos de áreas com alta prevalência de tuberculose como forma de prevenção da doença.⁽²⁾ No Brasil, seu uso durante muitos anos demonstrou a eficiência da vacinação, com o mínimo de

reações indesejáveis, só raramente induzindo o surgimento de complicações graves.⁽¹⁾

Durante a evolução normal da lesão vacinal, o enfartamento ganglionar axilar, supraclavicular ou infraclavicular não supurado pode ser observado. No entanto, lesões mais severas causadas pelo *M. bovis* vacinal podem ser encontradas em pacientes com imunodeficiência, que devem ser tratados com um esquema de associação de fármacos, tais como isoniazida, rifampicina, etambutol e ciprofloxacina.^(1,3-5)

O tratamento da doença causada pelo BCG pode ser complicado pela resistência à pirazinamida, que é inerente a todas as cepas de *M. bovis*, assim como pela resistência intermediária a isoniazida

*Trabalho realizado na Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Endereço para correspondência: Silvana Spindola de Miranda. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina-UFMG, Avenida Alfredo Balena, 190, 2 andar, Santa Efigênia, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel. 55 31 3248-9599. E-mail: spindola@medicina.ufmg.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). Recebido para publicação em 25/4/2013. Aprovado, após revisão, em 27/5/2013.

de algumas cepas e pela emergência de resistência adquirida durante terapias inapropriadas.^(5,6)

Os autores relatam um caso de uma lactente portadora de imunodeficiência primária com linfadenite supurativa após vacinação pelo BCG, sendo essa cepa resistente a isoniazida e rifampicina.

Relato de caso

Uma lactente de três meses e meio de idade veio trazida pela mãe ao Serviço de Infectologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais devido a uma “inflamação” no local da vacinação com BCG. Houve o relato de história familiar de dois primos que haviam apresentado o mesmo evento adverso após a vacinação com BCG e que vieram a falecer no primeiro ano de vida com suspeita de imunodeficiência primária. O médico que atendeu a lactente observou a presença de uma lesão granulomatosa (não sugestiva de infecção secundária) no local da vacina, além de linfadenite supurada ipsilateral (Figura 1), sendo iniciada então a terapia com isoniazida (10 mg/kg ao dia) por 45 dias. Houve resolução da linfadenite durante o tratamento; porém, após a suspensão da medicação, a lesão reapareceu. A isoniazida foi prescrita novamente por mais dois meses. A lesão regrediu mas retornou mais uma vez ao fim do uso da medicação.

A lactente foi encaminhada ao Ambulatório de Imunodeficiência do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais com suspeita de imunodeficiência primária. Foi submetida à avaliação imunológica inicial, demonstrando valores dentro da normalidade para a dosagem



Figura 1 – Lesão supurativa axilar e infra-axilar direita após a vacinação com BCG.

sérica de imunoglobulinas e de subpopulação de linfócitos. Em função da normalidade do perfil imunológico inicial e do quadro clínico de evolução relativamente benigna, foi aventada a hipótese de defeito no eixo IFN- γ /IL-12. A sorologia para o HIV foi negativa.

Na mesma época, optou-se pela realização de biópsia do linfonodo acometido. Foram solicitadas baciloscopia e cultura para micobactérias dessas amostras clínicas. Devido a reativação da lesão com o uso de isoniazida e a história familiar de imunodeficiência primária, foi iniciado um esquema de associação dos medicamentos isoniazida (10 mg/kg ao dia), rifampicina (10 mg/kg ao dia) e etambutol (25 mg/kg ao dia). O etambutol foi introduzido após uma revisão da literatura, a qual indicou que esse fármaco é introduzido em formas mais graves da infecção por *M. bovis* BCG.^(1,3-5) A lactente foi também encaminhada ao serviço de oftalmologia para avaliação devido ao risco de neurite óptica por etambutol. No segundo mês de tratamento, foi evidenciado borramento bilateral do disco óptico. Nessa mesma época, o resultado da baciloscopia e da cultura da biópsia de linfonodo mostraram-se positivos para o complexo *M. tuberculosis*, com teste de sensibilidade demonstrando resistência à isoniazida. Tendo em vista a melhora parcial da linfadenite e a possibilidade de neurite óptica medicamentosa, o etambutol foi suspenso, sendo mantidos rifampicina e isoniazida apesar da resistência a isoniazida.

No oitavo mês de tratamento, a lactente foi internada com infecção secundária no sítio da biópsia. A TC de tórax realizada durante a internação mostrou linfadenomegalia axilar direita difusa e coalescente, com linfonodos necróticos e fistulizantes, o que indicava lesão em atividade. Uma nova biópsia linfonodal foi realizada e encaminhada para a análise micobacteriológica e molecular da cepa ao Centro de Referência Professor Hélio Fraga, localizado na cidade do Rio de Janeiro. Os exames laboratoriais revelaram que se tratava da cepa do *M. bovis* BCG. Os testes de identificação realizados foram testes bioquímicos básicos e o método molecular *polymerase chain reaction restriction analysis* do gene *hsp65*. O teste de sensibilidade foi realizado em meio líquido automatizado BACTEC *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT) 960 (Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA), o qual revelou resistência a isoniazida e também a rifampicina. Foi realizado

o sequenciamento dos genes *rpoB*, com detecção de mutação em D516V, e *katG*, com mutação em S315T.

Diante dos resultados, optou-se pela manutenção do tratamento com isoniazida, retorno do uso de etambutol e acompanhamento oftalmológico semanal, além da associação de 30 doses de estreptomicina (25 mg/kg ao dia) em dias alternados por seis meses e suspensão do uso de rifampicina. A lesão oftalmológica manteve-se estável durante todo o tratamento. Diante da dificuldade do caso, a estreptomicina foi indicada por ser bactericida e de primeira linha, assim pela falta de conhecimento da real resposta da isoniazida in vivo.

A hipótese de defeito no eixo IFN- γ /IL-12 foi confirmada por testes moleculares que identificaram mutação em homozigose no receptor β_1 de IL-12, excluindo uma provável imunodeficiência combinada grave (IDCG). Dessa forma, IFN- γ subcutâneo foi associado ao tratamento três vezes na semana.

Após seis meses de tratamento, a lesão axilar havia regredido completamente (Figura 2). Até o momento, três anos após o início do quadro, a paciente mantinha-se sem a linfadenite, e a lesão ocular permanecia estável, sem repercussões visuais.

Discussão

As reações adversas à vacina BCG variam com o tipo da cepa, carga bacilar, administração da vacina e características do hospedeiro. A linfadenite não supurativa reacional pode ocorrer em crianças nos primeiros meses após a aplicação da vacina e decorre, em sua maioria, da técnica



Figura 2 - Lesão cicatrizada na região axilar e infra-axilar direita após o tratamento.

incorreta na aplicação. A isoniazida vem sendo empregada no Brasil para o tratamento da linfadenopatia supurada secundária à vacina em pacientes imunocompetentes. Essa recomendação baseia-se no fato de que a cepa brasileira da vacina BCG normalmente é sensível a essa droga em testes in vitro.⁽⁷⁾ Porém, no presente caso, foi demonstrada a resistência do bacilo BCG a isoniazida e rifampicina, com provável resposta in vivo quando associadas a outros fármacos.

No entanto, a vacina pode causar complicações mais graves e que, na maioria das vezes, ocorrem em pacientes com imunodepressão. Estima-se que a incidência de doença disseminada pelo *M. bovis* BCG em países da Europa seja de dois casos para cada 1.000.000 de crianças vacinadas, ocorrendo apenas ocasionalmente em crianças imunocompetentes.⁽⁸⁾ Talbot et al. descreveram em seu estudo uma taxa de 86% de defeitos imunológicos em crianças com diagnóstico da doença disseminada.⁽⁹⁾ Existem casos relatados na literatura de complicações em pacientes infectados pelo HIV e em pacientes com imunodeficiência primária.^(4,7) Hesselting et al. descreveram uma série de 25 pacientes diagnosticados com infecção grave por *M. bovis* vacinal associada à imunodeficiência primária.⁽¹⁰⁾ Santos et al. descreveram três casos de pacientes com a infecção vacinal, sendo um deles com deficiência no eixo IFN- γ /IL-12.⁽³⁾ O defeito no eixo IFN- γ /IL-12 é uma imunodeficiência na qual há uma susceptibilidade aumentada a infecções por microrganismos dos gêneros *Mycobacterium* e *Salmonella*.^(11,12) É classificada como um defeito congênito de fagócitos em número, função ou ambos. As defesas do hospedeiro para essas bactérias dependem fortemente da integridade funcional dos fagócitos mononucleares e sua interação com os linfócitos T. Linfócitos T e células *natural killer* de pacientes afetados expressam um receptor de IL-12 defeituoso em suas superfícies celulares, levando a uma baixa produção de IFN- γ , sendo esse o principal fator responsável pela morte da micobactéria.⁽¹³⁾ O diagnóstico dos defeitos no eixo IFN- γ /IL-12 requer uma abordagem escalonada e com apoio laboratorial.⁽¹⁴⁾ Em pacientes com infecção micobacteriana disseminada e grave, deve-se primeiramente excluir outras imunodeficiências, como a imunodeficiência combinada grave. Em alguns casos, o tratamento de defeitos no eixo IFN- γ /IL-12 exige o uso agressivo de fármacos

contra a micobactéria e a reposição com IFN- γ subcutâneo como uma opção terapêutica.⁽¹¹⁾ No relato do presente caso, demonstramos por exames complementares essa deficiência, o que favoreceu o desenvolvimento da lesão pelo *M. bovis* BCG.

Um sistema de classificação da doença causada pelo *M. bovis* vacinal em pacientes imunossuprimidos foi desenvolvido por Talbot et al. e posteriormente revisado por Hesselting et al.^(9,10) A infecção é classificada de acordo com sua apresentação em doença local, regional, distante e disseminada. A doença regional é descrita como aquela com lesão no local de inoculação da vacina e envolvimento de linfonodo regional ipsilateral, com linfadenomegalia, supuração e/ou formação de fistulas, conforme observado no caso descrito.^(9,10)

Relatamos a evolução da infecção pelo *M. bovis* vacinal em uma lactente com imunodeficiência primária que apresentou lesão regional ipsilateral à vacina, não responsiva ao tratamento preconizado com isoniazida, sendo a cepa resistente a dois fármacos (rifampicina e isoniazida). Apesar de o resultado do teste de sensibilidade ter demonstrado resistência a isoniazida, optou-se pela manutenção dessa medicação já que testes utilizando uma concentração crítica não revelam a realidade quantitativa da resistência (baixa, moderada ou alta), a qual é determinada por *minimum inhibitory concentration* (MIC, concentração inibitória mínima).⁽¹⁵⁾ Não há como afirmar a relação quantitativa in vitro da resistência a isoniazida já que a MIC não foi realizada, e a mutação encontrada pode estar relacionada à resistência moderada a isoniazida (*katG*, mutação S315T), além de não refletir a realidade in vivo. Com a retirada do etambutol devido a suspeita de neurite óptica, pode ter havido uma seleção das cepas, com aquisição da resistência a rifampicina. A rifampicina não foi mantida, pois a mutação encontrada na região *rhoB* (mutação D516V) está na grande maioria das vezes relacionada a um alto nível de resistência.⁽¹⁵⁾ Estudos de mutações e de MIC associados à resposta clínica foram descritos para o *M. tuberculosis*, mas não há relatos na literatura referentes ao *M. bovis* BCG.

Foi descartada a neurite óptica pela ação de etambutol, já que a alteração do disco óptico manteve-se estável durante todo o acompanhamento da lactente. O desfecho favorável, apesar da resistência a isoniazida, foi possível

pela associação de estreptomicina e etambutol, assim como pela inclusão do imunomodulador, o que possibilitou a cura das lesões.

Referências

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação. 2nd Ed., Brasília: Ministério da Saúde; 1998.
2. World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2004;79(4):27-38. PMID:14768305
3. Santos A, Dias A, Cordeiro A, Cordinhã C, Lemos S, Rocha G et al. Severe axillary lymphadenitis after BCG vaccination: alert for primary immunodeficiencies. J Microbiol Immunol Infect. 2010;43(6):530-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S1684-1182\(10\)60082-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1684-1182(10)60082-5)
4. Casanova JL, Blanche S, Emile JF, Jouanguy E, Lamhamedi S, Altare F, et al. Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guérin infection: a French national retrospective study. Pediatrics. 1996;98(4 Pt 1):774-8. PMID:8885960
5. Hesselting AC, Schaaf HS, Victor T, Beyers N, Marais BJ, Cotton MF, et al. Resistant *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin disease: implications for management of bacillus Calmette-Guérin Disease in human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J. 2004;23(5):476-9. <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000126593.21006.ac>
6. Sicevic S. Generalized BCG tuberculosis with fatal course in two sisters. Acta Paediatr Scand. 1972;61(2):178-84. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1972.tb15922.x>
7. Fine PE, Carneiro IA, Milstien JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG immunization programmes. A discussion document. Geneva: World Health Organization; 1999.
8. Sadeghi-Shanbestari M, Ansarin K, Maljaei SH, Rafeey M, Pezeshki Z, Kousha A et al. Immunologic aspects of patients with disseminated bacilli Calmette-Guerin disease in north-west of Iran. Ital J Pediatr. 2009;35:42. <http://dx.doi.org/10.1186/1824-7288-35-42>
9. Talbot EA, Perkins MD, Silva SF, Forthingham R. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. Clin Infect Dis. 1997;24(6):1139-46. <http://dx.doi.org/10.1086/513642>
10. Hesselting AC, Rabie H, Marais J, Manders M, Lips M, Schaaf HS et al. Bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. Clin Infect Dis. 2006;42(4):548-58. <http://dx.doi.org/10.1086/499953>
11. Costa-Carvalho BT, Lazzetti AV, Ferrarini MA, Campos SO, Lazzetti MA, Carlasse FA. Salmonella septicemia associated with interleukin 12 receptor b1 (IL-12 Rb1) deficiency [Article in Portuguese]. J Pediatr (Rio J). 2003;79(3): 273-6. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1031>
12. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol. 2011;2:54. PMID:22566844 PMID:PMC3342372
13. de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, Cobat A, Boisson-Dupuis S, Feinberg J, et al. Revisiting human IL-12R β 1 deficiency: a survey of 141 patients from 30

- countries. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(6):381-402. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e3181fdd832>
14. Rosenzweig SD, Holland SM. Defects in the interferon-gamma and interleukin-12 pathways. *Immunol Rev*. 2005; 203:38-47. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00227.x>
15. Böttger EC. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: molecular mechanisms and laboratory susceptibility testing. In: Donald PR, van Helden PD, editors. *Antituberculosis chemotherapy*. Basel: Karger Medical and Scientific; 2011. p. 128-44. <http://dx.doi.org/10.1159/000324630>

Sobre os autores

Lilian Martins Oliveira Diniz

Professora Adjunta. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Tiago Guimarães

Médico. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Maria das Graças Rodrigues de Oliveira

Pediatra. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Jorge Andrade Pinto

Professor Titular. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Silvana Spíndola de Miranda

Professora Adjunta. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Letter to the Editor

Solitary benign metastasizing leiomyoma: imaging features and pathological findings

Leiomioma metastático benigno solitário: aspectos de imagem e achados anatomopatológicos

Bernardo Corrêa de Almeida Teixeira, Kássia Mahfouz, Dante Luiz Escuissato, Ana Flávia Cardoso Buarque Costa, Lúcia de Noronha

To the Editor:

A 51-year-old woman presented with dyspnea on exertion, dry cough, dyslipidemia, type 2 diabetes, and liver steatosis. Twenty years prior, she had undergone hysterectomy and unilateral oophorectomy because of uterine leiomyomas.

A chest X-ray showed a solitary pulmonary nodule in the right upper lobe. The nodule was oval in shape, being approximately 24 mm × 30 mm. A CT scan of the chest confirmed that the lesion was a solitary, well circumscribed-nodule that had regular borders and was located in the posterior segment of the right upper lobe. As can be seen in Figures 1A and 1B, there was delayed contrast enhancement (50 HU before contrast injection, 55 HU within 25 s after contrast injection, and 100 HU within 5 min after contrast injection). Contrast-enhanced magnetic resonance imaging was performed, and the nodule showed slightly high signal intensity on T1-weighted images and homogeneous enhancement (Figures 1C and 1D). The lesion showed signal intensity similar to that of muscle on T2-weighted images. In-phase and out-of-phase imaging, fat-saturated imaging, and diffusion-weighted imaging provided no additional findings. A chest X-ray performed three years earlier had shown no lesions.

Because the imaging findings were inconclusive and because of the risk of malignancy, the patient underwent video-assisted thoracoscopic surgery for nodule resection. Pathological examination revealed a nodular proliferation composed of smooth muscle cells without atypia and areas of hyalinization, a finding that was consistent with leiomyoma (Figure 2A). Immunohistochemical analysis of the lesion showed that estrogen receptors and progesterone receptors were positive, and a diagnosis of benign metastasizing leiomyoma (BML) was made despite the atypical presentation, i.e., a solitary pulmonary nodule (Figures 2B and 2C).

BML is a rare neoplastic process in which leiomyomas of the uterus metastasize to distant sites, the most common of which are the lungs.^(1,2) BML is usually asymptomatic, and the diagnosis is based on incidental imaging findings of multiple pulmonary nodules or, more rarely, a single nodule. The term metastasizing fibroleiomyoma of the uterus was introduced by Steiner in 1939 to describe multiple nodules of proliferating smooth muscle cells in the lung of women with a history of hysterectomy.⁽²⁾ Different mechanisms of spread of uterine leiomyomas have been proposed. It has been suggested that smooth muscle cells spread to the lungs after uterine extension into pelvic venous channels; that tumors gain venous access from surgical trauma during hysterectomy; and that the lesions represent metastatic foci arising from low-grade leiomyosarcomas.^(3,4)

In cases of BML, pulmonary nodules can be seen 3–240 months after hysterectomy or even before the procedure. They can vary in size from millimeters to centimeters and be randomly distributed in the lung parenchyma.^(3,4) A solitary nodule, as seen in our patient, is a very rare presentation of BML. In general, pulmonary nodules do not calcify and can remain unchanged or even regress spontaneously. Both CT and magnetic resonance imaging can be used in order to characterize pulmonary nodules in patients with BML; such nodules have a nonspecific appearance and usually show homogeneous contrast enhancement.^(3,5) The efficacy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with CT (FDG-PET/CT) in detecting uterine leiomyomas is controversial. In the few reports available in the literature, FDG-PET/CT was unable to detect BML.⁽⁶⁾ In the case reported here, FDG-PET/CT was not performed.

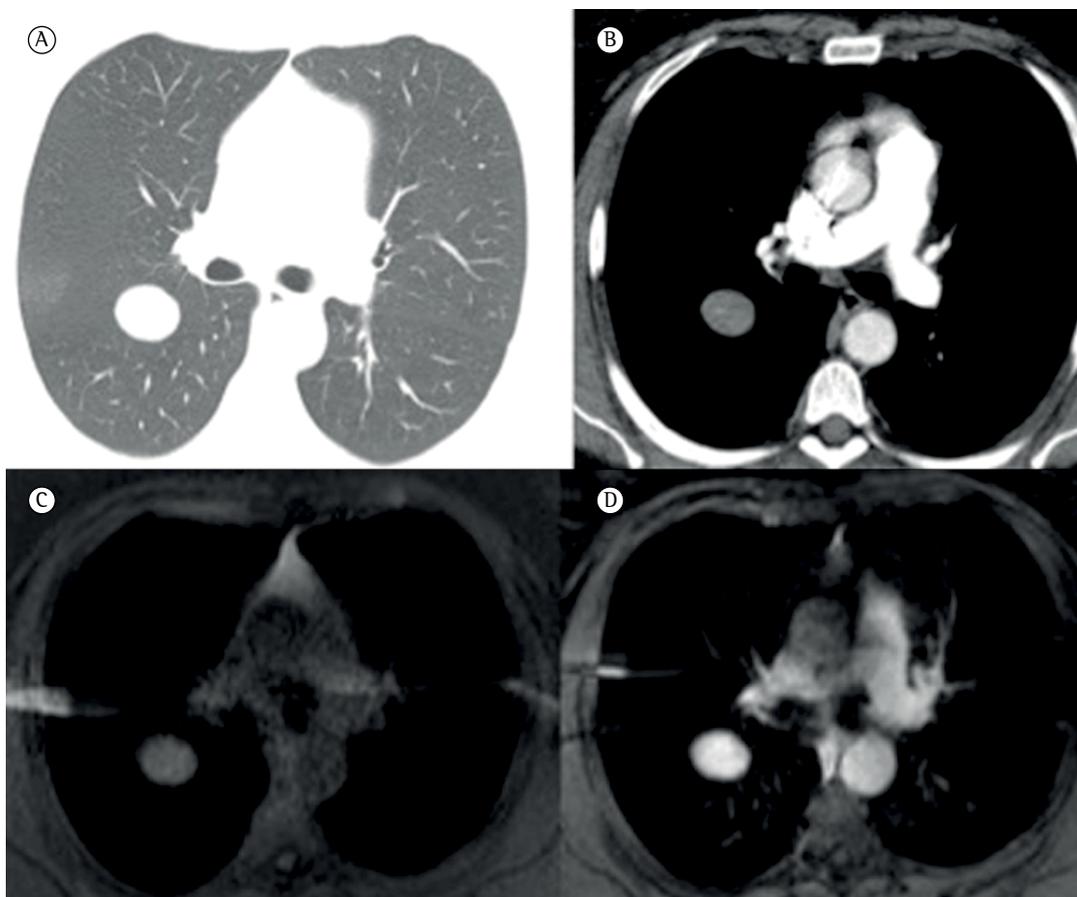


Figure 1 - CT scans and magnetic resonance imaging of the chest. In A and B, chest CT scans (lung window, in A, and mediastinal window, in B) showing an oval nodule with homogeneous density, well-defined margins, and contrast enhancement. In C and D, fat-suppressed T1-weighted images (before injection of a paramagnetic contrast agent, in C, and after injection of a paramagnetic contrast agent, in D), on which the nodule is slightly hyperintense and homogeneously enhanced.

Macroscopically, pulmonary nodules are ovoid, well circumscribed, and homogeneously white. Microscopic examination reveals proliferation of well-differentiated, benign-appearing spindle cells with eosinophilic cytoplasm, moderate degree of vascularization, insignificant nuclear atypia, mitotic activity, anaplasia, necrosis, vascular invasion, or inflammatory host tissue response. The presence of estrogen receptors and progesterone receptors in cases of BML has been well documented and constitutes evidence that BML originates from uterine smooth muscle. Extrauterine leiomyomas are uniformly estrogen receptor negative. In contrast, most BMLs are estrogen receptor positive.⁽⁴⁾ The disease course varies and seems to depend on the estrogen status of the patient. In postmenopausal women, the disease is indolent, patient mortality being

commonly due to an unrelated disease process, whereas, in premenopausal women, the progression of the disease can result in death.^(1,3)

Because BML is a rare disease, with few reported cases, there is no established treatment protocol. Given that BML is a hormonally responsive tumor, the prognosis is favorable.^(1,3) Treatment includes hysterectomy, bilateral oophorectomy, and long-term hormone therapy. Expectant management and pulmonary nodule resection are also therapeutic options. Menopause has been associated with lesion regression.

Bernardo Corrêa de Almeida Teixeira
Resident in Radiology and Diagnostic
Imaging, Federal University of Paraná
Hospital de Clínicas, Curitiba, Brazil

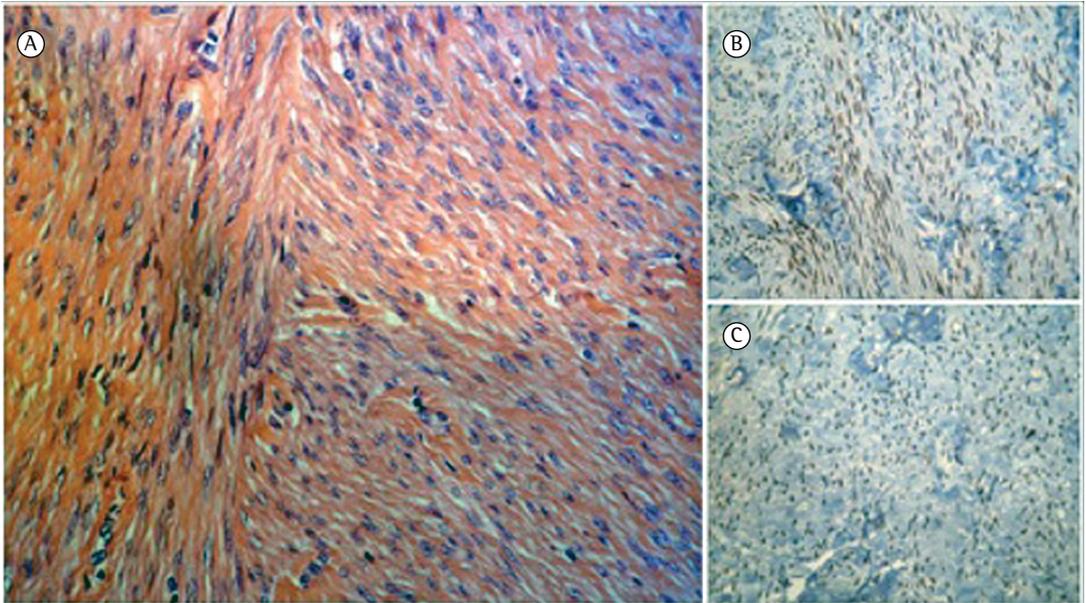


Figure 2 - Photomicrographs of the pulmonary nodule. In A, note that the nodule consisted of smooth muscle tissue arranged in multidirectional bundles, without atypia or mitosis (H&E; magnification, $\times 400$). In B, note progesterone receptor positivity (immunohistochemistry; magnification, $\times 100$). In C, note estrogen receptor positivity (immunohistochemistry; magnification, $\times 100$).

Kássia Mahfouz

Medical Student, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

Dante Luiz Escuissato

Adjunct Professor of Radiology, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

Ana Flávia Cardoso Buarque Costa

Resident in Anatomic Pathology, Federal University of Paraná Hospital de Clínicas, Curitiba, Brazil

Lúcia de Noronha

Adjunct Professor of Pathology, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

References

- Maredia R, Snyder BJ, Harvey LA, Schwartz AM. Benign metastasizing leiomyoma in the lung. *Radiographics*. 1998;18(3):779-82. <http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.18.3.9599398>
- Steiner PE. Metastasizing fibroleiomyoma of the uterus: Report of a case and review of literature. *Am J Pathol*. 1939;15(1):89-110.7.
- Abramson S, Gilkeson RC, Goldstein JD, Woodard PK, Eisenberg R, Abramson N. Benign metastasizing leiomyoma: clinical, imaging, and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(6):1409-13. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.176.6.1761409>
- Jautzke G, Müller-Ruchholtz E, Thalmann U. Immunohistological detection of estrogen and progesterone receptors in multiple and well differentiated leiomyomatous lung tumors in women with uterine leiomyomas (so-called benign metastasizing leiomyomas). A report on 5 cases. *Pathol Res Pract*. 1996;192(3):215-23. [http://dx.doi.org/10.1016/S0344-0338\(96\)80224-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0344-0338(96)80224-X)
- Fasih N, Prasad Shanbhogue AK, Macdonald DB, Fraser-Hill MA, Papadatos D, Kielar AZ, et al. Leiomyomas beyond the uterus: unusual locations, rare manifestations. *Radiographics*. 2008;28(7):1931-48. <http://dx.doi.org/10.1148/rg.287085095>
- Lin X, Fan W, Lang P, Hu Y, Zhang X, Sun X. Benign metastasizing leiomyoma identified using 18F-FDG PET/CT. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;110(2):154-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.03.017>

Rastreamento de câncer de pulmão por meio de TC de baixa dosagem no Brasil: protocolo de pesquisa

Low-dose CT screening for lung cancer in Brazil: a study protocol

Ricardo Sales dos Santos, Juliana Franceschini, Fernando Uliana Kay,
Rodrigo Caruso Chate, Altair da Silva Costa Júnior,
Fernando Nunes Galvão de Oliveira, André Luiz Cavalcante Trajano,
José Rodrigues Pereira, Jose Ernesto Succi, Roberto Saad Junior

Ao Editor,

Devido à ausência de estudos para o rastreamento do câncer de pulmão (CP) na população brasileira, foi iniciado um projeto com o intuito de avaliar a capacidade de rastreamento populacional do CP por meio de TC de baixa dosagem (TCBD) de tórax, integrado ao Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde do Ministério da Saúde. O objetivo da presente carta foi descrever o delineamento e os métodos do Projeto de Detecção Precoce do Câncer de Pulmão (ProPulmão), o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa do Hospital Albert Einstein (CAAE 02087012.1.0000.0071).

Para o desenvolvimento do projeto, a amostra final será composta por 1.000 indivíduos, os quais estão sendo recrutados desde 2013, a partir de chamadas públicas em veículos de comunicação da região metropolitana de São Paulo e de parcerias com outros serviços de atendimento à comunidade. O tamanho da amostra foi calculado com base em estudos internacionais prévios que abordaram o mesmo tema.⁽¹⁾

Os critérios de inclusão são os seguintes⁽²⁾: indivíduos assintomáticos respiratórios; ter idade entre 55 e 74 anos; ser fumante com história tabágica de pelo menos 30 anos-maço ou ser ex-tabagista há no máximo 15 anos; e aceitar participar da pesquisa assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. Os critérios de exclusão incluem os indivíduos que não consigam realizar o exame tomográfico, gestantes, aqueles submetidos à radioterapia prévia na região torácica ou que tenham doenças crônicas severas, como doenças cardiovasculares, pulmonares, hepáticas, renais ou metabólicas.

O desfecho primário analisado é o diagnóstico precoce de CP. Contudo, também é realizada uma avaliação multidisciplinar para o diagnóstico

diferencial de outras patologias relacionadas ao vício tabágico e doenças infecciosas comuns em nosso meio, como a tuberculose.

Na visita inicial, são coletados dados demográficos e história tabágica, além da avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde por meio do *Medical Outcomes Study 36-item Short-form Health Survey (SF-36)*,⁽³⁾ bem como da avaliação da possível presença de ansiedade ou depressão por meio da *hospital anxiety and depression scale*⁽⁴⁾ e da dependência nicotínica em indivíduos fumantes atuais por meio do teste de Fagerström.⁽⁵⁾

Após completar a avaliação inicial, o indivíduo é encaminhado para a investigação radiológica por TCBD, analisada por dois médicos radiologistas com experiência em doenças do tórax. A presença de um nódulo pulmonar indeterminado ≥ 4 mm é avaliada por uma junta médica, composta por radiologistas, pneumologistas e cirurgiões torácicos, para a tomada de decisão de acompanhamento (Quadro 1).

Para os nódulos sólidos > 8 mm, as características radiográficas avaliadas isoladamente não são capazes de distinguir entre os nódulos benignos e malignos. Portanto, torna-se importante estimar a sua probabilidade clínica de malignidade, estimativa essa conhecida como cálculo “pré-teste”, que ajuda a reduzir a variabilidade interobservador quanto à probabilidade de malignidade. Nesse estudo em desenvolvimento, utiliza-se o modelo de regressão logística multivariada desenvolvido na Clínica Mayo,⁽⁶⁾ a partir de seis variáveis preditoras independentes de malignidade (idade do paciente em anos, ser fumante ou ex-fumante, história de câncer extratorácico diagnosticado há mais de 5 anos, diâmetro do nódulo em mm, presença de espículas e localização em lobo superior).

Quadro 1 – Descrição das opções de acompanhamento dos pacientes de alto risco em relação à presença de nódulos sólidos, opacidade em vidro fosco e nódulos não sólidos, com base nas recomendações do *National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Lung Cancer Screening* e da *Fleischner Society*.^a

Tamanho	Nódulos sólidos em população de alto risco
≤ 4 mm	Seguimento com TCBD em um ano. Se não houver mudanças, seguimento anual.
> 4 mm e ≤ 6 mm	Seguimento com TCBD em 6 meses e um ano. Se não houver mudanças, TCBD em 18 e 24 meses.
> 6 mm e ≤ 8 mm	Seguimento com TCBD em 3 e 6 meses. Se não houver mudanças, TCBD em 9, 12 e 24 meses. Se houver crescimento, é recomendada biópsia ou ressecção cirúrgica.
> 8 mm	Realizar o pré-teste. Probabilidade de malignidade: <ul style="list-style-type: none"> • Baixa (< 5%): TCBD seriadas • Intermediária (5-60%): PET-TC (se negativo, TCBD seriadas e, se positivo, biópsia ou ressecção cirúrgica) • Alta (>60%): biópsia ou ressecção cirúrgica
Opacidade em vidro fosco e nódulos não sólidos	
Puro vidro fosco ≤ 5 mm	Seguimento com TCBD em um ano. Se não houver mudanças, seguimento anual. Se apresentar crescimento ou se tornar sólido, TCBD em 3 e 6 meses, ou considerar biópsia ou ressecção cirúrgica.
Puro vidro fosco > 5 mm	Seguimento com TCBD em 3 meses. Se nenhuma mudança, seguimento anual. Se apresentar crescimento ou mudança nas características, considerar biópsia ou ressecção cirúrgica.
Componente parcialmente sólido	Seguimento com TCBD em 3 meses. Se não houver mudanças e o componente sólido for > 8 mm, considerar PET-TC, podendo se considerar seguimento com TCBD, biópsia ou ressecção cirúrgica. Se apresentar crescimento ou mudança nas características, considerar biópsia ou ressecção cirúrgica.

TCBD: TC de baixa dosagem; e PET-TC: *positron emission tomography*-TC (TC por emissão de pósitrons combinada com TC). ^aAdaptado de National Comprehensive Cancer Network,⁽⁷⁾ MacMahon et al.⁽⁸⁾ e Patel et al.⁽⁹⁾

Todos os pacientes passam por uma segunda avaliação após a realização da primeira TCBD, que inclui o registro dos achados do primeiro exame e a indicação do tipo de seguimento. Nessa consulta, os participantes tabagistas atuais são encaminhados ao programa de cessação de tabagismo. A participação no programa é estimulada, embora a adesão seja voluntária.

Os achados considerados anormais na TC são registrados em uma ficha específica, analisados pela junta de especialistas e estratificados de acordo com o nível de suspeita de neoplasia, determinando-se possibilidades de acompanhamento, conforme o detalhamento na Figura 1.

Nos eventos positivos, a TCBD inicial será utilizada para a comparação do nódulo; todos os exames são realizados com os mesmos parâmetros do momento inicial, permitindo a avaliação de possíveis mudanças.

As consultas subsequentes, referentes ao segundo ano de acompanhamento, são realizadas de acordo com o mesmo fluxograma (Figura 1), considerando-se os achados específicos para cada indivíduo no ano anterior (Quadro 1).

Os resultados das TCBD são entregues ao participante pelo médico responsável do ambulatório. A equipe médica também comunicará ao participante a suspeita ou o diagnóstico de CP.

Após a confirmação diagnóstica e a resolução cirúrgica (quando indicada), os indivíduos são encaminhados para seguimento oncológico na rede do Sistema Único de Saúde ou rede suplementar, onde também receberão terapia adjuvante conforme indicação médica.

Até o presente momento, não existem estudos sobre o rastreamento de CP por meio de TCBD em países considerados em desenvolvimento, nos quais também ocorre uma maior incidência de doenças infectocontagiosas do tórax. Esse fato levanta diversos questionamentos sobre a sensibilidade e a especificidade do método para esse fim.

Esse estudo de rastreamento por TCBD é de fundamental importância em nosso meio, pois fornecerá informações específicas para a validação do método e para seu uso local como ferramenta de rastreamento populacional do CP.

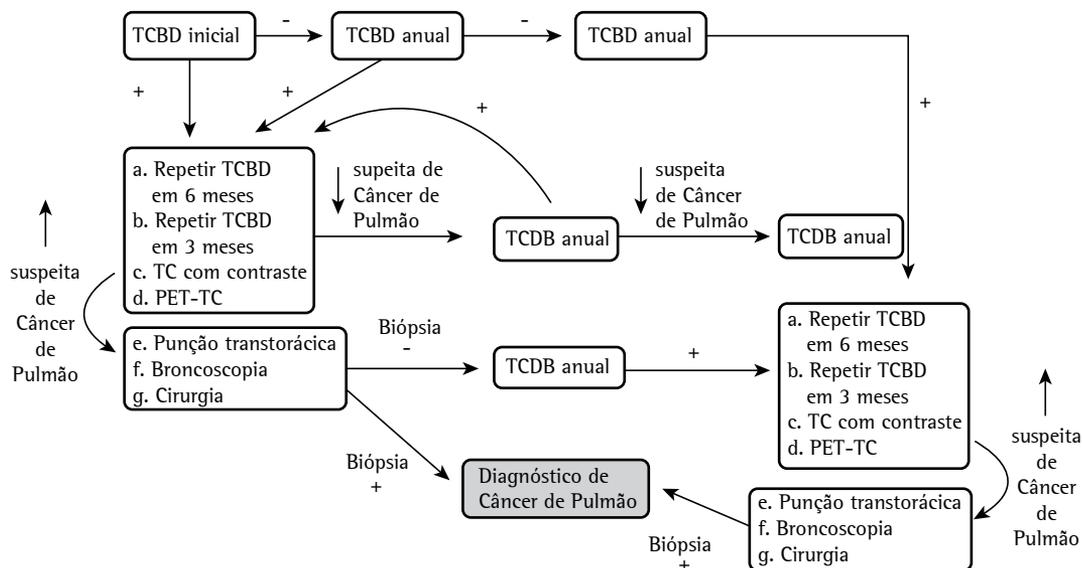


Figura 1 - Fluxograma das possibilidades de acompanhamento. TCBD: TC de baixa dosagem; e PET-TC: positron emission tomography-TC (tomografia por emissão de pósitrons combinada com TC).

Ricardo Sales dos Santos
 Médico Coordenador, Centro de Cirurgia Torácica Minimamente Invasiva, Robótica e Broncoscopia, Hospital Israelita Albert Einstein; e Investigador Principal, ProPulmão, São Paulo (SP) Brasil

Juliana Franceschini
 Pesquisadora, ProPulmão, São Paulo (SP) Brasil

Fernando Uliana Kay
 Médico Preceptor, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; e Médico, Departamento de Apoio Diagnóstico, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil

Rodrigo Caruso Chate
 Médico, Departamento de Apoio Diagnóstico, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil

Altair da Silva Costa Júnior
 Médico Responsável, Ambulatório de Cirurgia Torácica Infantil, Disciplina de Cirurgia Torácica, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal

de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil; e Professor, Disciplina de Cirurgia Torácica, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP) Brasil

Fernando Nunes Galvão de Oliveira
 Médico Oncologista, CLION/GRUPO CAM, Salvador (BA) Brasil

André Luiz Cavalcante Trajano
 Cirurgião Torácico, Instituto Cardiopulmonar, Salvador (BA) Brasil

José Rodrigues Pereira
 Médico Pneumologista Assistente, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil

José Ernesto Succi
 Professor Assistente, Disciplina de Cirurgia Torácica, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil

Roberto Saad Junior
 Professor Titular, Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil

Referências

1. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999;354(9173):99-105. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)06093-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)06093-6)
2. Arenberg D, Kazerooni EA. Setting up a lung cancer screening program. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(2):277-85. PMID:22308520
3. Cicconelli R, Ferraz M, Santos W, Meinão I, Quaresma M. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação da qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-50.
4. Marcolino JA, Mathias LA, Piccinini Filho L, Guaratini AA, Suzuki FM, Alli LA. Hospital Anxiety and Depression Scale: a study on the validation of the criteria and reliability on preoperative patients. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007;57(1):52-62. PMID:19468618. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942007000100006>
5. Meneses-Gaya IC, Zuairi AW, Loureiro SR, Crippa JA. Psychometric properties of the Fagerström Test for Nicotine Dependence. *J Bras Pneumol*. 2009;35(1):73-82. PMID:19219334. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000100011>
6. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med*. 1997;157(8):849-55. PMID:9129544. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1997.00440290031002>
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Lung Cancer Screening Version 1.2012. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2011.
8. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2005;237(2):395-400. PMID:16244247. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2372041887>
9. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 2: pretest probability and algorithm. *Chest*. 2013;143(3):840-6. PMID:23460161. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-1487>

Reconstrução de parede torácica com placas de titânio após ressecção de tumor desmoide

Chest wall reconstruction with titanium plates after desmoid tumor resection

Fernando Luiz Westphal, Luís Carlos de Lima, José Corrêa Lima Netto, Stephany da Cunha Seelig, Katiene Frota de Lima

Ao Editor:

A reconstrução da parede torácica se torna necessária quando há defeitos de parede com diâmetro maior que 5 cm que comprometam a dinâmica respiratória. Seu objetivo é restaurar a integridade da parede, assim como manter a impermeabilização pleural, o padrão estético do contorno do tórax e a dinâmica respiratória. Além disso, objetiva-se proteger os órgãos vitais intratorácicos, evitando a herniação pulmonar e a respiração paradoxal e preservando a complacência pulmonar.^(1,2)

A indicação para a reconstrução óssea da parede torácica tem relação com o tamanho e a localização do defeito. Em defeitos na parede anterior, lateral e esternal, torna-se necessária a reconstrução, enquanto defeitos na parede posterior podem ser recobertos pelos músculos posteriores ou escápula, sendo desnecessária a utilização de próteses.⁽¹⁾

Ainda não há consenso quanto ao material ideal a ser utilizado em reconstrução de arcos costais. A literatura sugere a utilização da prótese de placas de titânio (STRATOS™, Strasbourg Thoracic Osteosynthesis System; Diagnostic Medical Systems, Pérols, França) para essa finalidade e, por tal motivo, relatamos o caso de uma paciente do sexo feminino, 25 anos, com queixa de dor torácica e dispneia discreta há cerca de um ano, relatando um aumento de volume do rebordo costal esquerdo.

Ao exame físico, foi observada uma tumoração em terço inferior da parede torácica anterior, com comprometimento da transição toracoabdominal à esquerda. A TC axial do tórax demonstrou uma tumoração de partes moles comprometendo a região do rebordo costal anterior esquerdo, com extensão para região abdominal e compressão do lobo hepático esquerdo, pericárdio anterior e parênquima pulmonar do lobo inferior esquerdo;

entretanto, sem sinais de invasão das estruturas. A tumoração media 12,0 × 11,0 × 7,5 cm.

A paciente foi submetida à ressecção da parede torácica, que incluiu tecidos moles e a porção anterior dos 6º, 7º e 8º arcos costais e o rebordo costal (Figura 1A). A análise histopatológica do tumor demonstrou ser um tumor desmoide — neoplasia benigna rara, não encapsulada, com alto poder infiltrativo local e alta taxa de recidiva após ressecção cirúrgica.⁽³⁾ A reconstrução da parede torácica foi realizada com tela PHYSIOMESH™ (ETHICON®; Johnson & Johnson, Somerville, NJ, EUA) e três placas de titânio, o STRATOS™ (Figura 1B).

O material ideal para a reconstrução deve apresentar as seguintes características: adaptabilidade, durabilidade, transparência ao raio X, mínima reação inflamatória e resistência à infecção. Os materiais geralmente utilizados são nylon, silicone, acrílico, Silastic® (Dow Corning Corp., Midland, MI, EUA), tela de Prolene®, tela de Vicryl® (poligalactina; ETHICON®), Gore-Tex® (politetrafluoretileno; Gore Company, Flagstaff, AZ, EUA) e tela de Marlex (polipropileno).^(1,2)

As telas de Marlex são os materiais mais utilizados atualmente, pois são fáceis de manipular, permeáveis e possuem alta resistência, durabilidade e baixo custo; além disso, são pouco suscetíveis à infecção. Porém, em contato com o pulmão, promovem aderências e intensa reação fibrótica que dificulta possíveis reoperações torácicas, além de não propiciarem uma adequada sustentação da parede torácica.⁽²⁾

A tela utilizada em nossa paciente (PHYSIOMESH™) é composta por duas camadas: uma película de Monocryl® (poliglecaprone 25), que é parcialmente absorvível e reduz a aderência aos órgãos viscerais (no presente caso, o pulmão, o diafragma e o pericárdio), facilitando uma nova intervenção cirúrgica caso seja necessária; e uma

película de Prolene® (polipropileno), compatível com a resistência necessária para a parede torácica, proporcionando uma cicatrização confortável. Essa tela é colocada entre o pulmão e as próteses de titânio, evitando a herniação pulmonar e protegendo o pulmão do contato com as placas.

O STRATOS™ é composto por grampos e barras de titânio, que formam um sistema protético vertical expansível. Tem sido utilizado recentemente para a fixação de fraturas de costela e na reconstrução torácica após a ressecção de tumores.⁽⁴⁾

As placas de titânio, quando integradas à parede torácica, formam uma camada do óxido altamente resistente à corrosão. Possuem a maior relação força-peso dentre os metais, ou seja, têm menor peso, mas mantêm uma rigidez semelhante à dos arcos costais. Apresentam a facilidade de integrar-se com os ossos, impedindo o desprendimento das costelas ao longo do tempo, e possuem maior resistência a infecções. Não causam interferência em exames de imagem e não impedem a realização de ressonância nuclear magnética.⁽⁵⁾

Os casos já publicados de pacientes que foram operados e receberam o STRATOS™ demonstraram que seu material não interfere na chance de recorrência de neoplasias no local. Alguns autores utilizaram o STRATOS™ em um paciente com sarcoma de Ewing de proporções semelhantes ao tumor em nossa paciente e, após 21 meses de acompanhamento, o paciente não apresentou recorrência da neoplasia.⁽⁶⁾

Não há estudos que definam o STRATOS™ como o método ideal na reconstrução de parede torácica; porém, esse é tecnicamente simples e bem tolerado. Além disso, outros relatos de caso descritos e artigos que comparam esse sistema com as técnicas mais antigas relatam uma melhor restauração do contorno dos arcos costais (Figura 2), preservação da mecânica da respiração e maior conforto. A manutenção da simetria da parede torácica evita a deformidade torácica local, assim como a escoliose observada em longo prazo em pacientes com colapso de uma das porções do tórax.^(4,6)

Salientamos a importância do presente relato, visto que é o primeiro descrito na literatura nacional pelo que sabemos. A opção de um substituto para os arcos costais amplia as chances de ressecções maiores da parede torácica, fato

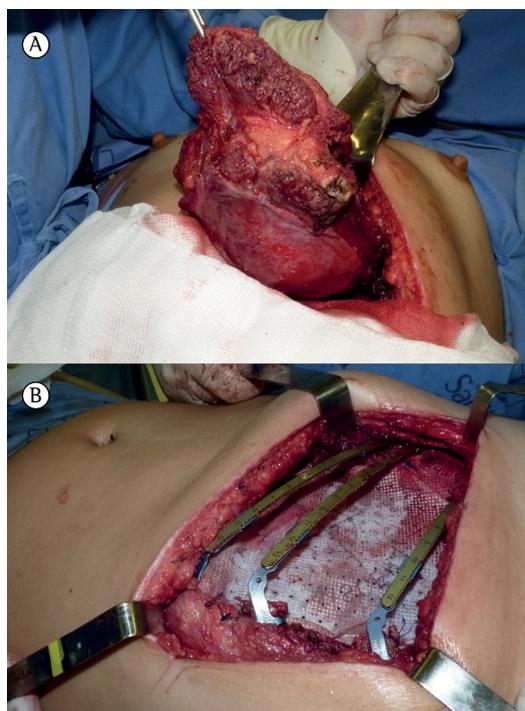


Figura 1 – Imagens da ressecção de tumor desmoide e reconstrução de parede torácica. Em A, tumoração do rebordo costal esquerdo exposta durante o ato operatório, incluindo arcos costais, músculos, porção distal do esterno e diafragma. Em B, reconstrução da parede com tela de duas camadas e barras de titânio.



Figura 2 – Aspecto da paciente no sexto mês de pós-operatório. Observa-se contorno do rebordo costal mantido, estável e simétrico.

importante para o tratamento de tumores com margens oncológicas.

Fernando Luiz Westphal
Diretor de Ensino e Pesquisa, Hospital
Universitário Getúlio Vargas, Faculdade
de Medicina, Universidade Federal do
Amazonas, Manaus (AM) Brasil

Luís Carlos de Lima
Chefe do Serviço de Cirurgia Torácica,
Hospital Universitário Getúlio Vargas,
Faculdade de Medicina, Universidade
Federal do Amazonas, Manaus (AM) Brasil

José Corrêa Lima Netto
Médico Assistente, Serviço de Cirurgia
Torácica, Hospital Universitário Getúlio
Vargas, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Amazonas,
Manaus (AM) Brasil

Stephany da Cunha Seelig
Acadêmica, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Amazonas,
Manaus (AM) Brasil

Katienne Frota de Lima
Acadêmica, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Amazonas,
Manaus (AM) Brasil

Referências

1. de Carvalho MV, Rebeis EB, Marchi E. Reconstrução da parede torácica nos defeitos adquiridos. *Rev Col Bras Cir.* 2010;37(1):64-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912010000100013>
2. Fernandez A. Técnicas de reconstrução da parede torácica. In: Camargo JJ, Pinto Filho DR, editors. *Tópicos de atualização em cirurgia torácica.* São Paulo: SBCT; 2011. p. 520-7.
3. Oliveira AF, Vieira LJ, Almeida EP, Nascimento AC, Guimarães RG, Costa RR. Tumor desmóide de parede torácica recidivado. *HU Rev.* 2010;36(4):344-7.
4. Billè A, Okiror L, Karenovics W, Routledge T. Experience with titanium devices for rib fixation and coverage of chest wall defects. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15(4):588-95. <http://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivs327>
5. Connar AS, Qureshi N, Smith I, Wells FC, Reisberg E, Wihlm JM. A novel titanium rib bridge system for chest wall reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(5):e46-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.01.069>
6. Billè A, Gisabella M, Errico L, Borasio P. A suitable system of reconstruction with titanium rib prosthesis after chest wall resection for Ewing sarcoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(2):293-6. <http://dx.doi.org/10.1510/icvts.2010.245902>

Oxigenação extracorpórea por membrana no tratamento da SARA pós-pneumonectomia

Extracorporeal membrane oxygenation for postpneumectomy ARDS

Maurício Guidi Saueressig, Patrícia Schwarz, Rosane Schlatter, Alexandre Heitor Moreschi, Orlando Carlos Belmonte Wender, Amarilio Vieira de Macedo-Neto

Ao Editor:

A SARA pós-pneumonectomia é uma complicação infrequente, porém com alta mortalidade (de 50% até 100%).⁽¹⁾ Gostaríamos de relatar um caso manejado satisfatoriamente com *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO, oxigenação extracorpórea por

membrana). Uma mulher branca de 31 anos, com diagnóstico de fibrose cística havia 10 anos, apresentava pneumonias repetidas e secundárias a bronquiectasias que predominavam no pulmão esquerdo (Figura 1A). Nos últimos dois anos, apesar do uso ininterrupto de antibiótico

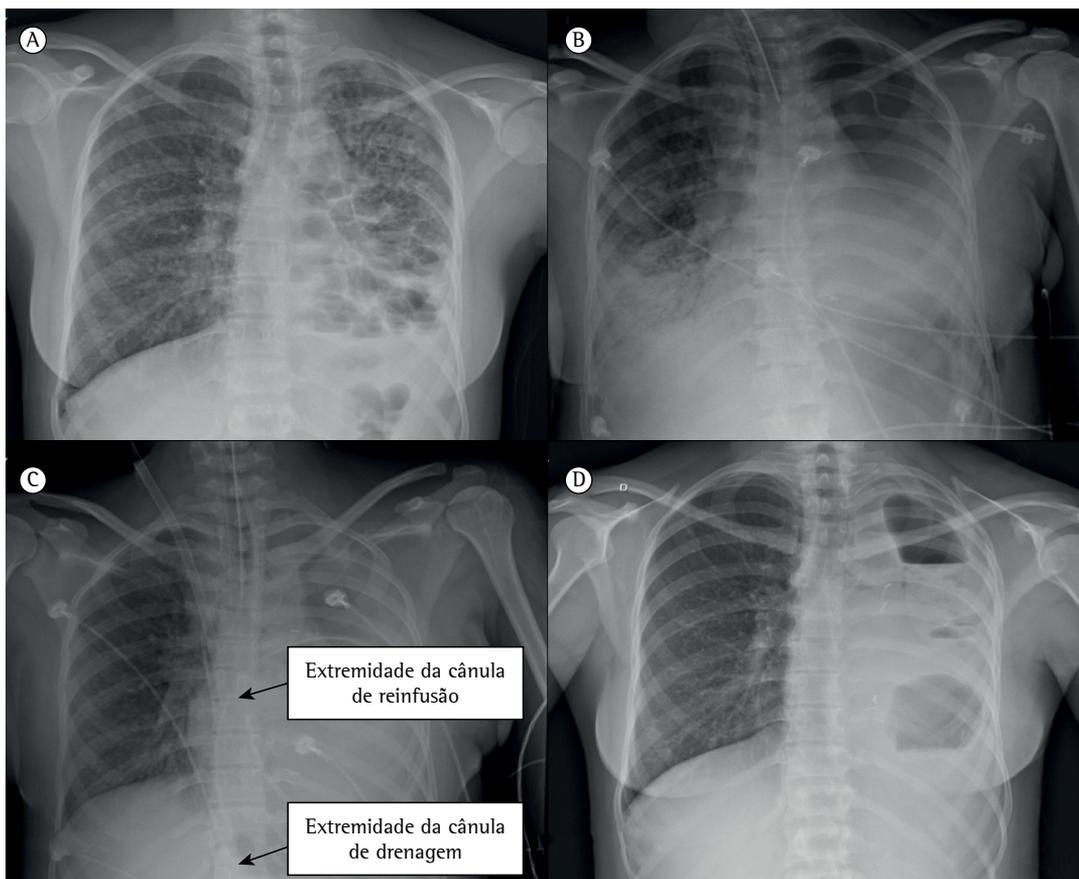


Figura 1 - Exames radiológicos que ilustram a evolução da paciente. Em A, radiografia de tórax no pré-operatório de pneumonectomia, com extensas bronquiectasias, redução de volume pulmonar e espessamento pleural à esquerda. Em B, radiografia no 3º dia de pós-operatório, com extensas consolidações à direita e cavidade pleural de pneumonectomia à esquerda. Em C, radiografia no dia do desmame da oxigenação extracorpórea por membrana, no 8º dia de pós-operatório, demonstrando regressão das consolidações à direita. Observam-se as cânulas venosas com as respectivas extremidades no átrio direito (linha de reinfusão) e na veia cava inferior na porção intra-hepática (linha de drenagem). Em D, radiografia retirada três meses após a alta hospitalar, demonstrando a cavidade de pneumonectomia à esquerda quase totalmente obliterada.

Tabela 1 – Condição clínica antes da implantação e no dia de retirada da oxigenação extracorpórea por membrana.

Gasometria arterial	Pré-ECMO	Desmame
pH	7	7,5
PaO ₂ , mmHg	108	136
PaCO ₂ , mmHg	115	57
PaO ₂ /FiO ₂	107	388
Ventilação mecânica		
PEEP, cmH ₂ O	8	6
FiO ₂	1,00	0,35
FR, ciclos/min	28	15
Volume corrente/peso ideal, mL/kg	4,4	5,8
Pressão de platô, cmH ₂ O	35	22
Pressão de pico inspiratório, cmH ₂ O	45	26
Complacência pulmonar estática, mL/cmH ₂ O	9	20
Hemodinâmica		
Noradrenalina, µg . kg ⁻¹ . min ⁻¹	0,16	0,00
Pressão arterial média, mmHg	66	90
FC, bpm	90	80
Exames séricos		
Lactato, mmol/L	0,4	0,9
Excesso de base, mmol/L	-3,5	17,0
Proteína C reativa, mg/L	231	17
Hemoglobina, g/dL	10	9
Sedação/bloqueio neuromuscular/escores		
Midazolam, mg . kg ⁻¹ . h ⁻¹	0,2	0
Fentanil, µg . kg ⁻¹ . h ⁻¹	4	2
Atracúrio, mg . kg ⁻¹ . h ⁻¹	0,6	0,0
SOFA	14	7
Escore de Murray	3,0	1,2

ECMO; *extracorporeal membrane oxygenation* (oxigenação extracorpórea por membrana); PEEP: *positive end-expiratory pressure* (pressão expiratória final positiva); e SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

(azitromicina, 500 mg v.o., três vezes por semana), apresentou sete infecções respiratórias, além de escarro purulento entre essas exacerbações. Dessa maneira, decidiu-se pela pneumonectomia esquerda. A evolução foi satisfatória até o 2º dia de pós-operatório (PO), quando ela iniciou com dispneia, tosse com escarro purulento, taquipneia, dor torácica em hemitórax à esquerda, estertores teilespiratórios em campo pulmonar inferior e hipoxemia (SaO₂ < 70%). O manejo inicial com ventilação não invasiva foi ineficaz, o que levou à instalação de ventilação mecânica (VM) no 3º PO (Figura 1B). Após 17 h de VM, a paciente mantinha-se com SARA, com hipoxemia e pH < 7,2, apesar das manobras de recrutamento alveolar, tentativas de redução do volume corrente, insuflação de oxigênio pela traqueia e bloqueio neuromuscular (Tabela 1). Assim, foi indicada a colocação da ECMO venovenosa (bomba centrífuga Revolution™ e oxigenador adulto EOS ECMO;

Sorin, Milão, Itália) com canulação femorojugular percutânea pela técnica de Seldinger – cânula arterial 19 F na veia jugular interna direita como via de reinfusão; cânula venosa 29 F na veia femoral direita como via de drenagem (Maquet, Rastatt, Alemanha). As punções venosas e o posicionamento intravascular das cânulas foram realizados sob orientação ecográfica à beira do leito. Definimos o tempo de coagulação ativada entre 160 e 200 segundos através de heparina não fracionada em infusão contínua i.v. O fluxo de sangue da ECMO, que inicialmente era de 60 mL . kg⁻¹ . min⁻¹, foi posteriormente ajustado para manter a PaO₂ > 50 mmHg, enquanto o fluxo de gás (*sweep gas*) foi titulado a fim de sustentar um pH ≥ 7,3. A temperatura da paciente permaneceu de 35,5-36,5°C. No mesmo momento, iniciamos o repouso pulmonar a partir da VM sob pressão controlada com parâmetros protetores (pressão de platô ≤ 25 cmH₂O, pressão expiratória final positiva de

5-15 cmH₂O e FiO₂ ≤ 0,4). A paciente apresentou melhora radiológica (Figura 1C), gasométrica e da complacência pulmonar progressivamente e, no 5º dia de suporte extracorpóreo, preencheu os critérios de desmame da ECMO (Tabela 1). Três horas após, foi extubada com sucesso. A alta hospitalar ocorreu 21 dias após a internação. Não houve complicações hemorrágicas ou tromboembólicas associadas à ECMO. Em relação aos custos preliminares da ECMO, foram gastos R\$ 26.315,00 com o circuito de oxigenação extracorpóreo, cânulas e materiais médico-hospitalares; R\$ 5.594,93 com diárias do CTI; e R\$ 1.560,23 com exames diagnósticos. O total gasto foi de R\$ 33.470,16. No entanto, verificou-se que o valor faturado pela autorização de internação hospitalar do Sistema Único de Saúde (SUS) consistiu em apenas R\$ 5.917,88.

A incidência de SARA após a pneumectomia esquerda é de aproximadamente 4%.⁽²⁾ Podemos citar como possíveis fatores desencadeantes a redução da drenagem linfática e a ventilação monopulmonar com hiperóxia, entre outros.⁽³⁾ Seu tratamento de suporte é centrado na VM; entretanto, nos casos de hipoxemia refratária, métodos como a pronação⁽⁴⁾ e a ECMO⁽⁵⁾ surgem como alternativas de resgate.

A ECMO é um método invasivo que corrige a hipoxemia grave e a hipercapnia com pH ≤ 7,2, enquanto proporciona reduções da FiO₂ (< 0,5) e da pressão de platô para níveis mais seguros, permitindo um maior repouso pulmonar em casos de SARA.^(6,7) Em nossa paciente, a presença de parâmetros altos de VM (FiO₂ > 0,8 e pressão de platô > 30 cmH₂O), associada a um pH < 7,2 com PaCO₂ > 100 mmHg, levaram à indicação precoce da ECMO, mesmo que a relação PaO₂/FiO₂ estivesse acima de 100 mmHg. Além disso, o valor calculado de 14 para o índice *Sequential Organ Failure Assessment* reflete a ausência de comprometimento multiorgânico de nossa paciente, demonstrando a política da equipe de ECMO do Hospital de Clínicas, localizado na cidade de Porto Alegre (RS), que busca o reconhecimento precoce de pacientes com SARA candidatos à ECMO que não se encontrem ainda em eminente risco de óbito. Essa conduta já foi defendida por outros grupos brasileiros de ECMO.^(8,9)

Em relação aos custos, a ECMO é uma nova tecnologia ainda não contemplada pelo SUS que, por sua vez, repassou ao hospital um valor que ressarcia menos de 20% daquele gasto com o respectivo tratamento. Dessa maneira, percebe-se

a necessidade de estudos de avaliação econômica da ECMO em nosso meio a fim de sustentar a sua inclusão como um procedimento pago pelo SUS.

A partir do presente relato, sugerimos o tratamento de resgate precoce com ECMO venovenosa de pacientes pós-pneumectomia que desenvolvem SARA com hipoxemia e acidose respiratória refratárias à VM, desde que haja experiência suficiente da equipe médica na condução dessa terapia, que ainda é complexa e tem alto custo.

Maurício Guidi Saueressig
Professor Adjunto, Departamento
de Cirurgia, Hospital de Clínicas de
Porto Alegre, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Porto Alegre (RS) Brasil

Patrícia Schwarz
Médica Intensivista, Serviço de
Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas
de Porto Alegre, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Porto Alegre (RS) Brasil

Rosane Schlatter
Doutoranda, Programa de
Pós-Graduação em Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Faculdade de
Medicina, Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil

Alexandre Heitor Moreschi
Médico, Serviço de Cirurgia Torácica,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Faculdade de Medicina, Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, Porto
Alegre (RS) Brasil

Orlando Carlos Belmonte Wender
Professor Adjunto, Departamento
de Cirurgia, Hospital de Clínicas de
Porto Alegre, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Porto Alegre (RS) Brasil

Amarilio Vieira de Macedo Neto
Professor Adjunto, Departamento
de Cirurgia, Hospital de Clínicas de
Porto Alegre, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Porto Alegre (RS) Brasil

Referências

1. Dulu A, Pastores SM, Park B, Riedel E, Rusch V, Halpern NA. Prevalence and mortality of acute lung injury and ARDS after lung resection. *Chest*. 2006;130(1): 73-78. PMID:16840385
2. Waller DA, Gebitekin C, Saunders NR, Walker DR. Noncardiogenic pulmonary edema complicating lung resection. *Ann Thorac Surg*. 1993;55(1):140-3. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(93\)90490-9](http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(93)90490-9)
3. Hyde BR, Woodside KJ. Postoperative acute respiratory distress syndrome development in the thoracic surgery patient. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;18(1):28-34. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semtevs.2005.12.002>
4. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-68. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214103>
5. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351-63. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61069-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61069-2)
6. Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, Matthay MA. Treatment of ARDS. *Chest*. 2001;120(4):1347-67. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.4.1347>
7. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(2):160-6. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200607-9150C>
8. Park M, Azevedo LC, Mendes PV, Carvalho CR, Amato MB, Schettino GP, et al. First-year experience of a Brazilian tertiary medical center in supporting severely ill patients using extracorporeal membrane oxygenation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(10):1157-63. [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2012\(10\)07](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2012(10)07)
9. Azevedo LC, Park M, Costa EL, Santos EV, Hirota A, Taniguchi LU, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe hypoxemia: time for reappraisal? *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):7-12. PMID:22407035

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.

Ensaio pictórico: 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 cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J.* 1999;14(6):304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol.* 2005;31 Supl 1:S9-15.

Resumos

3. Rubin AS, Hertzfel JL, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol.* 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology.* London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

Artigos publicados na internet

6. 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

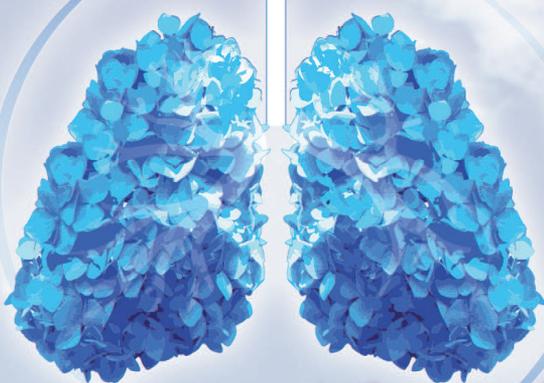
Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006.* Disponível em <http://www.icmje.org/>.

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:

jpneumo@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, n. 3.854, Saco Grande
CEP: 88.032-005 – Florianópolis/SC
Tel: (48) 3206-5404
E-mail: acapti@acapti.org.br | site: www.acapti.org.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, n. 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 Rosário da Silva Ramos Costa
Secretária: Denise Maria Costa Haidar
Endereço: Travessa do Pimenta, n. 46, Olho D'Água
CEP: 65.065-340 – São Luís/MA
Telefone: (98) 3226-4074 Fax: (98) 83231-1161
E-mail: rrcosta29@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Carlos Augusto Abreu Albrício
Secretário: Márcia Cristina Corrêa Vasconcelos
Endereço: Faculdade de Medicina, Praça Camilo Salgado, n. 1, Umarizal
CEP: 66.050-060 – 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, n. 225, Jatiuca
CEP: 57.036-800 – Maceió/AL
Telefone: (82) 33266618 | Fax: (82) 3235-3647
Email: sociedadealagoana.dt@gmail.com

SOCIEDADE AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Edson de Oliveira Andrade
Secretário: Mário Sérgio Monteiro Fonseca
Endereço: Rua Paraiba Conj. Abílio Nery, n. 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: Filadélfia Passos Rodrigues Martins
Secretária: Micheline Aquino de Paiva
Endereço: Av. Dom Luis, n. 300, sala 1.122, Aldeota
CEP: 60.160-230 – 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, n. 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, n. 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: Ayrces Benedita Duarte dos Anjos Pivetta
Secretário: Paulo Cesar da Silva Neves
Endereço: Avenida Érico Preza, 1275 Res. Alphaville, R. Das Mangabas, n. 1440, Jardim Itália
CEP: 78.060-758 – Cuiabá/MT
Telefone: (65) 9977-9367
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, n. 2.117 - 902, Bairro São Francisco
CEP: 79.010-210 – 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, n. 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, n. 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, n. 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, n. 161, sala 203, Centro
CEP: 30.130-180 – Belo Horizonte/MG
Tel/fax: (31) 3213-3197
E-mail: smpct@smpct.org.br

SOCIEDADE PARAIBANA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Geraldo Antônio de Medeiros
Secretário: Paulo Roberto de Farias Braga
Endereço: Dr. Severino Cruz, n. 277, Centro
CEP: 58.400-258 – Campina Grande/PB
Telefone: (83) 33214498 | 9971-5554
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, n. 5402, Conj. 105, 10º andar, Batel
CEP: 80.240-000 – 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, n. 235, Boa Viagem
CEP: 51.030-360 – 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: 64.000-180 – Teresina/PI
Telefone: (86) 3226-1054
E-mail: cromwellmelo@hotmail.com

SOCIEDADE SERGIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: José Barreto Neto
Secretário: Almiro Oliva Sobrinho
Endereço: Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211, Sala 206, Bairro São José
CEP: 49.010-410 – 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 Fisiologia

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



- **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.

EasyOne PRO



- **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).

SWISS
MADE



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 cetoconazol 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 e perturbações 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 Vannair®. MS – 1.1618.0234

