



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.40, número 3, p. 207-324 Maio/Junho 2014

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

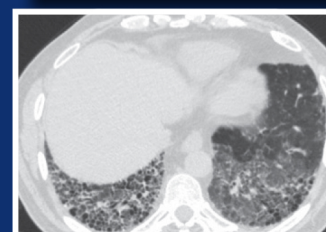
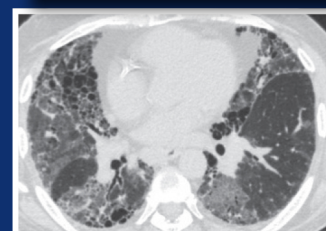
DESTAQUE

Questionário sobre a tosse crônica

Editorial: Catherine Acquadro, Ana Bayles, Elizabeth Juniper

Artigo de Revisão:

Combinação de enfisema e fibrose pulmonar



DPOC

Análise da dessaturação de oxigênio durante o teste de caminhada de seis minutos em pacientes com DPOC

Pacientes portadores de DPOC hospitalizados: análise do tratamento prévio

EXPERIMENTAL

Effects of acute and chronic administration of methylprednisolone on oxidative stress in rat lungs

FUNÇÃO PULMONAR

Pulmonary function in advanced uncomplicated singleton and twin pregnancy

MÉTODO DIAGNÓSTICO

Confiabilidade da coloração hematológica rápida para citologia de escarro

POLUIÇÃO

Qualidade do ar interno e saúde em escolas

TABAGISMO

Dependência nicotínica e perfil tabágico em pacientes com câncer de cabeça e pescoço

TOSSE

Questionário de Leicester sobre tosse crônica: tradução e adaptação cultural para a língua portuguesa falada no Brasil

TUBERCULOSE

Association between serum selenium level and conversion of bacteriological tests during antituberculosis treatment

Tuberculose em pacientes hospitalizados: características clínicas dos pacientes que iniciaram tratamento nas primeiras 24 h de permanência hospitalar

UTI

Performance of ICU ventilators during noninvasive ventilation with large leaks in a total face mask: a bench study

Free Full Text in English

www.jornaldepneumologia.com.br



Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.40, número 3, p. 207-324 Maio/Junho 2014

Editor Chefe

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

Editores Executivos

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

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

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

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

Editores Associados

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

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

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

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

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

Ilma Aparecida Paschoal – Universidade de Campinas, Campinas, SP

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

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

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

Conselho Editorial

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

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

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

Antonio Segorbe Luis – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

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

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

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

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

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

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

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

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, Montevideo, Uruguay

Irma de Godoy – Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Marc Miravittles – Hospital Clinic, Barcelona, España

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

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

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

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

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

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

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

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, Canada

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

Associação Brasileira
de Editores Científicos

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

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

ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS

SciELO_{Brazil}INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL



Jornal Brasileiro de Pneumologia

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

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

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

Diretoria da SBPT (Biênio 2013-2014):

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

CONSELHO FISCAL:

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

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

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

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

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

SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA

Endereço: SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 - Brasília - DF, Brasil. Telefone (55) (61) 3245-1030/ 0800 616218.
Assistente Editorial: Luana Maria Bernardes Campos. E-mail: 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

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO É PAÍS SEM POBREZA

Expediente



EDITORIAL

207 - Fighting respiratory diseases: divided efforts lead to weakness

Combate a doenças respiratórias: esforços divididos levam ao enfraquecimento

Rogelio Pérez-Padilla, Rafael Stelmach, Manuel Soto-Quiroz, Álvaro Augusto Cruz

211 - Translating patient-reported outcome measures: a multi-step process is essential

Tradução de medidas de resultados relatados pelo paciente: um processo composto de várias etapas é essencial

Catherine Acquadro, Ana Bayles, Elizabeth Juniper

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLES

213 - Questionário de Leicester sobre tosse crônica: tradução e adaptação cultural para a língua portuguesa falada no Brasil

Leicester Cough Questionnaire: translation to Portuguese and cross-cultural adaptation for use in Brazil

Manuela Brisot Felisbino, Leila John Marques Steidle, Michelle Gonçalves-Tavares, Marcia Margaret Menezes Pizzichini, Emilio Pizzichini

222 - Análise da dessaturação de oxigênio durante o teste de caminhada de seis minutos em pacientes com DPOC

Oxygen desaturation during the six-minute walk test in COPD patients

Maria Ângela Fontoura Moreira, Gabriel Arriola de Medeiros, Francesco Pinto Boeno, Paulo Roberto Stefani Sanches, Danton Pereira da Silva Júnior, André Frotta Müller

229 - Pacientes portadores de DPOC hospitalizados: análise do tratamento prévio

Hospitalized patients with COPD: analysis of prior treatment

Irai Luis Giacomelli, Leila John Marques Steidle, Frederico Fernandes Moreira, Igor Varela Meyer, Ricardo Goetten Souza, Mariângela Pimentel Pincelli

238 - Effects of acute and chronic administration of methylprednisolone on oxidative stress in rat lungs

Efeitos da administração aguda e crônica no estresse oxidativo em pulmões de ratos

Ronaldo Lopes Torres, Iraci Lucena da Silva Torres, Gabriela Laste, Maria Beatriz Cardoso Ferreira, Paulo Francisco Guerreiro Cardoso, Adriane Belló-Klein

244 - Pulmonary function in advanced uncomplicated singleton and twin pregnancy

Função pulmonar em mulheres com gestação única ou gemelar avançada e sem complicações

Anwar Hasan Siddiqui, Nazia Tauheed, Aquil Ahmad, Zehra Mohsin

250 - Confiabilidade da coloração hematológica rápida para citologia de escarro

Reliability of a rapid hematology stain for sputum cytology

Jéssica Gonçalves, Emilio Pizzichini, Marcia Margaret Menezes Pizzichini, Leila John Marques Steidle, Cristiane Cinara Rocha, Samira Cardoso Ferreira, Célia Tânia Zimmermann

259 - Qualidade do ar interno e saúde em escolas

Indoor air quality and health in schools

Ana Maria da Conceição Ferreira, Massano Cardoso



Sumário/Contents

269 - Association between serum selenium level and conversion of bacteriological tests during antituberculosis treatment

Associações entre níveis de selênio sérico e conversão de testes bacteriológicos durante o tratamento antituberculose

Milena Lima de Moraes, Daniela Maria de Paula Ramalho, Karina Neves Delogo, Priscila Fernandes Campino Miranda, Eliene Denites Duarte Mesquita, Hedi Marinho de Melo Guedes de Oliveira, Antônio Ruffino-Netto, Paulo César de Almeida, Rachel Ann Hauser-Davis, Reinaldo Calixto Campos, Afrânio Lineu Kritski, Martha Maria de Oliveira

279 - Tuberculose em pacientes hospitalizados: características clínicas dos pacientes que iniciaram tratamento nas primeiras 24 h de permanência hospitalar

Tuberculosis in hospitalized patients: clinical characteristics of patients receiving treatment within the first 24 h after admission

Denise Rossato Silva, Larissa Pozzebon da Silva, Paulo de Tarso Roth Dalcin

286 - Dependência nicotínica e perfil tabágico em pacientes com câncer de cabeça e pescoço

Nicotine dependence and smoking habits in patients with head and neck cancer

Adriana Ávila de Almeida, Celso Muller Bandeira, Antônio José Gonçalves, Alberto José Araújo

294 - Performance of ICU ventilators during noninvasive ventilation with large leaks in a total face mask: a bench study

Desempenho de ventiladores de UTI durante ventilação não invasiva com grandes vazamentos em máscara facial total: estudo em simulador mecânico

Maria Aparecida Miyuki Nakamura, Eduardo Leite Vieira Costa, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho, Mauro Roberto Tucci

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

304 - Combined pulmonary fibrosis and emphysema: an increasingly recognized condition

Combinação de fibrose pulmonar e enfisema: uma doença cada vez mais reconhecida

Olívia Meira Dias, Bruno Guedes Baldi, André Nathan Costa, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

RELATO DE CASO / CASE REPORT

313 - Simultaneous interstitial pneumonitis and cardiomyopathy induced by venlafaxine

Pneumonite intersticial e miocardiopatia simultâneas induzidas por venlafaxina

Pedro Gonçalves Ferreira, Susana Costa, Nuno Dias, Antônio Jorge Ferreira, Fátima Franco

CARTAS AO EDITOR / LETTER TO THE EDITOR

319 - Câncer de pulmão e schwannoma – as armadilhas da tomografia por emissão de prótons

Lung cancer and schwannoma – the pitfalls of positron emission tomography

Fernando Luiz Westphal, Luiz Carlos de Lima, José Correa Lima-Netto, Michel de Araújo Tavares, Felipe de Siqueira Moreira Gil

322 - Agenesia pulmonar unilateral

Unilateral pulmonary agenesis

Nulma Souto Jentzsch

Fighting respiratory diseases: divided efforts lead to weakness

Combate a doenças respiratórias: esforços divididos levam ao enfraquecimento

Rogelio Pérez-Padilla, Rafael Stelmach, Manuel Soto-Quiroz, Álvaro Augusto Cruz

Various respiratory diseases have been leading causes of death and morbidity over time, and that could be expected considering the huge interface between the respiratory system and the often hostile environment. The respiratory system filters almost 100,000 liters of air in an adult every day. The relevance of the burden of respiratory diseases has been recently emphasized by publications of the major respiratory societies in the world.⁽¹⁻⁴⁾

Tuberculosis, the white plague and the origin of pulmonology, was an epidemic and still causes a great number of deaths and morbidity, due to public health neglect and the AIDS epidemic. In addition, inefficacious treatment is an increasing problem, with the presence of mycobacteria that are resistant to all existing drugs. Acute respiratory infections (ARIs), especially pneumonia, cause deaths in all ages, being especially relevant in children in developing countries. ARIs are the most common cause of outpatient consultation in the majority of countries. Tuberculosis and ARIs will most likely remain as leading health problems in the near future.^(5,6) More recently, we have had to face chronic noncommunicable diseases in the rise, which was highlighted by the World Health Organization (WHO) in 2005.

⁽⁷⁾ Bronchial asthma affects approximately 10% of the world population, with great variations among the countries according to the International Study of Asthma and Allergy in Childhood,⁽⁸⁻¹⁶⁾ causing morbidity, impairment, poor quality of life, and substantial health expenditures, being on the rise in various countries. Although deaths are uncommon in asthma, virtually all ARIs can be considered preventable, and they decrease progressively with the proper treatment of patients. In addition, COPD affects from 8-20% of the adult populations in five cities of Latin America⁽¹⁷⁾ and is the third leading cause of death in the world. The disease, which ranks third or fourth among the top illnesses in various countries, has high morbidity and generates remarkably high health expenditures. Lung cancer is also on the rise, being among the ten leading causes of

death in 2010. Recently, a successful detection program in high-risk subjects based on chest CT scanning has been described.⁽¹⁸⁾

These "big five" respiratory diseases (ARI, tuberculosis, asthma, COPD, and lung cancer), due to their extremely high combined burden, should receive more attention by health and economy authorities in developing countries, in accordance with the recommendations of a recent report by the Forum of the International Respiratory Societies.⁽⁴⁾ In fact, if we group the codes of all respiratory diseases in the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) together, their burden and mortality are quite similar to those of cardiovascular diseases and cancer, and much higher than those of diabetes, which usually receives abundant funds for health care, research, and health promotion activities. Except for some priority regarding tuberculosis, respiratory diseases are often neglected in developing countries. In 2005 and 2008, respectively, 14.7% and 13.4% of all deaths had acute or chronic respiratory origin in Mexico,⁽¹⁹⁾ which was close to the proportion of all cancer and cardiovascular-related deaths. This happens frequently in other countries.⁽¹⁹⁾

The results of various studies have markedly increased the knowledge of the natural history of asthma and showed the relationship between persistent asthma during childhood and the development of chronic lung disease. It is relevant that prematurity is associated with significant decreases in lung function early in life, which influences the development of chronic lung disease later.

It is relevant to analyze why this is happening. One factor that contributes to the problem is the underestimation of the burden of respiratory diseases, and this is related to the imperfections of the ICD-10, which is based on different perspectives: by organs or systems (respiratory diseases for example, the J codes), by mechanisms of disease (infections, in which ARIs and tuberculosis are inserted), but also by the period of life of the patients (neonatal diseases, infectious or respiratory, are in a separate

section, as well as obstetrical problems). Various diseases overlap organs or systems and have to be classified in one of the major codes. For example, pulmonary thromboembolism, which is one of the major causes of mortality in pulmonary medicine, is classified in the cardiovascular disease group. Cancer is a very heterogeneous group, and lung cancer is classified in the C34 codes, although it is more closely related to COPD, due to smoking—a shared risk factor, than to other neoplasias.

The formation of the ICD-10 groups also depends on the emphasis and priorities identified by the WHO and other health care organizations, which explains the existence of a group for neonatal and obstetrical diseases, regardless of the organ affected or the mechanism of disease.

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is also extremely common, since it affects 2–4% of the population.^(20,21) In childhood, it appears because of tonsil and adenoid hypertrophy; in adulthood and in the elderly, obesity is the leading risk factor.⁽²²⁾ OSAS requires permanent treatment with continuous positive airway pressure, increases the risk of accidents and learning difficulties, reduces quality of life, and leads to metabolic and cardiovascular complications.⁽²³⁾ Hypoxemia is relevant in cities at moderate or high altitude, which are common in Latin America. In Mexico City (2,240 m above sea level), 6% of individuals aged 40 years or older present with $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ ⁽²⁴⁾; however, less than 8% of these individuals have been prescribed oxygen therapy.

Official Ministries and Departments of Health in various countries, as well as the WHO, tend to follow the ICD-10 compartmentalization. For example, there are different departments or divisions for tuberculosis, ARIs, and chronic respiratory diseases. This segregation conflicts with the everyday reality in primary health care,⁽²⁵⁾ which is relevant and shall be integrated and multifunctional.⁽²⁶⁾ Integrality and multifunctionality are difficult to achieve with separate programs for common respiratory diseases. In addition, patients with acute or chronic lung diseases seek primary care because of a limited variety of respiratory symptoms. Guidelines for the treatment of respiratory diseases are varied, and before using them, health professionals have to decide what is appropriate for the patient, knowing that overlapping of acute and chronic diseases is common, such as asthma or COPD and

acute respiratory infection, or acute respiratory infection and lung cancer.

The training of health care personnel, both in primary care and in specialties, disregards the ICD-10 classification and the WHO recommendations and includes acute, chronic, communicable, and noncommunicable diseases all together, as it happens in the real world.

Cumulative exposure to tobacco (by active or second-hand smoking), occupational fumes, and indoor and outdoor air pollution are known risks for various respiratory diseases. With aging, these risks are increased by higher prevalences of obesity and diabetes, lack of vaccination for preventable infections, and other traditional causes of death, such as tuberculosis.

National respiratory programs are uncommon when compared with programs for other diseases, despite their relevance. When they exist, they are separated in accordance with the ICD codes or the WHO departments; however, we need them to be integrated in primary health care. A patient with chronic cough and phlegm requires an investigation for tuberculosis; nevertheless, most of them do not have tuberculosis and are finally sent somewhere else. More importantly, that patient has a health problem, which requires evaluation and treatment, regardless of whether it is an acute, subacute, or chronic condition. This should be the role of an integrated program, including medical attention for infections, cancer, asthma, and COPD, regardless of their ICD-10 codes or the organization of departments in Ministries of Health or the WHO. The compartmentalization of public health care initiatives against respiratory conditions in Latin America and in other countries might result in the weakness of the whole system. Just as an example, COPD causes more deaths than AIDS, breast cancer, cervical cancer, and prostate cancer together in Mexico and in Latin America. There are national cancer programs in many countries, but no COPD programs that cover all levels of health care.

The Practical Approach to Lung Health (PAL), a WHO program,^(27–31) proposes integration in primary health care by using as its first step the syndromic diagnosis, starting in the tuberculosis clinics that are present everywhere, and taking care of all of the individuals screened for tuberculosis with negative tests. This is a sound program, since it expands with funding and training from existing assets and reinforces the tuberculosis

program, which is abandoned or underfunded in various places. An integrated program not only deals with neglected diseases, such as COPD, asthma, and lung cancer, but also reinforces existing programs, such as tuberculosis programs and, in some countries, acute respiratory disease programs. Programs similar to PAL have been able to reduce the use of antibiotics and symptomatic medications, as well as to resolve increasingly health problems in primary health care, reinforcing the fight against tuberculosis. Single disease programs have shown that asthma and COPD patients receive better health care, impairment decreases, and fewer hospitalizations occur, provided that access to drugs is secured.⁽³²⁻³⁴⁾ In addition, this type of programs reduces deaths and health expenditures in asthma and COPD.⁽³⁵⁾ which would be included in integrated programs.

Prevention is definitely the key, and anti-tobacco regulations considerably help. The health care costs of tobacco-related diseases are considerably higher than are tobacco product taxation. Campaigns against other respiratory risk factors—outdoor and indoor air pollution, occupational risks, obesity, among others—are required but uncommon. Anti-tobacco advice and medications, which are part of the effective recommendations by the WHO, should be included in an integrated respiratory program.

One-disease national programs have various potential problems emphasized by the WHO: difficulties in long-term sustainability and in the transition to multifunctional integrated programs; duplicity of supervision and training; and possible discrimination against patients outside the program. Integrated programs similar to PAL require adaptations to the necessities of the area or the country in which they are implemented. For example, in South Africa, an integrated program includes the diagnosis and treatment of HIV and AIDS, which are leading local health problems.

In summary, we would do a great service to patients with respiratory diseases if we offer them integrated primary health care programs similar to what PAL proposes. We would have better grounds to compete for funding if the proposal is part of a successful strategy that includes integration. The way things are at the moment—the fragmented, underfunded organization of health care, regardless of its origins—might be an obstacle rather than an asset in order to improve respiratory health.

Rogelio Pérez-Padilla
Investigator, National Institute of
Respiratory Diseases, Mexico City,
Mexico

Rafael Stelmach
Associate Professor, Pulmonary
Division, Heart Institute, University of
São Paulo Hospital das Clínicas, São
Paulo, Brazil

Manuel Soto-Quiroz
Chief of Pulmonary Medicine, Hospital
Nacional de Niños, San José, Costa Rica

Álvaro Augusto Cruz
Head, Center of Excellence in Asthma,
Federal University of Bahia, Salvador,
Brazil

References

1. Ferkol T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(3):404-6. <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201311-405PS>
2. Schluger NW, Koppaka R. Lung disease in a global context. A call for public health action. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(3):407-16 <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201312-420PS>
3. Zar HJ, Ferkol TW. The global burden of respiratory disease-impact on child health. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(5):430-4 <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23030>
4. American Thoracic Society [homepage on the Internet]. New York: the Society. [cited 2014 Apr 11]. Respiratory diseases in the world: realities of today—opportunities for tomorrow. An advocacy statement of the Forum of International Respiratory Societies (FIRS). Available from: <http://www.thoracic.org/newsroom/firs.php>
5. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9064):1498-504. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07492-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07492-2)
6. Lopez AD, Mathers CD. Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002-2030. *Ann Trop Med Parasitol*. 2006;100(5-6):481-99. <http://dx.doi.org/10.1179/136485906X97417>
7. World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment. Geneva: World Health Organization; 2005.
8. Del-Rio-Navarro B, Del Rio-Chivardi JM, Berber A, Sienna-Monge JJ, Rosas-Vargas MA, Baeza-Bacab M. Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27(4):334-40. <http://dx.doi.org/10.2500/aap.2006.27.2880>
9. Del-Rio-Navarro B, Berber A, Blandón-Vijil V, Ramirez-Aguilar M, Romieu I, Ramírez-Chanona N, et al. Identification of asthma risk factors in Mexico City in an International Study of Asthma and Allergy in Childhood

- survey. *Allergy Asthma Proc.* 2006;27(4):325-33. <http://dx.doi.org/10.2500/aap.2006.27.2874>
10. Morfin-Maciél B, Barragán-Mejúero Mde L, Nava-Ocampo AA. Individual and family household smoking habits as risk factors for wheezing among adolescents. *Prev Med.* 2006;43(2):98-100. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2006.04.002>
 11. Violante R, del Río Navarro BE, Berber A, Ramírez Chanona N, Baeza Bacab M, Sienra Monge JJ. Obesity risk factors in the ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) in Mexico City. *Rev Alerg Mex.* 2005;52(4):141-5.
 12. Del Río-Navarro BE, Hernández-Román MP, Espinola Reyna G, Berber A, Escalante-Domínguez AJ, González-Reyes M, et al. A comparative study of bronchodilator reversibility with albuterol, between asthma symptomatic and asymptomatic children according to ISAAC questionnaire in Mexico City. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2004;32(6):334-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0546\(04\)79265-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0546(04)79265-4)
 13. Barraza-Villarreal A, Sanín-Aguirre LH, Téllez-Rojo MM, Lacasa-a-Navarro M, Romieu I. Prevalence of asthma and other allergic diseases in school children from Juarez City, Chihuahua [Article in Spanish]. *Salud Publica Mex.* 2001;43(5):433-43. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-36342001000500007>
 14. Mendoza-Mendoza A, Romero-Cancio JA, Pe-a-Rios HD, Vargas MH. Prevalence of asthma in schoolchildren from the Mexican city Hermosillo [Article in Spanish]. *Gac Med Mex.* 2001;137(5):397-401.
 15. Rojas Molina N, Legorreta Soberanis J, Olvera Guerra F. Prevalence and asthma risk factors in municipalities of the State of Guerrero, Mexico [Article in Spanish]. *Rev Alerg Mex.* 2001;48(4):115-8.
 16. Totto-Cano MI, Sanín-Aguirre LH, González V, Ruiz-Velasco S, Romieu I. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in school children in the city of Cuernavaca, Mexico [Article in Spanish]. *Salud Publica Mex.* 1997;39(6):497-506.
 17. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Mui-o A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005;366(9500):1875-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
 18. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1763-71. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa060476>
 19. Perez-Padilla R. Hidden respiratory disease-associated deaths. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(4):458-64.
 20. Torre-Bouscoulet L, Chávez E, Meza MS, Vázquez JC, Franco F, Muino A, et al. Snoring and sleep-related symptoms in three Latin-American cities. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:A767.
 21. Torre MA, Vazquez JC, Mui-o A, Marquez M, Lopez MV, Lisboa C, et al. Síntomas asociados al dormir en 4 ciudades de Latinoamérica: estudio con base poblacional. 100° Reunión Reglamentaria de la Asociación de Investigación Pediátrica. 2005 Jun 3-4; Hacienda Vista Hermosa, Morelos, México; 2005.
 22. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2005;165(20):2408-13. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.20.2408>
 23. Torre Bouscoulet L, López Escárcega E, Castorena Maldonado A, Vázquez García JC, Meza Vargas MS, Pérez-Padilla R. Continuous positive airway pressure used by adults with obstructive sleep apneas after prescription in a public referral hospital in Mexico City [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol.* 2007;43(1):16-21. <http://dx.doi.org/10.1157/13096996>
 24. Perez-Padilla R, Torre-Bouscoulet L, Mui-o A, Marquez MN, Lopez MV, de Oca MM, et al. Prevalence of oxygen desaturation and use of oxygen at home in adults at sea level and at moderate altitude. *Eur Respir J.* 2006;27(3):594-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00075005>
 25. International Conference on Primary Health Care. Declaration of Alma-Ata. *WHO Chron.* 1978;32(11):428-30.
 26. Organización Mundial de la Salud. La atención primaria de salud. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008.
 27. Bateman E, Feldman C, Mash R, Fairall L, English R, Jithoo A. Systems for the management of respiratory disease in primary care--an international series: South Africa. *Prim Care Respir J.* 2009;18(2):69-75.
 28. Bheekie A, Buskens I, Allen S, English R, Mayers P, Fairall L, et al. The Practical Approach to Lung Health in South Africa (PALSA) intervention: respiratory guideline implementation for nurse trainers. *Int Nurs Rev.* 2006;53(4):261-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1466-7657.2006.00520.x>
 29. English RG, Bateman MD, Zwarenstein MF, Fairall LR, Bheekie A, Bachmann MO, et al. Development of a South African integrated syndromic respiratory disease guideline for primary care. *Prim Care Respir J.* 2008;17(3):156-63. <http://dx.doi.org/10.3132/pcrj.2008.00044>
 30. Camacho M, Nogales M, Manjon R, Del Granado M, Pio A, Ottmani S. Results of PAL feasibility test in primary health care facilities in four regions of Bolivia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(11):1246-52.
 31. Murray JF, Pio A, Ottmani S. PAL: a new and practical approach to lung health. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(11):1188-91.
 32. Haahela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax.* 2006;61(8):663-70. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.055699>
 33. Tuomisto L, Erhola M, Kaila M, Brander PE, Puolijoki H, Kauppinen R, et al. Asthma Programme in Finland: high consensus between general practitioners and pulmonologists on the contents of an asthma referral letter. *Prim Care Respir J.* 2004;13(4):205-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcrj.2004.04.001>
 34. Tuomisto LE, Erhola M, Kaila M, Brander PE, Kauppinen R, Puolijoki H, et al. The Finnish national asthma programme: communication in asthma care--quality assessment of asthma referral letters. *J Eval Clin Pract.* 2007;13(1):50-4. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2753.2006.00645.x>
 35. Pietinalho A, Kinnula VL, Sovijärvi AR, Vilkinen S, Säynäjäkangas O, Liippo K, et al. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. The Finnish Action Programme, interim report. *Respir Med.* 2007;101(7):1419-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.01.022>

Translating patient-reported outcome measures: a multi-step process is essential

Tradução de medidas de resultados relatados pelo paciente:
um processo composto de várias etapas é essencial

Catherine Acquadro, Ana Bayles, Elizabeth Juniper

What does “translating” mean? Whilst theories are discussed elsewhere,⁽¹⁾ the definition given by Umberto Eco⁽²⁾ seems refreshing and sensible: translating means “saying *almost* the same thing.” What, however, is the extent of “almost” and how do you evaluate it? According to Eco, being faithful to a source document is not performing a “word for word” translation but a “world for world” translation and negotiating with the requirements of the source world becomes the key issue. In other words, the elasticity of *almost* depends on criteria that should be discussed and defined before embarking on the translation as such and in collaboration with the author of the original text.

When preparing patient-reported outcome (PRO) instruments for use internationally, it is helpful to remember Umberto Eco’s observation. Regulators have focused their interest on the validity of the translations and their ability to express and investigate equivalent concepts across all language versions. With the question: “Are health-related quality of life (HRQoL) instruments internationally validated?,”⁽³⁾ the European Medicines Agency clearly made the aspect of equivalence one of the key issues of HRQoL evaluation. The US Food and Drug Administration shares this view in its guidance, section III.G.3., and provides some recommendations.⁽⁴⁾ The guidance states: “*Regardless of whether the instrument was developed concurrently in multiple cultures or languages or whether a fully developed instrument was adapted or translated to new cultures or languages, we recommend that sponsors provide evidence that the content validity and other measurement properties are adequately similar between all versions used in the clinical trial. We will review the process used to translate and culturally adapt the instrument for populations that will use them in the trial.*”

Several reviews^(5,6) suggest that using a rigorous and multi-step process with centralized review procedures may lead to better translations of

PRO measures and can meet the regulators’ requirements stated above. Usually, the process of translating PRO measures involves the following steps: translation of the original instrument into the target language by two independent translators and reconciliation into one version (forward step); translation of the reconciled version back into the language of the original instrument (backward step); review of the reconciled version with the participation of the developer of the original instrument; test on a panel of patients living in the target country (cognitive interview step); review of the test by a panel of experts; and finalization of the translated version of the instrument. Of course, all of those steps should always be preceded by one crucial step: one should always request permission to translate from the developer of the original instrument, to prevent any misuse or modifications that would impair the right of the original developer to the integrity of the instrument.⁽⁷⁾

As previously mentioned, equivalence in content validity between the original and the translated versions is crucial. Validating the content of a PRO measure requires providing evidence that the questionnaire contains all the problems that are most important to the patients who are going to complete the questionnaire. Cultural and environmental (i.e., climate) issues have to be taken into consideration (e.g., going to market/doing one’s shopping may be a problem in many countries but not so much in the United States, where most people drive; in tropical countries, asthma patients do not have to contend with snow and icy winds). Therefore the cognitive interviews with the patients must cover not only issues of comprehension but also cultural and environmental issues. Relevance of the questions to respondents should be checked and those that are obviously lacking from the perspective of content validity should be changed. For example, in the Pediatric Asthma Caregiver’s Quality of Life Questionnaire (PACQLQ), which

was developed in Canada, caregivers reported that they were “angry” because their child had asthma. Therefore, this concept was included in the original PACQLQ. However, in every other country in the world, that is not an emotion that is frequently experienced by caregivers—instead, they are “sad”. Translated versions of the PACQLQ include this concept of sadness.

In their paper entitled “*Leicester Cough Questionnaire: translation to Portuguese and cross-cultural adaptation for use in Brazil*”, Felisbino et al.⁽⁸⁾ describe such a multi-step process and provide evidence that the Brazilian version of the Leicester Cough Questionnaire (LCQ) measures the same concepts as the original English version and can be widely used to assess the quality of life of patients with chronic cough in Brazil. They describe how the Brazilian version of the LCQ was created in collaboration with the developer of the original questionnaire to ensure that the intent of the original items was appropriately captured in the translation. They report that there were no difficulties in translating words referring to symptoms, physical activities, or activities of daily living. However, some English-language idioms and phrases, such as “fed up” and “overall enjoyment”, were the objects of review and discussion. In addition, there was a need to adjust the verb tense so that the addressed situation made sense in Portuguese. Felisbino et al. also show that testing the translation on a panel of Brazilian patients was a crucial step in developing the final translated version of the LCQ. The questionnaire was administered to ten participants with chronic cough in order to determine its acceptability, clarity, and understandability. Although the participants had varied educational levels, no significant difficulties that would prevent them from understanding the questionnaire were identified. This indicates that the measure produced can be administered to individuals from various socioeconomic classes and cultural backgrounds. The analysis of the responses given during the cognitive debriefing process showed that few items needed to be revised because of problems related to understandability. This finding is of great relevance because it shows the robustness of the process of translation and cross-cultural adaptation. The next steps will involve clinical studies in patients with chronic cough to evaluate the psychometric properties (i.e., validity, reliability and responsiveness) of

the Brazilian LCQ, with the objective of achieving properties similar to those of the original.

Catherine Acquadro
Scientific Advisor, Mapi, Lyon, France

Ana Bayles
Head of Linguistic Validation, Mapi,
Lyon, France

Elizabeth Juniper
Professor Emeritus, Department of
Clinical Epidemiology and Biostatistics,
McMaster University, Canada

References

1. Acquadro C, Jambon B, Ellis D, Marquis P. Language and translation issues. In: Spilker B, editor. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 575-85.
2. Eco U. Experiences in Translations. Toronto: University of Toronto Press; 2008.
3. Chassany O, Sagnier P, Marquis P, Fulleton S, Aaronson N. Patient reported outcomes and regulatory issues: the example of health-related quality of life - A European guidance document for the improved integration of HRQL assessment in the drug regulatory process. Drug Inf Assoc J. 2002;36(1):209-38. <http://dx.doi.org/10.1177/009286150203600127>
4. U.S. Food and Drug Administration [homepage on the Internet]. Silver Spring, MD: the Administration [cited 2014 Jan 1]. Guidance for Industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. [Adobe Acrobat document, 39p.]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf>
5. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Value Health. 2005;8(2):94-104. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x>
6. Acquadro C, Conway K, Hareendran A, Aaronson N; European Regulatory Issues and Quality of Life Assessment (ERIQA) Group. Literature review of methods to translate health-related quality of life questionnaires for use in multinational clinical trials. Value Health. 2008;11(3):509-21. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00292.x>
7. World Intellectual Property Organization [homepage on the Internet]. Geneva: the Organization [cited 2014 Apr 24]. Berne Convention for the Protection of Literary and Artistic Works. [about 45 screens]. Available from http://www.wipo.int/treaties/en/ip/berne/trtdocs_wo001.html. Accessed 24 April 2014.
8. Felisbino MB, Steidle LJ, Gonçalves-Tavares M, Pizzichini MM, Pizzichini E. Leicester Cough Questionnaire: translation to Portuguese and cross-cultural adaptation for use in Brazil. J Bras Pneumol. 2014;40(3):213-221.

Questionário de Leicester sobre tosse crônica: tradução e adaptação cultural para a língua portuguesa falada no Brasil*

Leicester Cough Questionnaire: translation to Portuguese
and cross-cultural adaptation for use in Brazil

Manuela Brisot Felisbino, Leila John Marques Steidle, Michelle Gonçalves-Tavares,
Marcia Margaret Menezes Pizzichini, Emilio Pizzichini

Resumo

Objetivo: Traduzir e adaptar culturalmente o *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ) para a língua portuguesa falada no Brasil. **Métodos:** A adaptação cultural de um questionário de qualidade de vida envolve a tradução conceitualmente equivalente à versão original e culturalmente aceitável ao país em que será utilizado. O protocolo aplicado consistiu na tradução do LCQ para a língua portuguesa por três tradutores brasileiros com fluência na língua inglesa e sua retradução para a língua original por um tradutor nascido em um país de língua inglesa e com fluência na língua portuguesa. A versão retraduzida foi avaliada por um dos autores do questionário original para assegurar sua equivalência e, posteriormente, o questionário foi revisado por um comitê de especialistas que realizou ampla revisão do instrumento. O desdobramento cognitivo consistiu em testar a compreensão, clareza e aceitabilidade do questionário traduzido na população alvo, aplicando-o em dez pacientes portadores de tosse crônica. Com base nisso, foi realizada a formulação da versão brasileira final do LCQ após sua aprovação pelo comitê. **Resultados:** Poucos itens foram questionados pelo autor da versão original e revistos pelo comitê de especialistas. A versão portuguesa do LCQ apresentou boa aceitabilidade e compreensão por todos os entrevistados no desdobramento cognitivo, demonstrando a robustez do processo de tradução e adaptação cultural. **Conclusões:** A versão final traduzida e adaptada para uso no Brasil mostrou ser de fácil compreensão e aplicação.

Descritores: Qualidade de vida; Traduções; Questionários; Tosse.

Abstract

Objective: To translate the Leicester Cough Questionnaire (LCQ) to Portuguese and adapt it for use in Brazil. **Methods:** Cross-cultural adaptation of a quality of life questionnaire requires a translated version that is conceptually equivalent to the original version and culturally acceptable in the target country. The protocol used consisted of the translation of the LCQ to Portuguese by three Brazilian translators who were fluent in English and its back-translation to English by another translator who was a native speaker of English and fluent in Portuguese. The back-translated version was evaluated by one of the authors of the original questionnaire in order to verify its equivalence. Later in the process, a provisional Portuguese-language version was thoroughly reviewed by an expert committee. In 10 patients with chronic cough, cognitive debriefing was carried out in order to test the understandability, clarity, and acceptability of the translated questionnaire in the target population. On that basis, the final Portuguese-language version of the LCQ was produced and approved by the committee. **Results:** Few items were questioned by the source author and revised by the committee of experts. During the cognitive debriefing phase, the Portuguese-language version of the LCQ proved to be well accepted and understood by all of the respondents, which demonstrates the robustness of the process of translation and cross-cultural adaptation. **Conclusions:** The final version of the LCQ adapted for use in Brazil was found to be easy to understand and easily applied.

Keywords: Quality of life; Translations; Questionnaires; Cough.

*Trabalho realizado no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.

Endereço para correspondência: Emilio Pizzichini. Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas, Hospital Universitário da UFSC, Campus Universitário, Trindade, CEP 88040-970, Florianópolis, SC, Brasil.

Tel/Fax: 55 48 3234-7711. E-mail: pizzichi@matrix.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 27/8/2013. Aprovado, após revisão, em 5/12/2013.

Introdução

A tosse se apresenta como um dos sintomas mais comuns na prática clínica. Habitualmente a tosse é aguda e autolimitada; no entanto, em uma proporção importante de pacientes, a tosse pode se apresentar como um sintoma crônico isolado.⁽¹⁾ Esses pacientes sofrem uma considerável morbidade física e psicológica.⁽²⁾ Tosse crônica é definida como toda tosse com duração superior a oito semanas, sem outros achados clínicos concomitantes, permanecendo sem diagnóstico definitivo após a avaliação clínica inicial.⁽³⁾ Dentre as causas mais frequentes de tosse crônica, destacam-se a síndrome do gotejamento pós-nasal, tosse variante da asma, doença do refluxo gastroesofágico e bronquite eosinofílica.^(4,5)

A quantificação e a padronização do impacto dos sintomas em um determinado período de tempo podem ser obtidas através de questionários de qualidade de vida genéricos,⁽⁶⁾ ou, mais recentemente, através de questionários especificamente construídos para uma determinada doença^(7,8) ou ainda para um determinado problema, como o caso da tosse crônica.^(9,10) Atualmente existem dois questionários válidos que avaliam a qualidade de vida em pacientes portadores de tosse: o *Cough Quality-of-Life Questionnaire*,⁽⁹⁾ desenvolvido por French et al., e o *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ),⁽¹⁰⁾ desenvolvido e validado por Birring et al. com o objetivo de avaliar de forma objetiva e simples esse sintoma e seu impacto no estado de saúde dos portadores de tosse crônica. O LCQ pode, também, ser usado na avaliação temporal da evolução da tosse e no acompanhamento da resposta ao tratamento. O LCQ é autoaplicativo e requer menos de cinco minutos para ser concluído. É composto por 19 itens subdivididos em três domínios: físico (perguntas 1, 2, 3, 9, 10, 11, 14 e 15), psicológico (perguntas 4, 5, 6, 12, 13, 16 e 17) e social (perguntas 7, 8, 18 e 19). As respostas são quantificadas pelo paciente em uma escala Likert que varia de 1 a 7 pontos. Para o cálculo do LCQ, deve-se realizar uma soma da pontuação das perguntas de cada domínio. Divide-se esse valor pelo número de perguntas do respectivo domínio. O escore total é o resultado da adição dos escores de cada domínio e varia de 3 a 21, sendo que uma pontuação mais próxima de 21 indica um melhor estado de saúde ou uma menor influência da tosse na qualidade de vida do paciente.

Por se tratar de um instrumento desenvolvido originalmente na língua inglesa, o LCQ deve ser traduzido e adaptado às circunstâncias sociais e culturais do local onde se pretende utilizá-lo, caso contrário um novo instrumento deveria ser desenvolvido com esse objetivo.⁽¹¹⁾ Dessa forma, a adaptação cultural de um instrumento psicométrico é um processo complexo que envolve sua tradução conceitualmente equivalente ao original e culturalmente aceitável ao país no qual o questionário será utilizado.⁽¹²⁾ Devem-se buscar equivalências técnicas e semânticas entre as versões fonte e alvo para se evitar futuros erros de interpretação dos dados. A adaptação cultural de um instrumento estará completa quando as qualidades psicométricas do instrumento traduzido forem estudadas.⁽¹³⁾

Até o presente, nenhum instrumento de avaliação da qualidade de vida e estado de saúde em pacientes portadores de tosse crônica foi elaborado ou validado para uso no Brasil. Portanto, o presente estudo teve como objetivo a tradução e a adaptação cultural do LCQ⁽¹⁰⁾ para a língua portuguesa falada no Brasil.

Métodos

Este é um estudo metodológico que envolve a tradução e a adaptação cultural, para a língua portuguesa falada no Brasil, de um instrumento específico para medir a qualidade de vida relacionada ao estado de saúde em pacientes portadores de tosse crônica, o LCQ.⁽¹⁰⁾ O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). A tradução e a adaptação cultural do LCQ seguiram os pressupostos publicados por Guillemin et al.⁽¹⁴⁾ e Wild et al.⁽¹⁵⁾ No Brasil, Tavares et al. utilizaram essa metodologia para a adaptação cultural de um questionário de controle de asma para a língua portuguesa falada no Brasil.⁽¹⁶⁾ A Figura 1 especifica cada etapa da pesquisa.

A população do estudo foi intencionalmente composta por dez pacientes de ambos os sexos, alfabetizados, com idade superior a 18 anos, portadores de tosse crônica e sem uso de tratamento específico. Esses pacientes, selecionados do Ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário da UFSC e de uma clínica privada de medicina respiratória de Florianópolis (SC), foram convidados a participar da etapa de desdobramento cognitivo do processo de adaptação cultural do

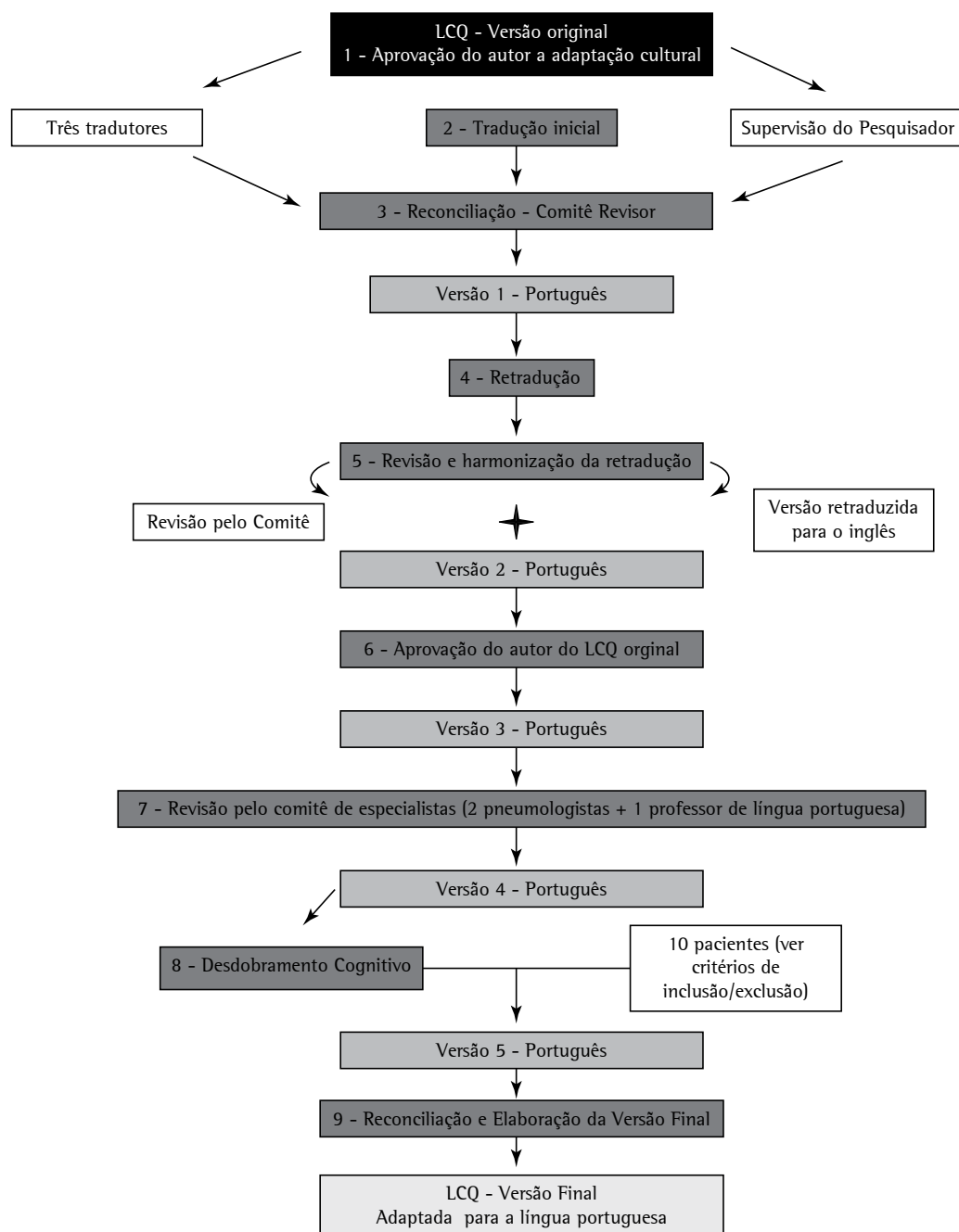


Figura 1 – Súmula do processo de adaptação transcultural do *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ) para a língua portuguesa falada no Brasil.

LCQ. Essa etapa foi utilizada para demonstrar a aceitabilidade, clareza e compreensão do questionário traduzido e adaptado.

Para o presente estudo, tosse crônica foi definida como a tosse com duração maior do que oito semanas, permanecendo sem diagnóstico definitivo após a avaliação clínica inicial, que incluiu radiografia de tórax e espirometria completa

com teste de resposta a um broncodilatador. Foram excluídos do estudo fumantes ou ex-fumantes, portadores de outras doenças pulmonares (fibrose cística, DPOC, pneumonia, etc.), portadores de doenças graves de outros aparelhos, ou aqueles em uso de medicações que pudessem confundir os resultados. Como o presente estudo não comporta uma análise estatística, os dados foram relatados

como números absolutos e proporções, como médias e desvios-padrão ou como medianas e intervalos interquartílicos.

As etapas realizadas para o processo de adaptação cultural foram seguidas rigorosamente conforme sugestões internacionalmente aceitas⁽¹⁴⁾: autorização e cessão de direitos de uso do LCQ do idealizador do questionário; tradução do LCQ da língua inglesa para a língua portuguesa; reconciliação; retradução; revisão e harmonização da retradução; aprovação do idealizador do LCQ; revisão da versão em português do LCQ por especialistas; desdobramento cognitivo; e reconciliação para a elaboração da versão final.

Na etapa de tradução da língua inglesa para a língua portuguesa, três tradutores brasileiros com fluência na língua inglesa realizaram de forma independente a tradução do LCQ. Posteriormente, reuniu-se o comitê revisor para a confecção da primeira versão na língua portuguesa. Essa versão foi retraduzida para a língua inglesa por um tradutor nascido em país de língua inglesa e com fluência na língua portuguesa. Foi então realizada uma nova revisão pelo comitê revisor e elaborada a segunda versão do LCQ para a língua portuguesa. A versão retraduzida para o inglês foi enviada ao autor do LCQ original para sua avaliação e, após sua aprovação, foi elaborada a terceira versão portuguesa do LCQ. Essa versão foi revisada por um comitê de especialistas, composto por dois pneumologistas bilíngues e um professor de língua portuguesa, sendo posteriormente elaborada a quarta versão do LCQ em português. Com essa versão foi realizado o desdobramento cognitivo e, ao final dessa etapa, foi elaborada a quinta versão. Após a reconciliação, foi elaborada a versão final do LCQ em língua portuguesa (Figura 1).

O desdobramento cognitivo teve como objetivo identificar questões problemáticas do questionário e oferecer soluções para facilitar seu entendimento. Para tanto, foram entrevistados dez participantes portadores de tosse crônica que apresentassem boas condições de compreensão e linguagem. O desdobramento cognitivo consistiu no processo de testar, na população alvo, a compreensão, a clareza e a aceitabilidade do questionário traduzido. Nessa etapa, os participantes que preencheram os critérios de inclusão foram consecutivamente agendados para uma única visita ao local do estudo. Nessa visita, o estudo foi detalhadamente explicado, e os indivíduos que concordaram em participar

assinaram o consentimento livre e informado. Durante a visita também foram coletados dados demográficos e específicos quanto à história da doença atual e progressão, duração e características da tosse, sintomas associados, diagnóstico final (se definido), história de tabagismo e comorbidades. O questionário foi aplicado pelo pesquisador principal a cada participante. Os indivíduos foram informados de que não deveriam se preocupar com a acurácia das respostas, mas apenas mostrar o que compreenderam, quais as dificuldades de cada pergunta ou afirmação do questionário e sua aceitação ao mesmo. Ao final, foi solicitado um comentário aberto geral sobre o questionário para avaliar sua aceitabilidade, entendimento e clareza de forma global. Todos os comentários foram devidamente registrados em um formulário específico.

Ao final, na etapa de reconciliação, reuniram-se para produzir a versão final do LCQ na língua portuguesa, o comitê revisor e de especialistas, onde o instrumento foi revisto item por item. Foram discutidos os achados do desdobramento cognitivo e incorporadas as modificações pertinentes, visando à confecção da versão final do questionário. Dessa forma, foi elaborada a versão final do instrumento adaptado para a língua portuguesa falada no Brasil.

Resultados

Dos dez pacientes entrevistados para a etapa do desdobramento cognitivo, sete eram do sexo feminino. Todos eram da raça branca, não tabagistas e procedentes da grande Florianópolis. A faixa etária variou de 23 a 72 anos, e a escolaridade incluiu participantes entre o ensino fundamental e o ensino superior. A tosse apresentava característica seca na maioria dos pacientes, estando associada a outros sintomas, tais como obstrução nasal, espirros e odinofagia, em 40% dos casos. Somente dois pacientes não apresentaram comorbidades, sendo as mais relevantes hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipotireoidismo, rinite alérgica e depressão (Tabela 1).

Metade dos pacientes entrevistados ainda estava sob investigação diagnóstica. Para os demais pacientes, uma ou mais causas para a tosse haviam sido encontradas (Tabela 2).

As etapas de tradução e retradução do LCQ não suscitaram dúvidas ou correções. Entretanto, na etapa da aprovação pelo autor, parte de dois

itens foram questionados pelo autor da versão original do LCQ por apresentarem uma pequena diferença na formulação da versão retraduzida. Contudo, como o conceito foi preservado, essas foram mantidas. Os itens questionados foram os seguintes: “*by sputum (phlegm) production when you cough?*” que foi retraduzido como “*by any phlegm you’ve coughed up?*” e “*with the overall enjoyment of my life*”, retraduzido como “*with the enjoyment of my life*”.

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes segundo características demográficas e específicas.^a

Características	Resultados
Idade, anos ^b	52,1 ± 14,6
Sexo feminino	7 (70)
Escolaridade até ensino médio	5 (50)
Duração da tosse, meses ^c	90 (10-198)
Tosse seca	7 (70)
Presença de sintomas associados ^d	4 (40)
Presença de comorbidades ^e	8 (80)

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValor expresso em média ± dp. ^cValor expresso em mediana (intervalo interquartilico). ^dOdinofagia (10%), obstrução nasal (20%) e espirros (10%). ^eRinite alérgica (40%), hipertensão arterial sistêmica (30%), dislipidemia (30%), depressão (20%), diabetes mellitus (10%) e hipotireoidismo (10%).

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes segundo o diagnóstico final.^a

Diagnóstico	Resultados
Em investigação	5 (50)
Sinusite crônica	3 (30)
Bronquite eosinofílica	3 (30)
Doença do refluxo gastroesofágico	1 (10)
Tosse variante da asma	1 (10)

^aValores expressos em n (%). Obs.: o mesmo paciente pode ter mais de um diagnóstico.

A revisão realizada pelo comitê de especialistas apontou alguns erros gramaticais e sugestões conceituais, descritos na Tabela 3. Foi alterada também a formatação do questionário, que dispunha a escala Likert em posição sequencial horizontal para uma tabela horizontal com sete colunas internas em linha única, nas quais todas as opções foram dispostas em um contínuo crescente (Anexo 1; disponível na versão on-line do Jornal Brasileiro de Pneumologia; http://www.jornaldepneumologia.com.br/imagebank/images/jbp_v40n3_anexo.pdf).

Na etapa de desdobramento cognitivo, três perguntas geraram dificuldades de compreensão, sendo que o título do questionário também foi motivo de dúvida por quase metade dos entrevistados. Assim, na etapa final de reconciliação, na qual se reuniram o comitê revisor e o de especialistas, optou-se, por unanimidade, pela modificação do título do questionário e de duas das perguntas. A Tabela 4 apresenta os itens modificados após o desdobramento cognitivo. A versão final do documento incorporou essas alterações conforme mostra o Anexo 1.

Discussão

No presente estudo, traduzimos e adaptamos culturalmente para a língua portuguesa falada no Brasil um instrumento para a avaliação da qualidade de vida relacionada ao estado de saúde em pacientes portadores de tosse crônica. A versão original do LCQ foi desenvolvida primariamente para a avaliação de tosse crônica na língua inglesa e, até o presente momento, apenas a versão para o holandês foi devidamente traduzida e validada.⁽¹⁷⁾ A adaptação cultural é

Tabela 3 – Itens alterados após a revisão do comitê de especialistas.

LCQ – versão 3/português	LCQ – versão 4/português
“Elaborado”	“Desenvolvido”
“Responda circulando a resposta”	“Circule o número da resposta”
“O mais honestamente possível”	“Da maneira mais honesta possível”
“Como consequência”	“Em consequência”
“Esteve incomodado”	“Se incomodou”
“Esteve cansado”	“Se cansou”
“Me fez sentir ansioso”	“Me deixou ansioso”
“No aproveitamento da minha vida”	“No prazer de aproveitar minha vida”
“Saturado”	“Farto”
“Ficou preocupado”	“Se preocupou”
“Incomodou”	“Aborreceu”
“Responder este questionário”	“Responder a este questionário”

LCQ: *Leicester Cough Questionnaire*.

Tabela 4 – Itens alterados após a realização do processo de desdobramento cognitivo.

LCQ – versão 4/português	LCQ – versão 5/português
“Questionário de Tosse Leicester”	“Questionário de Leicester sobre Tosse Crônica”
“Nas últimas 2 semanas, minha tosse me fez sentir farto (cheio).”	“Nas últimas 2 semanas, minha tosse me fez sentir de “saco cheio”
“Nas últimas 2 semanas, você teve muita energia?”	“Nas últimas 2 semanas, mesmo com sua tosse, você teve muita energia?”

LCQ: *Leicester Cough Questionnaire*.

relevante porque, até o presente, não se dispõe de nenhum outro instrumento de avaliação de qualidade de vida nesse grupo de pacientes no Brasil. A escolha de adaptar culturalmente o LCQ, ao invés de se desenvolver um novo, foi fundamentada no fato de que a adaptação de um instrumento já previamente descrito e validado em outras línguas possibilita a comparação de resultados entre estudos realizados em diferentes países. Isso é uma tendência atual também para facilitar sua utilização em estudos multicêntricos internacionais e tem impulsionado a tradução e a adaptação cultural de diversos instrumentos genéricos e específicos em diversas línguas.^(18,19) Ademais, a elaboração de um novo questionário seria um processo mais laborioso, demorado e dispendioso.

Kalpakioglu et al.⁽²⁰⁾ compararam o LCQ e o *Cough Quality-of-Life Questionnaire* e mostraram uma correlação significativa entre as medidas dos dois questionários. O presente trabalho se propôs a traduzir e a adaptar culturalmente o LCQ porque se trata de um questionário criterioso, com perguntas bem formuladas e estruturado por domínios. A metodologia utilizada no desenvolvimento do LCQ⁽¹⁰⁾ assegura uma boa validação de conteúdo, sendo esse questionário válido e reprodutível,⁽¹⁰⁾ assim como discriminativo⁽²¹⁾ e responsivo a mudanças longitudinais.⁽¹⁰⁾ Diversos estudos vêm utilizando o LCQ com sucesso para a avaliação da resposta a diversos tratamentos de tosse, como mostrado por Ryan et al.⁽²²⁾ no uso de gabapentina para tosse crônica refratária e por Patel et al.⁽²³⁾ com o uso de fisioterapia supressora de tosse. Por isso, diretrizes sobre o manejo da tosse crônica descrevem o LCQ como uma alternativa importante para quantificar o sintoma e avaliar a qualidade de vida nesses pacientes,⁽²⁴⁻²⁶⁾ já que existem poucos instrumentos objetivos e bem validados para a sua quantificação. Em estudos mais recentes, o LCQ vem sendo inclusive validado para a avaliação da tosse crônica no contexto de doenças específicas^(27,28) e para o uso na tosse aguda.⁽²⁹⁾

Um dos aspectos que garante a aplicabilidade do LCQ em nosso meio é a metodologia utilizada no processo de tradução e adaptação cultural desse questionário, o qual tem demonstrado preservar a sensibilidade do instrumento,⁽¹⁴⁾ além de promover uma equivalência apropriada entre as versões. Além disso, sabe-se que a estrutura interna, a semântica e as características psicométricas de um instrumento podem ser alteradas quando esse é traduzido para outra língua. Isso ocorre com maior frequência se a equivalência cultural não for corretamente realizada. A necessidade de se levar em conta as influências culturais na saúde e na doença está progressivamente sendo reconhecida em estudos multicêntricos e internacionais. Quando se adapta um instrumento de avaliação de qualidade de vida, o objetivo é obter medidas de saúde que sejam apropriadas e válidas em diferentes grupos culturais. Isso significa desenvolver um instrumento com equivalência conceitual em diferentes culturas.⁽³⁰⁾

As dificuldades observadas na etapa de tradução para o português decorreram da necessidade de se realizar uma tradução conceitual. Não foram observadas dificuldades na adaptação de palavras referentes a sintomas, atividades físicas e do cotidiano; entretanto, algumas expressões idiomáticas da língua inglesa foram motivo de revisão e discussão, entre elas, “*fed up*” e “*overall enjoyment*”. Houve também necessidade de adequação do tempo verbal para que a ação questionada fizesse sentido na língua portuguesa. Na etapa da aprovação pelo autor, apenas dois itens foram questionados quanto a diferenças na tradução literal; entretanto, por manterem a equivalência conceitual, segundo o próprio autor do questionário original, não foram necessárias alterações. Após a aprovação da versão retraduzida, reuniu-se um comitê de especialistas para avaliar a versão em língua portuguesa do questionário com o objetivo de se detectar erros, emitir sugestões e avaliar seu conteúdo e estrutura. Nessa etapa, a participação

de membros bilíngues é de valor particular para a composição do comitê de especialistas.⁽¹⁴⁾

A primeira modificação realizada foi quanto ao formato do questionário. A versão original utiliza opções de resposta em uma escala Likert em posição sequencial horizontal. A versão foi reformatada como uma tabela horizontal com sete colunas internas em linha única na qual todas as opções foram dispostas em um contínuo crescente. A modificação facilitou a visualização de todas as opções de resposta. Já com o objetivo de se atingir a equivalência semântica, conceitual e idiomática, algumas expressões, palavras, preposições e tempos verbais foram alterados. A dificuldade reside no fato de que não se encontra na língua portuguesa uma palavra que defina literalmente algumas expressões da língua inglesa e, nesse caso, busca-se uma equivalência conceitual para os termos. Correções gramaticais foram efetuadas também pela especialista em português, e o questionário para a aplicação no desdobramento cognitivo foi então confeccionado.

O desdobramento cognitivo (debriefing) é uma etapa fundamental do processo de adaptação cultural, pois mesmo um minucioso processo metodológico não assegura uma tradução equivalente ao instrumento original.⁽¹⁴⁾ O questionário foi aplicado a dez participantes para se determinar sua aceitabilidade, clareza e compreensão. Embora os participantes apresentassem uma variabilidade do grau de escolaridade, não foram detectadas dificuldades significativas que impedissem a compreensão do mesmo. Isso demonstra que o instrumento produzido pode ser aplicado às mais variadas classes socioculturais. Optou-se pelo desdobramento item a item para se assegurar que toda a tradução fosse de fácil compreensão, ao invés de se utilizar amostragens randômicas. A análise das respostas oferecidas durante o processo de desdobramento cognitivo demonstrou a necessidade de reavaliação de poucos itens, decorrente da dificuldade de compreensão. Esse achado é de grande relevância, uma vez que mostra a robustez no processo de tradução e de adaptação cultural das etapas iniciais. Assim, a versão final foi formulada após a modificação de três itens, entre eles, o título do questionário, depois de alcançada a unanimidade por acordo entre o comitê revisor e o de especialistas.

Os comentários realizados pelos entrevistados sobre o questionário foram muito positivos. Todos referiram que, de modo geral, o questionário era claro, fácil de entender e de responder, com instruções simples e de rápida aplicação. Foi também considerado de importante relevância na avaliação da tosse crônica, estando bem adaptado a essa condição e abrangendo seus diversos aspectos de forma minuciosa.

Desta forma, o Questionário de Leicester sobre Tosse Crônica encontra-se traduzido e adaptado para a língua portuguesa falada no Brasil. A versão final adaptada para a língua portuguesa mostrou-se simples, de fácil compreensão e aplicação, sendo esse um instrumento único de avaliação das variáveis de qualidade de vida relacionada ao estado de saúde em pacientes portadores de tosse crônica.

Agradecimentos

Ao idealizador do LCQ, Dr. Ian D. Pavord, a atenção e colaboração nas etapas do processo de tradução e adaptação cultural, à equipe de pesquisadores do Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas (NUPAIVA) e à UFSC.

Referências

1. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med.* 2000; 343(23):1715-21. PMID:11106722 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200012073432308>
2. French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med.* 1998;158(15):1657-61. PMID:9701100 <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.158.15.1657>
3. Canning BJ. Anatomy and neurophysiology of the cough reflex: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1 Suppl):33S-47S. PMID:16428690 http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.33S
4. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129(1 Suppl):1S-23S. PMID:16428686 PMCID:PMC3345522 <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.1.1>
5. II Brazilian guidelines for the management of chronic cough [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol.* 2006;32 Suppl 6:S403-46. PMID:17420904 <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006001000002>
6. Mahler DA, Mackowiak JI. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with COPD. *Chest.* 1995;107(6):1585-89. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.107.6.1585>
7. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airway limitation. The St Georges's respiratory questionnaire.

- Am Rev Respir Dis. 1992;145(6):1321-7. PMID:1595997 <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/145.6.1321>
8. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring quality of life in asthma. Am Rev Respir Dis. 1993;147(4):832-8. PMID:8466117 <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/147.4.832>
 9. French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM. Evaluation of a cough specific quality-of-life questionnaire. Chest. 2002;121(4):1123-31. PMID:11948042 <http://dx.doi.org/10.1378/chest.121.4.1123>
 10. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MD, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). Thorax. 2003;58(4):339-43. PMID:12668799 PMCID:PMC1746649 <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.4.339>
 11. Leplege A, Hunt S. The problem of quality of life in medicine. JAMA. 1997;278(1):47-50. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1997.03550010061041>
 12. Bryant-Comstock L, Conway K, Mear I, Cramer J. The process of translation and cross-cultural adaptation of the quality of life epilepsy inventory (QOLIE-31). Annual meeting of the American Epilepsy Society. San Francisco, California, December 7-10, 1996. Abstracts. Epilepsia. 1996;37 Suppl 5:24.
 13. Acquadro C, Janbom B, Ellis D, Marquis P. Language and translation issues. In: Spilker B, editor. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 575-85.
 14. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. J Clin Epidemiol. 1993;46(12):1417-32. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90142-N](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(93)90142-N)
 15. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Value Health. 2005;8(2):94-104. PMID:15804318 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x>
 16. Tavares MG, Pizzichini MM, Steidle LJ, Nazário NO, Rocha CC, Perraro MC, et al. The Asthma Control Scoring System: translation and cross-cultural adaptation for use in Brazil. J Bras Pneumol. 2010;36(6):683-92. PMID:21225170
 17. Huisman AN, Wu MZ, Uil SM, van den Berg JW. Reliability and validity of a Dutch version of the Leicester Cough Questionnaire. Cough. 2007;3:3. PMID:17313670 PMCID:PMC1804278 <http://dx.doi.org/10.1186/1745-9974-3-3>
 18. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Bryant-Comstock L, Meador K, Hermann B. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. Epilepsia. 1998;39(1):81-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01278.x> PMID:9578017
 19. Güell R, Casan P, Sanges M, Morante F, Belda J, Guyatt GH. Quality of life in patients with chronic respiratory disease: the Spanish version of the Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ). Eur Respir J. 1998;11(1):55-60. PMID:9543270 <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.11010055>
 20. Kalpaklioglu AF, Kara T, Kurtipek E, Kocyigit P, Ekici A, Ekici M. Evaluation and impact of chronic cough: comparison of specific vs generic quality-of-life questionnaire. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;94(5):581-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61137-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61137-4)
 21. Birring SS, Matos S, Patel RB, Prudon B, Evans DH, Pavord ID. Cough frequency, cough sensitivity and health status in patients with chronic cough. Respir Med. 2006;100(6):1105-9. PMID:16266801 <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.09.023>
 22. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012;380(9853):1583-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60776-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60776-4)
 23. Patel AS, Watkin G, Willig B, Mutalithas K, Bellas H, Garrod R, et al. Improvement in health status following cough suppression physiotherapy for patients with chronic cough. Chron Respir Dis. 2011;8(4):253-8 PMID:21990570 <http://dx.doi.org/10.1177/1479972311422547>
 24. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, et al. The diagnosis and management of chronic cough. Eur Respir J. 2004;24(3):481-92. PMID:15358710 <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00027804>
 25. Morice AH, McGarvey L, Pavord I; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. Thorax. 2006;61 Suppl 1:i1-24. PMID:16936230 PMCID:PMC2080754 <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.065144>
 26. Irwin RS. Assessing cough severity and efficacy of therapy in clinical research: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006; 129(1 Suppl):232S-237S. PMID:16428716 http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.232S
 27. Berkhof FF, Boom LN, ten Hertog NE, Uil SM, Kerstjens HA, van den Berg JW. The validity and precision of the Leicester Cough Questionnaire in COPD patients with chronic cough. Health Qual Life Outcomes. 2012;10:4. PMID:22230731 PMCID:PMC3311606 <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-10-4>
 28. Murray MP, Turnbull K, MacQuarrie S, Pentland JL, Hill AT. Validation of the Leicester Cough Questionnaire in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Eur Respir J. 2009;34(1):125-31. PMID:19196812 <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00160508>
 29. Yousaf N, Lee KK, Jayaraman B, Pavord ID, Birring SS. The assessment of quality of life in acute cough with the Leicester Cough Questionnaire (LCQ-acute). Cough. 2011;7(1):4. PMID:21767404 PMCID:PMC3169450 <http://dx.doi.org/10.1186/1745-9974-7-4>
 30. Guyatt GH. The philosophy of health-related quality of life translation. Qual Life Res. 1993;2(6):461-5. PMID:8161980 <http://dx.doi.org/10.1007/BF00422220>

Sobre os autores

Manuela Brisot Felisbino

Médica Residente em Pneumologia. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) Brasil.

Leila John Marques Steidle

Professora Adjunta. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.

Michelle Gonçalves-Tavares

Professora. Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL – Tubarão (SC) Brasil.

Marcia Margaret Menezes Pizzichini

Professora Associada. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.

Emilio Pizzichini

Professor. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.

Análise da dessaturação de oxigênio durante o teste de caminhada de seis minutos em pacientes com DPOC*

Oxygen desaturation during the six-minute walk test in COPD patients

Maria Ângela Fontoura Moreira, Gabriel Arriola de Medeiros,
Francesco Pinto Boeno, Paulo Roberto Stefani Sanches,
Danton Pereira da Silva Júnior, André Frotta Müller

Resumo

Objetivo: Avaliar o comportamento da curva de saturação de oxigênio durante o teste de caminhada de seis minutos (TC6) em pacientes com DPOC. **Métodos:** Incluímos 85 pacientes e todos realizaram espirometria, sendo classificados como portadores de DPOC moderada (DPOCm, n = 30) ou grave (DPOCg, n = 55). Todos os pacientes realizaram TC6 em um corredor de 27 m com monitoramento contínuo da SpO₂ e FC por telemetria. A partir das curvas de SpO₂, foram analisados os tempos para atingir a queda de 4% da SpO₂, para atingir a SpO₂ mínima (Tmin) e para a recuperação da SpO₂ após o TC6 (TR). Foram calculadas as inclinações dessas curvas.

Resultados: A média de idade nos grupos DPOCm e DPOCg foi de 62 ± 11 anos e 66 ± 10 anos, respectivamente. Todos os pacientes iniciaram o teste com SpO₂ > 94%, nenhum recebeu suplementação de oxigênio durante o TC6, e não houve interrupções. A distância percorrida no TC6 não apresentou diferença significativa entre os grupos. Os menores valores da SpO₂ ocorreram no grupo DPOCg. Não houve diferença no TR entre os grupos, e 71% e 63% dos pacientes nos grupos DPOCg e DPOCm, respectivamente, apresentaram queda de SpO₂ ≥ 4% até o primeiro minuto. O VEF₁% apresentou correlações significativas com ΔSpO₂ (r = -0,398; p < 0,001), Tmin (r = -0,449; p < 0,001) e SpO₂ mínima (r = 0,356; p < 0,005). **Conclusões:** As curvas dos pacientes do grupo DPOCg em relação às do grupo DPOCm apresentaram valores menores de SpO₂ e maior Tmin, sugerindo um pior prognóstico nos primeiros.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Teste de esforço; Monitorização transcutânea dos gases sanguíneos.

Abstract

Objective: To evaluate the behavior of oxygen saturation curves throughout the six-minute walk test (6MWT) in patients with COPD. **Methods:** We included 85 patients, all of whom underwent spirometry and were classified as having moderate COPD (modCOPD, n = 30) or severe COPD (sevCOPD, n = 55). All of the patients performed a 6MWT, in a 27-m corridor with continuous SpO₂ and HR monitoring by telemetry. We studied the SpO₂ curves in order to determine the time to a 4% decrease in SpO₂, the time to the minimum SpO₂ (Tmin), and the post-6MWT time to return to the initial SpO₂, the last designated recovery time (RT). For each of those curves, we calculated the slope. **Results:** The mean age in the modCOPD and sevCOPD groups was 66 ± 10 years and 62 ± 11 years, respectively. At baseline, SpO₂ was > 94% in all of the patients; none received supplemental oxygen during the 6MWT; and none of the tests were interrupted. The six-minute walk distance did not differ significantly between the groups. The SpO₂ values were lowest in the sevCOPD group. There was no difference between the groups regarding RT. In 71% and 63% of the sevCOPD and modCOPD group patients, respectively, a ≥ 4% decrease in SpO₂ occurred within the first minute. We found that FEV₁% correlated significantly with the ΔSpO₂ (r = -0.398; p < 0.001), Tmin (r = -0.449; p < 0.001), and minimum SpO₂ (r = 0.356; p < 0.005). **Conclusions:** In the sevCOPD group, in comparison with the modCOPD group, SpO₂ was lower and the Tmin was greater, suggesting a worse prognosis in the former.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive; Exercise test; Blood gas monitoring, transcutaneous.

*Trabalho realizado na Unidade de Fisiologia Pulmonar, Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Maria Ângela Fontoura Moreira. Avenida Neusa Goulart Brizola, 550/605, Petrópolis, CEP 90460-230, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 51 3359-8198. E-mail: maanmo@terra.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 21/10/2013. Aprovado, após revisão, em 5/4/2014.

Introdução

Avanços nas pesquisas, no tratamento e no diagnóstico de doenças pulmonares vêm demonstrando a importância da inclusão do teste da caminhada de seis minutos (TC6) na avaliação funcional de pacientes com pneumopatias, mais precisamente na detecção da hipoxemia induzida pelo exercício, que é considerada um importante marcador da gravidade das doenças respiratórias. A promoção de medidas reprodutíveis para essa avaliação torna-se necessária.⁽¹⁻⁵⁾

O TC6 é amplamente solicitado, pois além de ser de fácil aplicação, ter baixo custo e ser bem tolerado pelo paciente, é o exercício de capacidade submáxima que melhor representa atividades da vida diária. Dessa maneira, torna-se atrativo por conciliar facilidade de execução e simplicidade operacional. Assim, é normalmente aplicado como complemento na avaliação de DPOC, fibrose cística, cardiopatias, doenças vasculares periféricas, entre outras.^(2-4,6)

As diretrizes da *American Thoracic Society*, com relação ao TC6, recomendam a utilização de um espaço físico fechado e plano com uma distância reta de 30 m, onde o paciente deverá caminhar por seis minutos, com o objetivo de percorrer a maior distância possível.⁽⁷⁾

O TC6 está entre os testes mais utilizados para avaliar a tolerância ao exercício em indivíduos portadores de doenças obstrutivas e crônicas e de doenças intersticiais. Esses pacientes podem apresentar um decréscimo acentuado da SpO_2 quando submetidos a exercícios submáximos ou mesmo dessaturação em repouso. A hipoxemia decorrente do esforço pode ser explicada por fatores fisiopatológicos, como limitação ventilatória, desproporção entre a oferta e o consumo de oxigênio, inflamação sistêmica e estresse oxidativo, afetando a oxigenação muscular periférica. A queda significativa nos níveis de oxigênio circulante, resultante do aumento da demanda pelo esforço realizado, pode ocasionar o aumento da pressão arterial, da dispneia e da fadiga muscular, reduzindo assim a tolerância na execução de exercícios submáximos.⁽⁸⁾

Os pacientes com DPOC não apresentam a mesma limitação ao realizar exercícios ou atividades da vida diária. O desempenho e a manutenção do exercício dependem basicamente da interação perfeita entre os sistemas que comandam e controlam a ventilação, a troca gasosa, o fluxo de sangue, a hemoglobina, o

transporte de oxigênio/dióxido de carbono, a utilização de oxigênio e a produção de dióxido de carbono.⁽⁸⁾

No TC6 dos pacientes com DPOC, um dos eventos adversos mais importantes é a dessaturação de oxigênio, que pode ser mais bem avaliada se houver um monitoramento contínuo durante o teste. Logo, o objetivo do presente estudo foi analisar o comportamento da curva de saturação de oxigênio durante o TC6 em pacientes com DPOC.

Métodos

Os dados foram coletados no período entre janeiro e dezembro de 2012 na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), na cidade de Porto Alegre (RS). A pesquisa foi analisada e aprovada pelo Comitê de Pesquisa e Ética em Saúde do HCPA (Projeto 09-549), e os pacientes convidados a participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes da realização do TC6.

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de DPOC,⁽⁹⁾ de ambos os sexos, estáveis, cuja espirometria indicava obstrução moderada (DPOCm) ou grave (DPOCg), classificados de acordo com as Diretrizes Brasileiras para Testes de Função Pulmonar de 2002.⁽¹⁰⁾ As espirometrias foram realizadas por técnicos aprovados como técnicos em espirometria pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Utilizou-se um espirômetro (Jaeger, Würzburg, Alemanha) e foram adotados os valores previstos de Crapo.⁽¹¹⁾ A espirometria foi realizada 1 h antes do TC6 no mesmo dia. O VEF_1 e a CV foram retirados das curvas fluxo-volume.

O TC6 foi realizado em um corredor de 27 m seguindo as normas da *American Thoracic Society*.⁽⁷⁾ No HCPA, é possível a monitorização contínua da FC e da SpO_2 durante o TC6, através de telemetria, utilizando um módulo de oximetria digital e um *software* desenvolvido pela Engenharia Biomédica do HCPA. Esse sistema permite a transferência simultânea da FC e SpO_2 para o computador, tornando possível a observação do grau de dessaturação de oxigênio em tempo real, permitindo assim uma melhor avaliação do nível de gravidade da doença.^(5,7) A Figura 1 mostra o registro de uma curva. Todos os pacientes incluídos completaram o TC6 sem interrupção e iniciaram o teste com valores de $SpO_2 > 94\%$.

Nenhum paciente recebeu suplementação de oxigênio durante o esforço. Foram excluídos da amostra aqueles que apresentavam patologias ortopédicas, doenças intersticiais e hipertensão arterial pulmonar associada ou qualquer impeditivo que limitasse a execução do TC6. Foram analisadas as curvas nas quais houve uma queda da $SpO_2 \geq 4\%$.

A partir das curvas de SpO_2 foi determinado o tempo para a queda de 4% na SpO_2 e para atingir o menor nível de saturação, como também o tempo de recuperação após os 6 min. A inclinação dessas curvas foi calculada através da seguinte fórmula:

$$(SpO_2 \text{ final} - SpO_2 \text{ inicial}) \div \Delta \text{tempo entre esses momentos}$$

As inclinações foram comparadas a fim de se determinar mudanças nessas em função da gravidade da obstrução. A Figura 2 mostra um exemplo das inclinações calculadas.

A análise estatística dos dados coletados foi realizada com o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago,

IL, EUA). A normalidade e a homogeneidade da variância dos dados foram analisadas. Foi utilizado o teste t para amostras independentes para a comparação entre os grupos. Para a análise de correlações foi utilizado o teste de correlação de Pearson. Para todas as análises, o nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. Os valores foram expressos em médias e desvios-padrão.

Resultados

A amostra envolveu 85 pacientes: 55 com DPOCg (média de idade de $62 \pm 11,3$ anos e de índice de massa corpórea [IMC] de $22,5 \pm 3,3$ kg/m²) e 30 com DPOCm (média de idade de $66,0 \pm 10,1$ anos e de IMC de $25,1 \pm 2,8$ kg/m²). A Tabela 1 apresenta as variáveis analisadas nos dois grupos.

Os grupos mostraram-se homogêneos quanto aos parâmetros idade e SpO_2 antes do TC6. O IMC não estava acima de 30 kg/m² em nenhum dos grupos, valor a partir do qual há influência na espirometria.⁽¹⁰⁾ A distância percorrida pelos dois grupos não foi significativamente diferente. Os

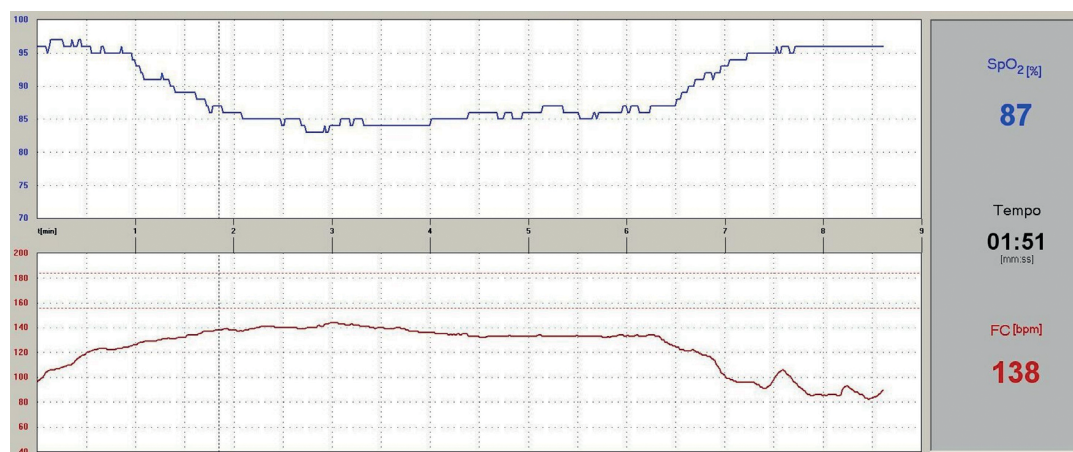


Figura 1 – Monitoramento da FC e da SpO_2 .

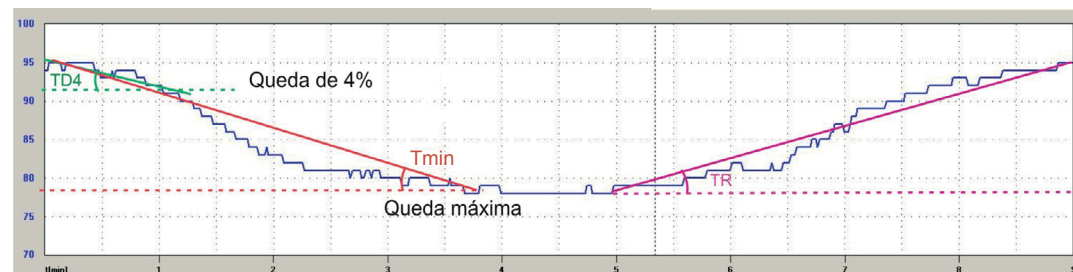


Figura 2 – Exemplo de inclinação das curvas. TD4: tempo para atingir uma dessaturação de 4%. Tmin: tempo para atingir SpO_2 mínima; e TR: tempo de recuperação da SpO_2 .

Tabela 1 – Características gerais da população estudada.

Variável	DPOCm	DPOCg	p
	(n = 30)	(n = 55)	
IMC, kg/m ²	25,1 ± 2,8	22,5 ± 3,3	0,01*
Idade, anos	66 ± 10	62 ± 11	0,11
SpO ₂ antes do TC6, %	95,0 ± 1,9	95,0 ± 2,1	0,85
SpO ₂ mínima, %	87,3 ± 3,4	85,0 ± 4,3	0,01*
TD4, s	64 ± 36	66 ± 41	0,81
Tmin, s	109 ± 55	168 ± 67	0,01*
TR, s	112,6 ± 28,8	120,2 ± 31,5	0,28
VEF ₁ %	53,1 ± 9,6	28,0 ± 6,2	0,01*
DTC6, m	451 ± 73	435 ± 74	0,35
Inclinação da reta para queda de SpO ₂ ≥ 4%	0,08 ± 0,04	0,08 ± 0,04	0,89
Inclinação da reta para queda máxima da SpO ₂	0,08 ± 0,03	0,07 ± 0,05	0,27
Inclinação da reta para recuperação da SpO ₂	0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,04	0,05

DPOCm: DPOC moderada; DPOCg: DPOC grave; IMC: Índice de massa corporal; TD4: tempo para atingir dessaturação ≥ 4%; Tmin: tempo para dessaturação máxima; TR: tempo de recuperação; e DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos.

valores mínimos de SpO₂ foram significativamente menores no grupo DPOCg ($p < 0,014$). Houve queda de 4% na SpO₂ até o primeiro minuto em 63% e em 71% nos grupos DPOCm e DPOCg, respectivamente. O tempo de dessaturação em 4% e o tempo para recuperação não diferiram significativamente entre os grupos; porém, o tempo para atingir o menor valor de SpO₂ foi maior no grupo DPOCg que no grupo DPOCm ($p < 0,001$). As inclinações das curvas de SpO₂ para uma dessaturação de 4%, para a queda máxima e para a recuperação não mostraram diferenças significativas entre os grupos. A variação da SpO₂ (ΔSpO_2) entre o início do TC6 e a queda máxima foi estatisticamente diferente entre os dois grupos ($p = 0,005$).

Em relação às correlações (Figura 3), o VEF₁ % apresentou uma correlação moderada positiva com a SpO₂ mínima ($r = 0,356$; $p < 0,005$), uma correlação moderada negativa com a ΔSpO_2 ($r = -0,398$; $p < 0,001$) e uma correlação moderada negativa com o tempo para atingir a SpO₂ mínima ($r = -0,449$; $p < 0,001$).

A inclinação da queda máxima da SpO₂ teve uma correlação moderada negativa com o tempo para atingir a SpO₂ mínima ($r = -0,467$; $p < 0,001$), com o tempo para uma dessaturação de 4 % ($r = -0,437$; $p < 0,001$) e com o menor valor da SpO₂ ($r = -0,393$; $p < 0,001$). A distância caminhada no TC6 (DTC6) não apresentou correlações significativas com a SpO₂ e suas variações e nem com o VEF₁ %.

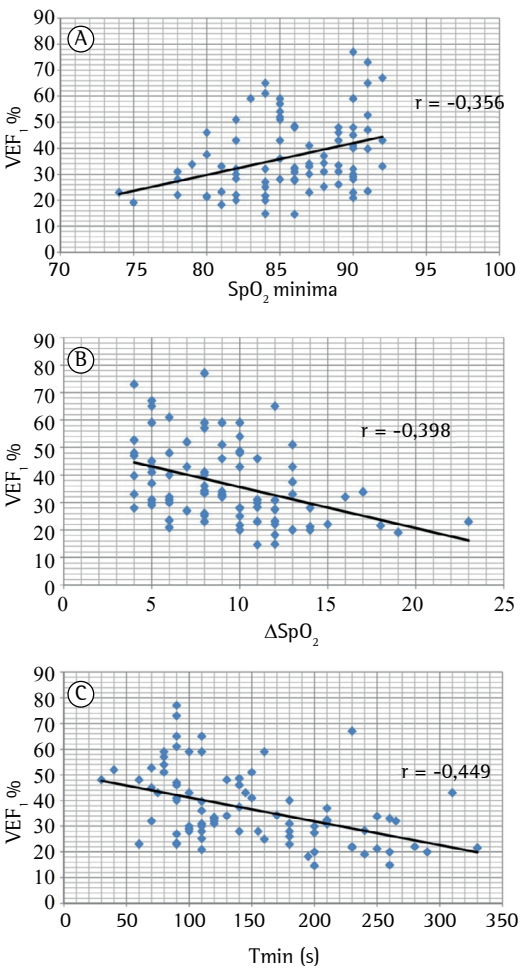


Figura 3 – Correlações das variações do VEF₁ % com a SpO₂ mínima (em A), com ΔSpO_2 (em B) e com o tempo para atingir SpO₂ mínima (Tmin; em C).

Discussão

A dessaturação durante o exercício pode ser medida no TC6 e é um índice de valor prognóstico nas patologias intersticiais e na DPOC. Uma queda na $SpO_2 \geq 4\%$ sugere uma dessaturação importante e se usa para avaliar a necessidade de oxigênio em pacientes com doenças pulmonares crônicas.⁽¹²⁾ Outro índice de avaliação da capacidade funcional é a DTC6, que tem um valor prognóstico na DPOC.⁽¹³⁾

Entretanto, a hipoxemia é um dos maiores problemas na medicina respiratória, pois é muito comum em pacientes com doenças pulmonares e a sua rápida avaliação e tratamento são necessários para prevenir danos orgânicos irreversíveis.

A dessaturação ao exercício é comumente observada em pacientes com DPOC; entretanto, os parâmetros clínicos não são capazes de identificar essa alteração. A $SpO_2 < 95\%$ em repouso foi reportada como um preditor para a dessaturação ao exercício, especialmente em pacientes com DLCO comprometida em $\geq 36\%$.⁽¹⁴⁾ Zafar et al.⁽¹⁵⁾ não encontraram uma correlação significativa entre a variação (queda) na SpO_2 e a SpO_2 em repouso. Em nosso estudo tampouco houve uma correlação significativa entre a SpO_2 basal e a queda da SpO_2 ($r = 0,08$; $p = 0,46$).

A teoria da intolerância ao exercício na DPOC é de construção multifatorial: o maior trabalho e consumo de oxigênio pela musculatura respiratória, a disfunção da musculatura esquelética dos membros inferiores e o mecanismo de hiperinsuflação pulmonar dinâmica, atuando isoladamente ou em conjunto.⁽⁸⁾ Zafar et al.,⁽¹⁵⁾ utilizando 30 pacientes com DPOC, demonstraram uma boa correlação entre a dessaturação de oxigênio no TC6 e a hiperinsuflação dinâmica, mas sem correlação com a DTC6. Nossos resultados tampouco mostraram uma correlação entre a dessaturação e a DTC6; entretanto, não avaliamos a hiperinsuflação no presente estudo.

Observamos que a DTC6 não apresentou correlações com as alterações da SpO_2 . Há relatos na literatura mostrando mudanças na musculatura esquelética dos pacientes com DPOC, destacando-se o predomínio das fibras glicolíticas sobre as oxidativas. A partir dessas alterações, os pacientes utilizam predominantemente o metabolismo anaeróbio num precoce nível de esforço,^(16,17) caracterizando uma mudança da rota metabólica e reduzindo a carga aeróbica. A ocorrência de alguns fatores, tais como estresse inflamatório,

descondicionamento físico, uso prolongado de corticosteroides e hipoxemia, contribui para a modificação da atividade contrátil do músculo, desencadeando uma série de adaptações que envolvem uma alteração das fibras musculares. Segundo um grupo de autores,⁽¹⁸⁾ o trabalho respiratório é duas vezes maior no grupo de pacientes com DPOC que são recrutadores da musculatura abdominal do que no grupo com DPOC não recrutador, associado à maior dispneia e menor tolerância ao exercício. Essa é uma possível explicação para os nossos resultados, pois os pacientes podem possuir uma predominância de fibras glicolíticas e/ou serem do grupo não recrutador da musculatura abdominal.

Estudos prévios^(19,20) mostraram que o tempo de dessaturação durante o TC6 é um indicativo da possibilidade de dessaturação durante as atividades cotidianas, culminando em hipoxemia severa e necessidade de oxigenoterapia. Jenkins e Cecins⁽²¹⁾ analisaram os eventos adversos durante o TC6 em um grupo de 572 pacientes com DPOC que completaram o TC6; 345 (47%) dos pacientes exibiram dessaturação significativa (queda $\geq 4\%$). O estudo de Jenkins e Cecins⁽²¹⁾ destaca a importância do monitoramento contínuo da SpO_2 no TC6. O sistema de telemetria utilizado no HCPA nos permitiu um seguimento do comportamento da SpO_2 em tempo real durante o TC6.

Um grupo de autores⁽²⁰⁾ mostrou que, em 83 pacientes com DPOC que realizaram o TC6, 48 apresentaram $SpO_2 < 90\%$ precoce (antes do primeiro minuto) e, em um seguimento de 5 anos, 65% daqueles pacientes migraram para hipoxemia severa com necessidade de oxigenoterapia domiciliar, em contraste com 11% dos pacientes que não apresentaram dessaturação precoce ($p < 0,001$). A dessaturação precoce também está associada com a dessaturação durante 24 h e durante a maior parte das atividades da vida diária. Na nossa amostra composta de pacientes que apresentaram dessaturação no TC6, notamos que a maioria dos pacientes dos grupos DPOCg e DPOCm apresentou uma dessaturação $\geq 4\%$ no primeiro minuto (71% e 63% dos pacientes, respectivamente), indicando a necessidade de uma avaliação mais rigorosa das atividades de rotina desses indivíduos.

Em um estudo,⁽²²⁾ foram estudados 224 pacientes com DPOC divididos em dois grupos: com e sem dessaturação de oxigênio no TC6. Os pacientes foram acompanhados por 3 anos,

e foi observado que o VEF_1 teve uma redução mais rápida no grupo com dessaturação ($p = 0,006$), sugerindo que a dessaturação ao exercício pode ser um preditor para o declínio da função pulmonar em pacientes com DPOC. Em nosso estudo, o VEF_1 mostrou-se um bom indicador de dessaturação ao exercício, apresentando uma correlação significativa negativa moderada com a ΔSpO_2 ($r = -0,398$; $p < 0,001$) e com o tempo para atingir a SpO_2 mínima ($r = -0,448$; $p < 0,001$).

A dessaturação de oxigênio é um parâmetro de monitorização que qualifica o desempenho do paciente no TC6 e contribui para dimensionar o grau de comprometimento da doença no esforço físico. A análise da curva de dessaturação nos permite uma visão completa do tempo que inicia a queda da SpO_2 , da intensidade dessa queda e do tempo necessário para sua recuperação, o que pode nos auxiliar a dimensionar a gravidade do quadro clínico; entretanto, até onde sabemos, nenhum estudo prévio expôs esses dados para comparação.

O presente estudo ressalta a importância da análise da dessaturação de oxigênio com o monitoramento contínuo no TC6 em pacientes com DPOC. No grupo estudado, os pacientes do grupo DPOCg, em comparação aos do grupo DPOCm, atingiram valores menores de SpO_2 , e a maioria apresentou dessaturação precoce (até o primeiro minuto), sugerindo um pior prognóstico. O VEF_1 mostrou-se um bom marcador para a dessaturação ao exercício, apresentando uma correlação moderada com a SpO_2 mínima, com a ΔSpO_2 e com o tempo para atingir a SpO_2 mínima.

Referências

- Brunetto AF, Pitta FO, Probst VS, Paulin E, Yamaguti WP, Ferreira LF. Influência da saturação de O_2 na velocidade do teste de distância percorrida de seis minutos em pacientes com DPOC grave. *Rev Bras Fisioter.* 2003;7(2):123-9.
- Rondelli RR, Oliveira AN, Dal Corso S, Malaguti C. Uma atualização e proposta de padronização do teste de caminhada de seis minutos. *Fisioter Movimento.* 2009;22(2):249-59.
- Pires SR, Oliveira AC, Perreira VF, Britto RR. Teste de caminhada de seis minutos em diferentes faixas etárias e índice de massa corporal. *Rev Bras Fisioter.* 2007;11(2):147-51. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552007000200010>
- Ziegler B, Rovedder PM, Lukrafka JL, Oliveira CL, Menna-Barreto SS, Dalcin Pde T. Submaximal exercise capacity in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2007;33(3):263-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000300006>
- Dumke A. Estudo do comportamento da saturação periférica de oxigênio durante o teste de caminhada de 6 minutos em pacientes com doenças pulmonares crônicas [dissertation] Porto Alegre: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006.
- Rodrigues SL, Mendes HF, Viegas CA. Teste da caminhada de seis minutos: estudo do efeito do aprendizado em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Pneumol.* 2004;30(2):121-5.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
- Russo R, Iamonti VC, Jardim JR. Intolerância ao exercício no paciente com DPOC. *Pneumol Paulista.* 2012;26(1):38-41.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [cited 2013 Oct 21]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2013. [Adobe Acrobat document, 99p.]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S83-S238.
- Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123(6):659-64.
- Puente Maestú L, García de Pedro J. Lung function tests in clinical decision-making. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(5):161-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbr.2011.12.007>
- Hagarty EM, Skorodin MS, Langbein WE, Hultman CI, Jessen JA, Maki KC. Comparison of three oxygen delivery systems during exercise in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(3):893-8. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.155.3.9117023>
- Knower MT, Dunagan DP, Adair NE, Chin R Jr. Baseline oxygen saturation predicts exercise desaturation below prescription threshold in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2001;161(5):732-6. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.161.5.732>
- Zafar MA, Tsuang W, Lach L, Eschenbacher W, Panos RJ. Dynamic Hyperinflation correlates with exertional oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2013;191(2):177-82. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-012-9443-3>
- Gosker HR, van Mameren H, van Dijk PJ, Engelen MP, van der Vusse GJ, Wouters EF, et al. Skeletal muscle fibre-type shifting and metabolic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002;19(4):617-25. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.00762001>
- Engelen MP, Schols AM, Does JD, Gosker HR, Deutz NE, Wouters EF. Exercise-induced lactate increase in relation to muscle substrates in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(5):1697-704. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.162.5.9910066>
- Aliverty A, Macklem PT. Last Word on Point:Counterpoint: The major limitation to exercise performance in COPD is 1) inadequate energy supply to the respiratory and locomotor muscles, 2) lower limb muscle dysfunction, 3) dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol* (1985). 2008;105(2):763.

19. García-Talavera I, García CH, Macario CC, de Torres JP, Celli BR, Aguirre-Jaime A. Time to desaturation in the 6-min walking distance test predicts 24-hour oximetry in COPD patients with a PO₂ between 60 and 70mmHg. *Respir Med.* 2008;102(7):1026-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.02.004>
20. García-Talavera I, Tauroni A, Trujillo JL, Pitti R, Eiroa L, Aguirre-Jaime A, et al. Time to desaturation less than one minute predicts the need for long-term home oxygen therapy. *Respir Care.* 2011;56(11):1812-7. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.01164>
21. Jenkins S, Cecins N. Six-minute walk test: observed adverse events and oxygen desaturation in a large cohort of patients with chronic lung disease. *Intern Med J.* 2011;41(5):416-22. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.2010.02169.x>
22. Kim C, Seo JB, Lee SM, Lee JS, Huh JW, Lee JH, et al. Exertional desaturation as a predictor of rapid lung function decline in COPD. *Respiration.* 2013;86(2):109-16 <http://dx.doi.org/10.1159/000342891>

Sobre os autores

Maria Ângela Fontoura Moreira

Chefe. Unidade de Fisiologia Pulmonar, Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Gabriel Arriola de Medeiros

Estagiário. Unidade de Fisiologia Pulmonar, Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Francesco Pinto Boeno

Estagiário. Unidade de Fisiologia Pulmonar, Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Paulo Roberto Stefani Sanches

Engenheiro. Serviço de Pesquisa e Desenvolvimento em Engenharia Biomédica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Danton Pereira da Silva Júnior

Engenheiro. Serviço de Pesquisa e Desenvolvimento em Engenharia Biomédica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

André Frotta Müller

Engenheiro. Serviço de Pesquisa e Desenvolvimento em Engenharia Biomédica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Pacientes portadores de DPOC hospitalizados: análise do tratamento prévio*

Hospitalized patients with COPD: analysis of prior treatment

Irai Luis Giacomelli, Leila John Marques Steidle, Frederico Fernandes Moreira,
Igor Varela Meyer, Ricardo Goetten Souza, Mariângela Pimentel Pincelli

Resumo

Objetivo: Embora a DPOC seja uma enfermidade prevalente, ela é subtratada, e dados sobre o tratamento prévio são desconhecidos em nosso meio. Buscou-se verificar a adequação às recentes diretrizes no que se refere ao tratamento de manutenção em pacientes com DPOC antes de sua hospitalização e identificar possíveis variáveis associadas à inadequação do tratamento. **Métodos:** Estudo transversal, observacional e analítico, que incluiu 50 portadores de DPOC, internados em dois hospitais na cidade de Florianópolis (SC). Aplicou-se um questionário sobre parâmetros relacionados ao tratamento de manutenção da DPOC. Avaliou-se o manejo não farmacológico e a adequação do tratamento farmacológico à terapia preconizada pelo *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) 2011 e pelo Caderno de Atenção Básica (CAB) do Ministério da Saúde do Brasil sobre doenças respiratórias crônicas. **Resultados:** Na maioria dos pacientes, a DPOC foi classificada como grave ou muito grave. Em relação ao manejo não farmacológico, 33% eram tabagistas, apenas 32% foram orientados a receber vacinação anti-influenza, 28% receberam vacina anti-pneumocócica, e somente 6,5% dos pacientes nas categorias GOLD B, C e D realizaram reabilitação respiratória. O tratamento farmacológico foi inadequado em 50% e 74% da amostra, respectivamente, em relação às recomendações do GOLD e do CAB. Baseado nas recomendações do GOLD, 38% eram subtratados. Baixa escolaridade, baixa renda, não utilização de oxigenoterapia e ausência de vacinação anti-influenza associaram-se a inadequação do tratamento. **Conclusões:** Não foram seguidas satisfatoriamente várias recomendações do manejo não farmacológico. Segundo o GOLD, a elevada inadequação do tratamento de manutenção foi principalmente devida ao subtratamento. No Brasil, mesmo nos casos mais graves, a otimização do tratamento da DPOC para se obter benefícios mais evidentes continua a ser um desafio.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica/terapia; Doença pulmonar obstrutiva crônica/prevenção e controle; Protocolos clínicos.

Abstract

Objective: Although COPD is a prevalent disease, it is undertreated, and there are no available data regarding previous treatment of COPD in Brazil. This study aimed to determine the appropriateness of maintenance treatment in COPD patients prior to their hospitalization and to identify variables associated with inappropriate treatment. **Methods:** This was an observational, cross-sectional, analytical study involving 50 inpatients with COPD at two hospitals in the city of Florianópolis, Brazil. The patients completed a questionnaire on parameters related to the maintenance treatment of COPD. Non-pharmacological management and pharmacological treatment were assessed based on the recommendations made by the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) in 2011 and by the Brazilian National Ministry of Health in the chronic respiratory diseases section of its *Caderno de Atenção Básica* (CAB, Primary Care Guidebook). **Results:** In most of the patients, the COPD was classified as being severe or very severe. Regarding non-pharmacological management, 33% of the patients were smokers, only 32% had been advised to receive the flu vaccine, 28% had received pneumococcal vaccine, and only 6.5% of the patients in the B, C, and D categories received pulmonary rehabilitation. Regarding GOLD and CAB recommendations, pharmacological treatment was inappropriate in 50% and 74% of the patients, respectively. Based on GOLD recommendations, 38% were undertreated. A low level of education, low income, not receiving oxygen therapy, and not receiving the flu vaccine were associated with inappropriate treatment. **Conclusions:** The application of various non-pharmacological management recommendations was unsatisfactory. Regarding the GOLD recommendations, the high rate of inappropriate maintenance treatment was mainly due to undertreatment. In Brazil, even in severe COPD cases, optimizing treatment to achieve greater benefits continues to be a challenge.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive/therapy; Pulmonary disease, chronic obstructive/prevention and control; Clinical protocols.

*Trabalho realizado no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, e no Hospital Nereu Ramos, Florianópolis (SC) Brasil.

Endereço para correspondência: Irai Luis Giacomelli, Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário da UFSC, Campus Universitário, Trindade, CEP 88040-970, Florianópolis, SC, Brasil.

Tel/Fax: 55 48 3233-2152. E-mail: iraiigiacomelli@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 27/1/2014. Aprovado, após revisão, em 26/3/2014.

Introdução

A DPOC é uma enfermidade respiratória prevenível e tratável, com manifestações sistêmicas, caracterizada pela presença de obstrução crônica ao fluxo aéreo, que não é totalmente reversível, e associada a uma resposta inflamatória anormal, principalmente à inalação de fumaça de cigarro, além da inalação de outras partículas e gases tóxicos.⁽¹⁾

Essa enfermidade possui alta prevalência, constatada por estudos em nosso país. Menezes et al. avaliaram residentes na região metropolitana da cidade de São Paulo com mais de 40 anos de idade e encontrou 15,8% de indivíduos portadores de DPOC.⁽²⁾ Estima-se que haja mais de sete milhões de adultos brasileiros acometidos.⁽²⁾ A DPOC é responsável por um grande número de óbitos, sendo a quinta principal causa de mortalidade no país, com previsões para se tornar a quarta causa na próxima década.⁽³⁾

O subdiagnóstico dessa patologia é a regra. No estudo de Menezes et al. foi observado que 88% dos pacientes com DPOC não haviam realizado espirometria anteriormente e, portanto, não tinham confirmação diagnóstica.⁽²⁾ Isso se repetiu em 71% dos pacientes da rede de atenção básica de Aparecida de Goiânia avaliados em outro estudo.⁽⁴⁾

O subtratamento dessa doença também é frequente. Na região metropolitana de São Paulo, na última década, somente 2% da população acometida relatara haver recebido um diagnóstico médico da doença, e apenas 18% referira estar sendo tratada.⁽²⁾ A falta de tratamento adequado e precoce leva a consequências desastrosas para o paciente, como o aumento do número de exacerbações, a perda de função pulmonar e o aumento da morbidade e mortalidade.^(2,5) No entanto, em nosso meio, existem poucos dados sobre o tratamento de manutenção da DPOC.⁽⁵⁾

No presente estudo, foram selecionados pacientes portadores de DPOC, internados em dois hospitais de referência para o tratamento de doenças respiratórias em Santa Catarina, no sul do Brasil, de maneira a permitir a análise do manejo não farmacológico e a adequação do tratamento farmacológico de manutenção dedicada a esses pacientes anteriormente a sua internação. Escolheu-se avaliar pacientes internados, pois esses provavelmente apresentariam uma doença mais grave e com uma menor probabilidade de subdiagnóstico e subtratamento devido a um

possível maior número de acessos prévios ao sistema de saúde.^(6,7)

Nesse contexto de inquestionável relevância epidemiológica, devido ao subdiagnóstico e subtratamento dessa enfermidade, justifica-se o presente estudo, que visou analisar o tratamento não farmacológico e a adequação da terapêutica farmacológica de manutenção ofertada aos pacientes com DPOC, anterior a sua hospitalização, comparando ao recomendado pelas diretrizes da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) de 2011⁽¹⁾ e do Caderno de Atenção Básica (CAB) do Ministério da Saúde do Brasil, que trata das doenças respiratórias crônicas.⁽⁸⁾ Além disso, o presente estudo teve como objetivo identificar possíveis variáveis relacionadas ao tratamento inadequado, de forma a poder alertar para esses fatores e aperfeiçoar o tratamento dispensado a esses pacientes.

Métodos

Estudo transversal, observacional e analítico, realizado nas instituições Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago e Hospital Nereu Ramos, localizados em Florianópolis (SC), no período entre dezembro de 2012 e junho de 2013. Esses hospitais foram escolhidos por serem centros de referência para o tratamento de doenças respiratórias, nos quais se espera verificar uma melhor oportunidade de diagnóstico e de tratamento da DPOC.

Foram incluídos indivíduos com diagnóstico de DPOC confirmada por exame espirométrico, com base nos critérios do GOLD 2011,⁽¹⁾ internados nos leitos da especialidade de pneumologia dos referidos hospitais, que estavam dispostos a participar da pesquisa e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A espirometria utilizada para a avaliação foi aquela apresentada pelo paciente, realizada até seis meses antes da internação, sendo escolhida aquela com data mais recente. Na ausência de espirometria prévia, foi utilizada a espirometria realizada após a alta da internação.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: indivíduos com diagnóstico prévio de asma brônquica, rinite alérgica, doenças pulmonares crônicas outras que não DPOC, com enfermidades extrapulmonares capazes de interferir na função pulmonar, bem como aqueles que não possuíam espirometria prévia e/ou não preenchiam

os requisitos para a posterior realização da espirometria.

Nos pacientes incluídos no estudo foi aplicado um questionário estruturado, durante a hospitalização, que avaliou dados demográficos, dados socioeconômicos, fatores relacionados ao tratamento não farmacológico —cessação do tabagismo, vacinação anti-influenza e antipneumocócica, oxigenoterapia domiciliar e reabilitação pulmonar — e fatores relacionados ao tratamento farmacológico — história de uso antes da internação de β_2 -agonista de curta ação, β_2 -agonista de longa ação (BALA), anticolinérgico de curta ação, anticolinérgico de longa ação, corticoide inalatório (CI) e teofilina.

Foram identificados 190 pacientes hospitalizados durante o período do estudo; desses, 53 possuíam diagnóstico espirométrico de DPOC. Dos 53 pacientes, 3 foram excluídos por apresentar asma concomitantemente. A amostra final incluiu 50 pacientes.

Para analisar a adequação do tratamento farmacológico, os pacientes foram classificados, conforme o GOLD 2011, nas categorias A (baixo risco e poucos sintomas), B (baixo risco e mais sintomas), C (alto risco e poucos sintomas) e D (alto risco e mais sintomas). Os sintomas foram avaliados com a escala do *Medical Research Council* modificada.⁽¹⁾ Exacerbações foram definidas como eventos nos quais foi necessária a modificação do tratamento de manutenção.⁽¹⁾ Os pacientes foram ainda classificados como portadores de DPOC leve, moderada, grave ou muito grave, de acordo com o CAB.⁽⁸⁾

A avaliação da adequação do tratamento, bem como do subtratamento e do sobretratamento, foi realizada comparando-se o tratamento efetivamente utilizado e aquele preconizado pelo GOLD 2011. A ausência total de tratamento farmacológico ou o uso de combinações farmacológicas que não correspondessem às necessárias segundo o preconizado para as diferentes categorias (A, B, C e D) foram considerados como subtratamento. Considerou-se a utilização de broncodilatador de longa ação e de CI quando não havia indicação como tratamento inadequado (sobretratamento). Utilizando os parâmetros do GOLD 2011, a soma das proporções de subtratamento e de sobretratamento resultou na proporção de tratamento inadequado. Uma segunda análise do tratamento farmacológico quanto à adequação global foi realizada tomando os parâmetros do

CAB como referência. Optou-se por utilizar tais diretrizes por representarem os protocolos clínicos para DPOC mais recentes no âmbito internacional e nacional, respectivamente.

A análise estatística foi realizada utilizando-se a ferramenta *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As variáveis categóricas foram descritas em termos de números absolutos e de proporções. A comparação da distribuição das variáveis categóricas entre os grupos de pacientes com tratamento adequado ou não segundo o GOLD 2011 foi analisada utilizando-se os testes do qui-quadrado e de Fisher, esse último quando necessário. Além disso, avaliaram-se os possíveis fatores associados à inadequação do tratamento, em relação ao proposto pelo GOLD 2011, através de análise univariada, determinando-se o OR bruto e seu intervalo de confiança em consideração a esse desfecho. Empregou-se um nível de significância $p < 0,05$.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, nº 2425. Os participantes concordaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

Foram avaliados 50 pacientes hospitalizados (21 e 29 pacientes de cada instituição). A maioria dos pacientes era do sexo masculino, com mais de 65 anos de idade, eutrófico ou com sobrepeso, com até 8 anos de escolaridade, aposentado, com renda familiar per capita de até um salário-mínimo, ex-tabagista e com carga tabágica ≥ 20 maços-ano. Um terço dos pacientes era tabagista ativo. A maioria dos pacientes foi alocada nas classes de maior gravidade (GOLD 2011) C e D, em 76%, e grave e muito grave (CAB), em 64% (Tabela 1). Quanto ao conhecimento de sua doença, 64% dos pacientes relatavam ter enfisema, a mesma proporção informava ter bronquite crônica, e 40% informava ter DPOC.

Em relação ao manejo não farmacológico de manutenção antes da internação, pôde-se observar que 14 pacientes ainda eram tabagistas. A maioria (78%) informava que havia sido orientada a parar de fumar por seu médico. Entre os que já haviam parado de fumar, 95% não utilizavam medicamentos ou terapia cognitivo comportamental (Tabela 2).

Tabela 1 – Dados demográficos, socioeconômicos, fatores associados e classificação dos 50 pacientes com DPOC incluídos no estudo.

Variáveis		n	%
Sexo	Masculino	33	66
Idade, anos	≤ 64	17	34
	≥ 65	33	66
Escolaridade, anos	≤ 8	45	90
	≥ 9	5	10
Número de salários-mínimos/número de pessoas	≤ 1	31	62
	> 1	19	38
Condição ocupacional	Não aposentado	17	34
	Aposentado	33	66
Índice de massa corpórea, kg/m ²	< 18,5	5	10
	18,5–24,9	22	44
	25,0–29,9	14	28
	> 30,0	9	18
Condição tabágica	Tabagista	14	28
	Ex-tabagista	33	66
	Tabagista passivo	3	06
Duração de dispneia, anos	< 10	19	38
	≥ 10	31	62
Paciente já sabia ter enfisema, bronquite ou DPOC	Sim	47	94
Classificação GOLD 2011	A	2	04
	B	10	20
	C	5	10
	D	33	66
Classificação CAB (espirométrica)	Leve	1	02
	Moderado	17	34
	Grave	26	52
	Muito grave	6	12

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; CAB: Caderno de Atenção Básica - doenças respiratórias crônicas.

Em relação à imunização, 88% dos pacientes receberam a vacina anti-influenza, 32% receberam orientação médica para essa vacinação, 28% dos pacientes receberam a vacina antipneumocócica, e uma proporção similar de pacientes referia ter sido orientada por seu médico a recebê-la. A oxigenoterapia domiciliar era utilizada por 16% dos pacientes, e apenas metade desses fazia uso diário por ≥ 15 h. Somente 6,5% dos pacientes dos grupos B, C e D realizavam reabilitação pulmonar.

O tratamento farmacológico observado em relação ao preconizado pelo GOLD 2011 era inadequado em 50% dos pacientes. As proporções

Tabela 2 – Manejo não farmacológico anterior à internação nos 50 pacientes incluídos no estudo.

Variáveis	n/N	%
Cessou tabagismo	33/47	70
Cessação orientada por seu médico	36/47	78
Vacinação anti-influenza	40/50	80
Orientação médica para vacinação anti-influenza	16/50	32
Vacinação antipneumocócica	14/50	28
Orientação médica para vacinação antipneumocócica	13/50	26
Oxigenoterapia domiciliar	8/50	16
Reabilitação pulmonar (categorias B, C e D do GOLD)	3/48	6,5

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.

de tratamento inadequado nas categorias C e D foram de 60% e 33%, respectivamente. Em relação às orientações do CAB, 74% dos pacientes apresentavam tratamento inadequado. Indivíduos graves e muito graves apresentaram 69% e 50% de tratamento inadequado com o CAB, respectivamente (Tabela 3).

A Tabela 4 apresenta a utilização das diferentes classes de medicação de manutenção segundo as categorias GOLD 2011. Observou-se que 14% dos pacientes não recebiam qualquer tratamento farmacológico. Somente 3 pacientes (6%) faziam uso de teofilina, todos esses pertencentes à categoria D.

A inadequação por subtratamento ocorreu em 38% dos pacientes de todas as categorias, e em 8% (categorias A e B) devido à ausência completa de tratamento farmacológico. Para o restante (30%), o subtratamento foi identificado pela não utilização de broncodilatadores de longa a  o e/ou de curta a  o, assim como um leve predomínio de falta de utilização de CI naqueles das categorias C e D. A inadequação por sobretratamento foi identificada em 12% dos pacientes (nas categorias A e B), todos pelo uso de CI e 1 pelo uso associado de BALA.

As características que se associaram   inadequação do tratamento farmacológico de acordo com o GOLD 2011 e que apresentaram significância estatística quando consideradas em análise univariada foram as seguintes: ter até 8 anos de escolaridade, ter renda familiar de até 1 s l rio mínimo por pessoa e ser alocado na categoria A ou B (que representam pacientes que têm menor frequência de exacerbações e com $VEF_1 \geq 50\%$ do previsto),⁽¹⁾ conforme

pode ser observado na Tabela 5. A utilização de oxigenoterapia domiciliar (OR = 9,33; IC95%: 1,05-82,78) e a vacinação anti-influenza (OR = 5,41; IC95%: 1,02-28,79) foram associadas de maneira significativa à adequação do tratamento

farmacológico. Também a variável “médico informou diagnóstico de enfisema” (utilizando exatamente esse termo) associou-se à adequação do tratamento.

Discussão

O presente estudo propôs-se a analisar a adequação do tratamento de manutenção anterior à internação em portadores de DPOC de maior gravidade, utilizando uma estratégia diferenciada de captação durante a hospitalização. Várias recomendações do manejo não farmacológico preconizado não foram seguidas. Salientamos que um terço dos pacientes era tabagista, uma pequena proporção de pacientes recebeu vacinação anti-pneumocócica (28%) e, ainda, uma minoria dos pacientes das categorias B, C e D realizava reabilitação respiratória (6,5%). O tratamento farmacológico foi inadequado em 50% da amostra quando se considerou o GOLD 2011, com um predomínio de subtratamento. Quando o CAB foi a referência para o tratamento, a inadequação mostrou-se ainda maior (74%). Ressaltamos as seguintes associações que se relacionaram com a inadequação do tratamento: baixa escolaridade

Tabela 3 – Inadequação do tratamento farmacológico em relação às classificações de DPOC nos 50 pacientes incluídos no estudo.

Classificação	Categoria	Pacientes com tratamento inadequado (n/N)	%
GOLD 2011	A	2/2	100
	B	9/10	90
	C	3/5	60
	D	11/33	33
	Total	25/50	50
CAB	Leve	1/1	100
	Moderada	15/17	88
	Grave	18/26	69
	Muito grave	3/6	50
	Total	37/50	74

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; CAB: Caderno de Atenção Básica - doenças respiratórias crônicas.

Tabela 4 – Tratamento farmacológico utilizado nos pacientes classificados segundo as diretrizes do *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* 2011.^a

Categorias	Pacientes (n)	BACA	ACA	BACA + ACA	BALA	ALA	BALA + ALA	CI	BALA + CI	ALA + CI	BALA + ALA + CI
A	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)
B	10	2 (20)	0 (0)	3 (30)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	3 (30)
C	5	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	1 (20)
D	33	16 (48)	6 (2)	7 (21)	1 (3)	2 (6)	1 (3)	2 (6)	4 (12)	2 (6)	13 (39)
Total	50	19 (38)	4 (2)	10 (20)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	7 (14)	2 (4)	17 (34)

BACA: β_2 -agonista de curta ação; ACA: anticolinérgico de curta ação; BALA: β_2 -agonista de longa ação; ALA: anticolinérgico de longa ação; e CI: corticoide inalatório. ^aValores expressos em n (%).

Tabela 5 – Variáveis associadas com a inadequação do tratamento de acordo com o *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* 2011.

Variáveis		Tratamento ^a		p	OR	IC95%
		não adequado	adequado			
Renda, salários mínimos per capita	≤ 1	14 (28)	6 (12)	0,021	4,03	1,20-13,53
	> 1	11 (22)	19 (38)			
Escolaridade, anos	≤ 8	25 (50)	20 (40)	0,018	1,25	1,03-1,52
	> 8	0 (0)	5 (10)			
Médico informou diagnóstico de enfisema	Sim	11 (22)	21 (42)	0,003	0,15	0,04-0,57
	Não	14 (28)	4 (8)			
Classificação GOLD	A ou B	11 (22)	1 (2)	0,001	18,86	2,20-161,99
	C ou D	14 (28)	24 (48)			

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.

e baixa renda familiar. Vale destacar que as variáveis “diagnóstico de enfisema informado pelo médico”, “utilização de oxigenoterapia domiciliar” e “vacinação anti-influenza” associaram-se com a adequação ao tratamento.

O presente estudo é original e inédito em nosso meio. Na literatura internacional existem poucos trabalhos publicados que abordam a adequação do tratamento da DPOC.⁽²⁾ No presente estudo, os mesmos pesquisadores aplicaram o questionário para a obtenção dos dados em ambas as instituições, o que confere homogeneidade à coleta de dados.

A distribuição dos pacientes com DPOC em relação à gravidade da doença foi estudada no Brasil através de um estudo,⁽²⁾ que mostrou através de um inquérito domiciliar realizado na cidade de São Paulo uma prevalência de DPOC de 10,1%, 4,6%, 0,9% e 0,2% de grau leve, moderado, grave e muito grave, respectivamente. No presente estudo, como se pretendia pela estratégia adotada, obtiveram-se taxas de frequência diferenciadas da população geral: DPOC grave e muito grave (52% e 12%, respectivamente); e categorias C e D (10% e 66%, respectivamente). Dessa forma, houve uma maior representação de pacientes nas classes de maior gravidade, nas quais o benefício do tratamento de manutenção é mais evidente.⁽⁵⁾

As características sociodemográficas encontradas no presente estudo são semelhantes às encontradas em pacientes portadores de DPOC no estudo de Menezes et al., que também observou uma maior prevalência da doença entre homens com mais de 65 anos e carga tabágica elevada.⁽²⁾

Diversos estudos reconhecem que os protocolos clínicos não são amplamente implementados: um estudo no Brasil demonstrou que 34% dos médicos generalistas não utilizam protocolos clínicos para o manejo da DPOC.⁽⁹⁾ A não observância das orientações preconizadas pelas diretrizes quanto ao manejo não farmacológico de manutenção pode encontrar paralelo nos resultados encontrados no presente estudo; por exemplo, 33% dos pacientes não cessaram o tabagismo, apesar de essa medida ter impacto sobre a taxa de progressão e de mortalidade da doença. Dados semelhantes são encontrados na literatura internacional.⁽²⁾ Notou-se uma baixa orientação médica em relação à vacinação anti-influenza e antipneumocócica. Menezes et al., de maneira semelhante, identificaram que somente 30,6% dos pacientes com DPOC receberam vacinação

anti-influenza, sendo que nos grupos grave e muito grave essa proporção era de 39% e 46%, respectivamente.⁽²⁾ Através de um estudo que avaliou portadores de DPOC com falência respiratória admitidos em UTI, também foram demonstradas taxas insuficientes de vacinação (somente 66,66% e 45,83% receberam vacina anti-influenza e antipneumocócica, respectivamente).⁽¹⁰⁾ A reabilitação pulmonar, recomendada pelo GOLD 2011 aos pacientes pertencentes às categorias B, C e D, foi observada em somente 6,5% dos pacientes. Outros estudos também demonstram baixas taxas de reabilitação pulmonar. Em um estudo, apenas 14% dos pacientes internados por exacerbação da DPOC recebiam reabilitação pulmonar prévia.⁽¹¹⁾

No presente estudo não se pôde avaliar a indicação de oxigenoterapia domiciliar, uma vez que não se tinha acesso às gasometrias prévias, além da impossibilidade de confirmar sua indicação durante a instabilidade clínica.⁽¹⁾ Como havia uma grande proporção de pacientes com $VEF_1 < 50\%$ do previsto (64%) e de pacientes na categoria D (66%), presume-se que haja um maior número de pacientes, em relação aos 16% encontrados, com indicação de uso de oxigenoterapia domiciliar. Entretanto, chama a atenção o fato de que metade dos pacientes que utilizava oxigenoterapia domiciliar não o fazia com a duração de horas diárias preconizadas, ou seja, por mais de 15 h diárias.⁽¹⁾

De acordo com as diretrizes analisadas, vale destacar que o tratamento farmacológico mostrou-se inadequado em 50-74% dos pacientes. O presente estudo obteve dados similares de inadequação do tratamento aos da literatura. Um grupo de autores avaliou pacientes com DPOC de grau moderado, grave e muito grave que eram assistidos por um seguro de saúde e identificaram que 43% dos pacientes não possuíam medicação prescrita de acordo com os protocolos clínicos e que 51% não adquiriam a medicação.⁽¹²⁾

Um motivo para a diferença das proporções de inadequação do tratamento entre as duas diretrizes utilizadas seria o fato de que o CAB não orienta o uso de CI para pacientes com grau moderado de obstrução. Por outro lado, em nosso levantamento, esse grupo de pacientes apresentava um número elevado de exacerbações no último ano e, portanto, foram incluídos nas categorias C e D do GOLD, o qual, para essas categorias, indica o uso de CI; ou seja, uma parcela de pacientes

classificados como com DPOC moderada e nas categorias C e D utilizavam CI. Em relação à adequação farmacológica baseada no GOLD 2011, o subtratamento representou o principal motivo de inadequação (38%). Em um terço desses, a inadequação foi devida à ausência completa de tratamento farmacológico. No restante, a inadequação deveu-se a não utilização de pelo menos uma das classes farmacológicas indicadas pelo GOLD.

Sabe-se que a DPOC é subdiagnosticada (88% dos pacientes da população metropolitana de São Paulo) e subtratada.⁽²⁾ No presente estudo, que incluiu apenas pacientes com DPOC confirmada por critério espirométrico, esse fato pode determinar uma maior probabilidade de que esses pacientes estejam sendo mais bem tratados somente pelo fato de que possuem um diagnóstico confirmado. Possivelmente na população com doença mais leve, tratada em centros de menor complexidade e sem acesso à confirmação diagnóstica, a situação de subtratamento deva ser pior.

O sobretratamento ocorreu em 12% dos pacientes (categorias A e B do GOLD) pelo uso indevido de CI. Tal informação torna-se relevante pelo fato de esses pacientes estarem expostos, sem benefícios evidentes, a um maior número de hospitalizações por pneumonia, além da maior incidência de candidíase oral, equimose e catarata.⁽¹³⁻¹⁶⁾ Uma revisão sistemática recente mostra que a evidência para o uso de CI se estabelece somente para DPOC grave com a presença de sintomas e para DPOC moderada ou grave com presença de sintomas e mais de duas exacerbações por ano.⁽⁵⁾ Em pacientes com doença moderada, a prescrição incorreta de BALA + CI é comum na atenção primária e secundária.⁽¹⁷⁻²⁰⁾ Estudos identificaram que 45% dos pacientes com gravidade moderada recebiam CI isoladamente, e 60% dos pacientes dessa mesma classe recebiam CI + BALA.^(21,22) No presente estudo, metade dos pacientes nas categorias A e B fazia uso de CI + BALA. Um estudo demonstrou que 50% dos pacientes com DPOC internados em uma UTI por falência respiratória faziam uso de corticoides sistêmicos, o que demonstra pelo menos uma taxa de 50% de inadequação do tratamento não farmacológico⁽¹⁰⁾ e reforça a hipótese de baixa utilização de protocolos clínicos, uma vez que os principais protocolos clínicos brasileiros não citam o uso de corticoides sistêmicos como uma opção de tratamento.^(1,8)

Variáveis como baixa escolaridade e menor renda associaram-se significativamente com uma maior proporção de pacientes com tratamento inadequado. Esse fato pode ser interpretado como esperado nesse contexto. Observou-se que as categorias A e B apresentaram uma associação significativa para a inadequação do tratamento. Devido à baixa representação dessas categorias no presente estudo, podemos apenas observar esse comportamento sem poder confirmar se a maior inadequação do tratamento ocorre nas fases menos graves (as quais apresentam menos hospitalizações), o que poderia sinalizar uma atenção à saúde que atua predominantemente na doença avançada. Por outro lado, as variáveis relacionadas a oxigenoterapia domiciliar e vacinação anti-influenza se associaram, com significância estatística, à adequação do tratamento. Uma maior validade externa poderia ser obtida com um maior número de participantes. Diferentes estratégias de captação de participantes para permitir uma maior representação de todas as categorias GOLD poderiam também ser utilizadas para avaliar o tratamento de manutenção.

Adicionalmente, observou-se que quando os pacientes foram informados pelo médico do diagnóstico de enfisema, os pacientes apresentavam uma maior taxa de tratamento adequado, talvez por darem uma maior importância ao termo enfisema e, por isso, buscarem tratamento mais frequentemente.

O presente estudo foi realizado antes da aprovação do protocolo clínico e das diretrizes terapêuticas para DPOC do Ministério da Saúde do Brasil de 2013 e, portanto, antes da proposta de fornecimento de medicação específica para os pacientes com essa doença.⁽²³⁾ Dessa forma, o presente estudo pode servir como um indicador de controle histórico para futuros estudos epidemiológicos e colaborar para a reorganização do tratamento desses pacientes.

Diante das evidências descritas, conclui-se que o manejo não farmacológico da DPOC se apresenta insatisfatório, demonstrado pela proporção significativa de pacientes tabagistas ativos, pelo reduzido uso da vacinação anti-pneumocócica e pela falta de utilização de reabilitação pulmonar. O mesmo ocorre com o tratamento farmacológico, que possui elevada inadequação, sobretudo por subtratamento. Mesmo nos casos mais graves, a otimização do tratamento da DPOC para se obter benefícios mais

evidentes continua a ser um desafio. Dessa forma, faz-se necessária uma educação ampliada dos médicos assistencialistas e da população acerca da doença, a implementação de mais programas de cessação do tabagismo e de um maior número de centros de reabilitação pulmonar, além do aumento da disponibilidade de medicações para o tratamento da DPOC.

Referências

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [cited 2011 Dec 26]. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD - Revised 2011. [Adobe Acrobat document, 90p.]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf.
2. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Mui-o A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
3. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) - 2004. *J Bras Pneumol*. 2004;30(5):1-42.
4. Queiroz MC, Moreira MA, Rabahi MF. Underdiagnosis of COPD at primary health care clinics in the city of Aparecida de Goiânia, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2012;38(6):692-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000600003>
5. Menezes AM, Macedo SE, Noal RB, Fiterman JC, Cukier A, Chatikin JM, et al. Pharmacological treatment of COPD. *J Bras Pneumol*. 2011;37(4):527-43. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000400016>
6. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2005;26(3):420-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00136304>
7. Barberá JA, Roca J, Ferrer A, Félez MA, Díaz O, Roger N, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10(6):1285-91. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.97.10061285>
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Doenças respiratórias crônicas. Cadernos de atenção básica no 25. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
9. Aisanov Z, Bai C, Bauerle O, Colodenco FD, Feldman C, Hashimoto S, et al. Primary care physician perceptions on the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in diverse regions of the world. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:271-82.
10. Pincelli MP, Grumann AC, Fernandes C, Cavaleiro AG, Haussen DA, Maia IS. Characteristics of COPD patients admitted to the ICU of a referral hospital for respiratory diseases in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(2):217-22.
11. Donner CF, Virchow JC, Lusuardi M. Pharmacoeconomics in COPD and inappropriateness of diagnostics, management and treatment. *Respir Med*. 2011;105(6):828-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.12.017>
12. Price L, Billups SJ, Rice MA, Hartsfield C. Investigation of barriers to clinical practice guideline-recommended pharmacotherapy in the treatment of COPD. *Pharmacy Practice*. 2007;5(2):74-7.
13. Chung KF, Caramori G, Adcock IM. Inhaled corticosteroids as combination therapy with beta-adrenergic agonists in airways disease: present and future. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(9):853-71. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-009-0682-z>
14. Clark DJ, Grove A, Cargill RI, Lipworth BJ. Comparative adrenal suppression with inhaled budesonide and fluticasone propionate in adult asthmatic patients. *Thorax*. 1996;51(3):262-6. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.51.3.262>
15. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9356):449-56. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12459-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12459-2)
16. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(2):162-6. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200611-16300C>
17. Glaab T, Banik N, Rutschmann OT, Wencker M. National survey of guideline-compliant COPD management among pneumologists and primary care physicians. *COPD*. 2006;3(3):141-8. <http://dx.doi.org/10.1080/15412550600829299>
18. Rutschmann OT, Janssens JP, Vermeulen B, Sarasin FP. Knowledge of guidelines for the management of COPD: a survey of primary care physicians. *Respir Med*. 2004;98(10):932-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2004.03.018>
19. Jones RC, Dickson-Spillmann M, Mather MJ, Marks D, Shackell BS. Accuracy of diagnostic registers and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Devon primary care audit. *Respir Res*. 2008;9:62. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-9-62>
20. Bourbeau J, Sebalt RJ, Day A, Bouchard J, Kaplan A, Hernandez P, et al. Practice patterns in the management of chronic obstructive pulmonary disease in primary practice: the CAGE study. *Can Respir J*. 2008;15(1): 13-9.
21. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9696):1171-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61298-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61298-8)
22. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1543-54. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805800>
23. Portal da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2012 Nov 13]. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas doença pulmonar obstrutiva crônica. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=35115

Sobre os autores

Irai Luis Giacomelli

Estudante de Medicina. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Leila John Marques Steidle

Professora Adjunta. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Frederico Fernandes Moreira

Estudante de Medicina. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Igor Varela Meyer

Estudante de Medicina. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Ricardo Goetten Souza

Estudante de Medicina. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Mariângela Pimentel Pincelli

Professora. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Effects of acute and chronic administration of methylprednisolone on oxidative stress in rat lungs^{*,**}

Efeitos da administração aguda e crônica de metilprednisolona no estresse oxidativo em pulmões de ratos

Ronaldo Lopes Torres, Iraci Lucena da Silva Torres, Gabriela Laste, Maria Beatriz Cardoso Ferreira, Paulo Francisco Guerreiro Cardoso, Adriane Belló-Klein

Abstract

Objective: To determine the effects of acute and chronic administration of methylprednisolone on oxidative stress, as quantified by measuring lipid peroxidation (LPO) and total reactive antioxidant potential (TRAP), in rat lungs. **Methods:** Forty Wistar rats were divided into four groups: acute treatment, comprising rats receiving a single injection of methylprednisolone (50 mg/kg i.p.); acute control, comprising rats i.p. injected with saline; chronic treatment, comprising rats receiving methylprednisolone in drinking water (6 mg/kg per day for 30 days); and chronic control, comprising rats receiving normal drinking water. **Results:** The levels of TRAP were significantly higher in the acute treatment group rats than in the acute control rats, suggesting an improvement in the pulmonary defenses of the former. The levels of lung LPO were significantly higher in the chronic treatment group rats than in the chronic control rats, indicating oxidative damage in the lung tissue of the former. **Conclusions:** Our results suggest that the acute use of corticosteroids is beneficial to lung tissue, whereas their chronic use is not. The chronic use of methylprednisolone appears to increase lung LPO levels.

Keywords: Lung; Methylprednisolone; Glucocorticoids; Lipid peroxidation; Antioxidant response elements.

Resumo

Objetivo: Determinar os efeitos da administração aguda e crônica de metilprednisolona no estresse oxidativo, por meio da quantificação da peroxidação lipídica (POL) e do potencial antioxidante reativo total (PART), em pulmões de ratos. **Métodos:** Quarenta ratos Wistar foram divididos em quatro grupos: tratamento agudo, com ratos recebendo uma dose única de metilprednisolona (50 mg/kg i.p.); controle agudo, com ratos recebendo injeção unida de salina; tratamento crônico, com ratos recebendo metilprednisolona v.o. na água do bebedouro (6 mg/kg por dia durante 30 dias; e controle crônico, com ratos recebendo água de bebedouro normal). **Resultados:** Os níveis de PART foram significativamente maiores no grupo tratamento agudo que no grupo controle agudo, sugerindo uma melhora do sistema de defesa pulmonar. Os níveis de POL foram significativamente maiores no grupo tratamento crônico que no grupo controle crônico, indicando dano oxidativo no tecido pulmonar. **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que o uso agudo de corticoides foi benéfico aos tecidos pulmonares, enquanto seu uso crônico não o foi. O uso crônico de metilprednisolona parece aumentar os níveis pulmonares da POL.

Descritores: Pulmão; Metilprednisolona; Glucocorticoides; Peroxidação de lipídeos; Elementos de resposta antioxidante.

Introduction

Corticosteroids are extensively used in a wide range of respiratory tract disorders, such as asthma, allergic rhinitis, and COPD.⁽¹⁾ It has been observed that acute treatment with corticosteroids can suppress inflammatory processes and reactive

oxygen species (ROS) production.⁽²⁾ In a recent study,⁽³⁾ it was shown that the administration of dexamethasone decreases lung tissue malondialdehyde production after ischemia/reperfusion injury and protects cellular levels

*Study carried out in the Department of Pharmacology, Institute of Basic Health Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Correspondence to: Iraci Lucena da Silva Torres. Departamento de Farmacologia, ICBS, UFRGS, Rua Sarmiento Leite, 500, Sala 202, CEP 90050-170, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 51 3308-3183. Fax: 55 51 3308-3121. E-mail: iracitorres@gmail.com

Financial support: This study received financial support from the Brazilian *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq, National Council for Scientific and Technological Development) and from the *Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul* (FAPERGS, Foundation for the Support of Research in the state of Rio Grande do Sul).

Submitted: 21 October 2013. Accepted, after review: 12 May 2014.

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

of antioxidant enzymes. In addition, short-term administration of prednisolone or dexamethasone has been shown to inhibit ROS generation in platelets, and there is evidence that steroids inhibit oxidative phosphorylation.⁽⁴⁾ It has been suggested that the long-term use of corticosteroids at low doses (1–2 mg/kg per day) can benefit the lungs and reduce the risk of systemic side effects in patients with acute respiratory distress syndrome,⁽⁵⁾ whereas acute administration of high doses of corticosteroids has been found to produce no benefits in such patients.⁽⁶⁾

Chronic treatment with corticosteroids can induce a variety of symptoms and signs (side effects), including truncal obesity, facial swelling (“moon face”), cutaneous striae, hirsutism, cataract, osteoporosis, myopathy, diabetes mellitus, immunosuppression, and cardiovascular disorders.⁽⁷⁾ Excess corticosteroid use can also induce overproduction of ROS by endothelial cells.⁽⁸⁾

It is well known that corticosteroids have anti-inflammatory effects, some of which can be mediated by ROS, which are products of normal metabolic processes in cells. The major sources of ROS are leakages from the electron transport chain in mitochondria and endoplasmic reticulum. Another important source of ROS is a membrane-associated NADH/NADPH oxidase. At low concentrations, ROS act as physiological mediators of cellular responses and regulators of gene expression.⁽⁴⁾ The imbalance between the production of ROS and antioxidant defenses leads to oxidative stress.⁽⁹⁾ Oxidative stress has been implicated as an important pathologic factor in pulmonary, neurodegenerative, and autoimmune diseases, as well as in metabolic disorders, cancer, and aging.^(10–12) It is well known that ROS generate a biochemical cascade, producing lipid peroxidation (LPO), protein oxidation, DNA damage, and cell death, all of which can contribute to the occurrence of pathological conditions associated with a marked increase in ROS and other free radicals,⁽¹³⁾ such as ischemia/reperfusion-induced lung injury.⁽¹⁴⁾ Therefore, ROS play a crucial role in the cascade of events that lead to lung failure.

Taking all of the above into account, we conducted the present study with the objective of determining the effect of acute and chronic administration of methylprednisolone on oxidative stress. To that end, we quantified LPO and total reactive antioxidant potential (TRAP) in rat lungs.

Methods

Forty experimentally naive adult (60-day-old) male Wistar rats (200–250 g) were randomized by weight and housed in groups of five in polypropylene home cages (49 × 34 × 16 cm). All animals were maintained on a standard 12/12-h light/dark cycle (lights on at 7:00 a.m. and off at 7:00 p.m.) in a temperature-controlled environment (22 ± 2°C) and were given *ad libitum* access to water and chow. All experiments and procedures were approved by the institutional animal care and use committee and were in compliance with the Brazilian guidelines involving the use of animals in research (Law no. 11,794) and with international guidelines. Vigorous attempts were made to minimize animal suffering and to decrease external sources of pain and discomfort, as well as to use only the number of animals required in order to produce reliable scientific data.

We used methylprednisolone sodium succinate (Solu-Medrol®, Pharmacia, New York, NY, USA). The lyophilized powder (500 mg) was dissolved in 8 mL of 0.9% saline solution. The drug solution was prepared immediately prior to its administration.

In the acute treatment experiment, the animals were divided into two groups (n = 10 each). The rats in one group (the acute treatment group) received a single injection of methylprednisolone (50 mg/kg, i.p.) in a volume of 1 mL/kg of the solution, whereas those in the other group (the acute control group) were injected with an equal volume of saline (i.p.).

In the chronic treatment experiment, the animals were divided into two groups (n = 10 each). The rats in one group (the chronic treatment group) received methylprednisolone (6 mg/kg per day, p.o.) in drinking water for 30 days, whereas those in the other group (the chronic control group) received drinking water only. Each 500 mL of the drinking water contained 31 mg of methylprednisolone sodium succinate (0.0625 mg/mL). Considering a mean consumption of 25 mL/day per rat, each chronic treatment group rat consumed 1.56 mg of methylprednisolone per day.

At 24 h after acute administration or at the end of the chronic treatment period, the animals were killed by decapitation. The lungs were extracted and frozen by immersion in liquid nitrogen. Samples were stored at –80°C until analysis. The lungs were weighed and homogenized at 1:5 w/v in ice-cold (1.15% KCl and 20 mmol/L phenylmethylsulfonyl fluoride) fluid using an

Ultra-Turrax homogenizer (IKA, Toronto, Ontario, Canada). To remove the particulate fraction, the homogenates were centrifuged at 1,000 g for 20 min at 0–4°C, and the supernatant was used for LPO, TRAP, and protein content assays.⁽¹⁵⁾

The level of TRAP was determined by measuring luminol chemiluminescence intensity induced by the thermolysis of 2,2'-azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride.⁽¹⁶⁾ The results are expressed as μM of 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid per mg of protein. We quantified LPO using chemiluminescence. The method is highly sensitive and capable of detecting small amounts of peroxidation products. Chemiluminescence was measured in a liquid scintillation counter using the out-of-coincidence mode (LKB Rack Beta Liquid Scintillation Spectrometer 1215; LKB Produkter AB, Bromma, Sweden). The reactions were started by the addition of 3 mmol/L tert-butyl hydroperoxide, and the data are expressed as counts per second (cps) per mg of protein in the homogenate.⁽¹⁷⁾ Protein levels were measured with the method devised by Lowry et al.,⁽¹⁸⁾ and bovine serum albumin was used as the standard.

The data are expressed as mean $\pm$ SE and statistically evaluated using the Student's t-test. Values of $p < 0.05$ were considered significant.

Results

We first evaluated the effect of acute treatment with methylprednisolone on the levels of TRAP and LPO in rat lungs. A significant (20%) increase was observed in total TRAP levels in the treated group ($p < 0.05$; Figure 1). No significant difference was found between the groups regarding LPO levels ($p > 0.05$; Figure 2).

We found no difference between the chronic treatment group and the chronic control group in terms of the total TRAP levels ($p > 0.05$; Figure 3). The degree of pulmonary oxidative damage, as assessed by chemiluminescence, was significantly (38%) greater in the chronic treatment group than in the chronic control group ($p < 0.05$; Figure 4).

Discussion

Antioxidant concentrations in the lungs can be quantified by determining the level of TRAP.^(10,14) The relative concentration of antioxidants determines the total tissue antioxidant capacity. The TRAP level primarily represents

non-enzymatic water-soluble antioxidants in the tissue. In addition, the level of LPO, which plays an important role in the induction of free radical formation and apoptosis,⁽¹⁹⁾ is widely used as a marker of oxidative stress.

The results of the present study show that the duration of corticosteroid treatment alters the oxidative system responses in the lungs of rats. Acute treatment with methylprednisolone induced a significant increase in TRAP levels in rat lungs without any changes in LPO levels. However, when the treatment was maintained for 30 days, we observed an increase in LPO levels without any changes in TRAP levels, which increases the risk of oxidative lung injury. Nevertheless, when animals were submitted to methylprednisolone treatment for 15 days at a lower dose, none of those effects were observed (data not shown).

The increased antioxidant potential induced by short-term administration of methylprednisolone might represent a mechanism of protection against ROS generation after exposure to corticosteroids. ROS can be generated as a consequence of the intracellular metabolism of foreign compounds, toxins, or drugs by the cytochrome P450 monooxygenase system, as well as because of exposure to environmental factors, such as excessive iron salts or UV irradiation.⁽²⁰⁾ Intracellular antioxidants, cell membranes, and extracellular fluids can be upregulated and mobilized in order to neutralize excessive and inappropriate ROS formation. To provide extracellular antioxidant defense mechanisms, respiratory tract epithelial cells synthesize and secrete various antioxidant enzymes, such as extracellular forms of superoxide dismutase⁽²¹⁾ and glutathione peroxidase,⁽²²⁾ as well as several metal-binding proteins (e.g., transferrin and ceruloplasmin) that minimize the involvement of transition metal ions (e.g., iron and copper) in oxidative reactions.⁽²¹⁾ In addition, the extracellular epithelial lining fluid also contains various non-enzymatic antioxidant systems, including vitamin C (ascorbate) and vitamin E (alpha-tocopherol).⁽²³⁾ The TRAP assay employed in the current study is widely used,^(10,14,24) and it mostly measures non-enzymatic water-soluble antioxidants, such as glutathione, ascorbic acid, and uric acid. The measurement of all of these antioxidants is essential for assessing antioxidant status. However, the number of different antioxidants in biological samples makes it difficult to measure each separately.

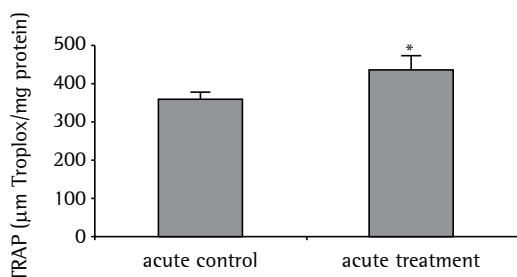


Figure 1 – Mean levels of total reactive antioxidant potential (TRAP) in the lungs of rats subjected to acute administration of methylprednisolone (acute treatment group) or injected with an equal volume of saline (acute control group). Trolox: 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid. *p < 0.05, Student's t-test.

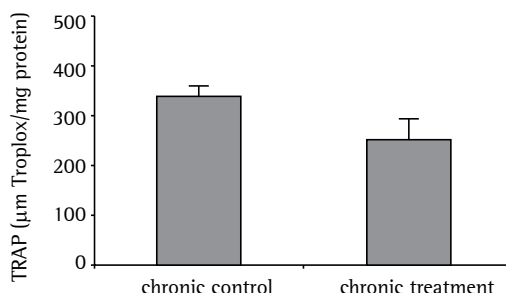


Figure 3 – Mean levels of total reactive antioxidant potential (TRAP) in the lungs of rats subjected to chronic administration of oral methylprednisolone (chronic treatment group) or not (chronic control group). Trolox: 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid.

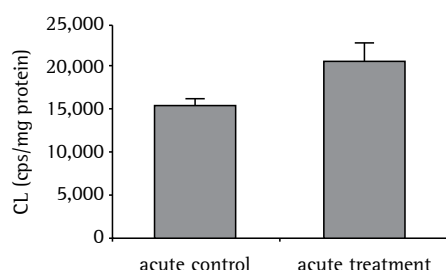


Figure 2 – Mean levels of lipid peroxidation in the lungs of rats subjected to acute administration of methylprednisolone (acute treatment group) or injected with an equal volume of saline (acute control group). CL: chemiluminescence; and cps: counts per second.

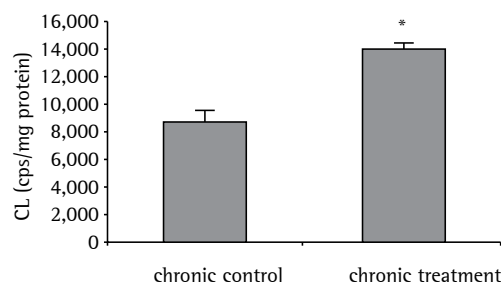


Figure 4 – Mean levels of lipid peroxidation in the lungs of rats subjected to chronic administration of oral methylprednisolone (chronic treatment group) or not (chronic control group). CL: chemiluminescence; and cps: counts per second. *p < 0.05, Student's t-test.

In addition, the possible interaction among different antioxidants can make measurements of individual antioxidants less representative than is the overall antioxidant status.⁽²⁴⁾

Our results corroborate those of previous studies, suggesting that short-term administration of corticosteroids is protective against oxidative injury in different tissues in experimental models.⁽²⁴⁾ The short-term administration of prednisolone and dexamethasone has been shown to inhibit ROS generation in platelets, and there is evidence that corticosteroids also inhibit oxidative phosphorylation.⁽⁴⁾ In contrast, we found that 30 days of methylprednisolone treatment increased LPO levels. The chemiluminescence assay is the easiest method and can be applied to crude biological extracts. Although its specificity has been questioned,⁽²⁵⁾ this particular assay is widely used for ex vivo and in vitro measurements,⁽¹⁰⁾ and it is accepted as an empirical window for the examination of the complex process of LPO.

⁽²⁵⁾ However, the imbalance between production of ROS and antioxidant defenses in the body is called oxidative stress, which has major health implications.⁽¹⁹⁾ If there are too many ROS or too few antioxidants for protection, oxidative stress develops, which can cause permanent damage.⁽²⁶⁾ Although the differences were less than significant, we found that long-term administration of a corticosteroid induced a decrease in TRAP levels and an increase in LPO levels, suggesting that oxidative stress occurred.

One of the earliest and most important components of tissue injury after reperfusion of ischemic organs is ROS production. The major ROS include the superoxide radical, the hydroxyl radical, and hydrogen peroxide. ROS-induced injury targets proteins, enzymes, nucleic acids, cytoskeleton, cell membranes, and lipid peroxides, resulting in decreased mitochondrial function and LPO.⁽²⁷⁾ The damage caused by ROS leads to the loss of microvascular integrity and decreased

blood flow. The pathogenesis of the various forms of lung injury has been shown to involve peroxidative breakdown of polyunsaturated fatty acids (due to the effects on membrane function); inactivation of membrane-bound receptors and enzymes; and increased tissue permeability.⁽²⁸⁾ There is increasing evidence that aldehydes, which are generated endogenously during the LPO process, are involved in many of the pathophysiological events associated with oxidative stress in cells and tissues.⁽²⁹⁾ In addition to their cytotoxic properties, lipid peroxides have been increasingly recognized as being important in signal transduction for a number of important events in the lung inflammatory response.⁽³⁰⁾ The oxidative pathway was reported to play a significant role in the etiology of remote lung injury in a rabbit model of hepatoenteric ischemia-reperfusion, as well as in other animal models.⁽³¹⁾

It is important to emphasize that, by choosing two different administration regimens of methylprednisolone (acute and chronic), we sought to simulate the parenteral administration of high doses, which might be warranted in emergencies, such as in severe acute asthma, and a moderate oral dose, which is used under less urgent circumstances in humans. It should be borne in mind that drug metabolism is more rapid in small animals than in humans, and larger doses are therefore necessary.⁽³²⁾ Nevertheless, the fact that we used different drug dose regimens in the two treatments represents a limitation of the present study, because it constitutes a confounding variable.

In conclusion, our results suggest that the acute use of corticosteroids is beneficial to lung tissue, whereas their chronic use is not. In addition, we found that acute administration of methylprednisolone increased antioxidant levels in the lung tissue in rats, which is an important finding, considering the use of this medication in acute events and in lung transplantation. Conversely, the negative effect that chronic treatment with methylprednisolone has on LPO might play a role in the mechanisms of the adverse effects involved in pathological conditions associated with the chronic use of glucocorticoids. Future studies using rat models of ischemia/reperfusion injury in lungs might elucidate the differences between acute and chronic use of corticosteroids, in terms of the mechanisms by which they act on a pathological condition.

References

1. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1711-23. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra050541>
2. Simons SS Jr. What goes on behind closed doors: physiological versus pharmacological steroid hormone actions. *Bioessays*. 2008; 30(8):744-56. <http://dx.doi.org/10.1002/bies.20792>
3. Taghizadieh M, Hajipour B, Asl NA, Khodadadi Ali, Somi MH. Co-administration of melatonin and dexamethasone attenuates lung tissue injury after liver ischemia/reperfusion. *Life Sci J*. 2013;10(6s):314-20.
4. Sanner BM, Meder U, Zidek W, Tepel M. Effects of glucocorticoids on generation of reactive oxygen species in platelets. *Steroids*. 2002;67(8):715-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0039-128X\(02\)00024-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0039-128X(02)00024-7)
5. Wajanaponsan N, Reade MC, Milbrandt EB. Steroids in late ARDS? *Crit Care*. 2007;11(4):310. <http://dx.doi.org/10.1186/cc5954>
6. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1987; 317(25):1565-70. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198712173172504>
7. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002;96(1):23-43. [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-7258\(02\)00297-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00297-8)
8. Iuchi T, Akaike M, Mitsui T, Ohshima Y, Shintani Y, Azuma H, et al. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cell and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res*. 2003;92(1):81-7. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000050588.35034.3C>
9. Andreyev AY, Kushnareva YE, Starkov AA. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Biochemistry (Mosc.)*. 2005;70:200-14. <http://dx.doi.org/10.1007/s10541-005-0102-7>
10. Latini A, Scussiato K, Rosa RB, Liesuy S, Bello-Klein A, Dutra-Filho CS, et al. D-2-hydroxyglutaric acid induces oxidative stress in cerebral cortex of young rats. *Eur J Neurosci*. 2003;17(10):2017-22. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02639.x>
11. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*. 2008;451(7182):1069-75. <http://dx.doi.org/10.1038/nature06639>
12. Dourado VZ, Tanni SE, Vale AS, Faganello MM, Sanchez FF, Godoy I. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2006;32(2):161-71.
13. Liu J, Mori A. Stress, aging, and brain oxidative damage. *Neurochem Res*. 1999;24(11):1479-97. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1022597010078>
14. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1):44-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
15. Llesuy SF, Milei I, Molina H, Boveris A, Milei S. Comparison of lipid peroxidation and myocardial damage induced by adriamycin and 4'-epiadriamycin in mice. *Tumori*. 1985;71(3):241-9.
16. Evelson P, Travacio M, Repetto M, Escobar J, Llesuy S, Lissi EA. Evaluation of total reactive antioxidant potential

- (TRAP) of tissue homogenates and their cytosols. Arch Biochem Biophys. 2001;388(2):261-6. <http://dx.doi.org/10.1006/abbi.2001.2292>
17. Gonzalez Flecha B, Llesuy S, Boveris A. Hydroperoxide-initiated chemiluminescence: an assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver, and muscle. Free Radic Biol Med. 1991;10(2):93-100. [http://dx.doi.org/10.1016/0891-5849\(91\)90002-K](http://dx.doi.org/10.1016/0891-5849(91)90002-K)
18. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem. 1951;193(1):265-75.
19. Friederich M, Hansell P, Palm F. Diabetes, oxidative stress, nitric oxide and mitochondria function. Curr Diabetes Rev. 2009;5(2):120-44. <http://dx.doi.org/10.2174/157339909788166800>
20. Ichihashi M, Ueda M, Budiyo A, Bito T, Oka M, Fukunaga M, et al. UV-induced skin damage. Toxicology. 2003;189(1-2):21-39. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X\(03\)00150-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X(03)00150-1)
21. Folz RJ, Guan J, Seldin MF, Oury TD, Enghild JJ, Crapo JD. Mouse extracellular superoxide dismutase: primary structure, tissue-specific gene expression, chromosomal localization, and lung in situ hybridization. American Am J Respir Cell Mol Biol. 1997;17(4):393-403. <http://dx.doi.org/10.1165/ajrcmb.17.4.2826>
22. Avissar N, Finkelstein JN, Horowitz S, Willey JC, Coy E, Frampton MW. Extracellular glutathione peroxidase in human lung epithelial lining fluid and in lung cells. Am J Physiol. 1996;270(2 Pt 1):L173-82.
23. Ely DR, Dapper V, Marasca J, Corrêa JB, Gamaro GD, Xavier MH, et al. Effects of restraint stress on feeding behavior of rats. Physiol Behav. 1997;61(3):395-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9384\(96\)00450-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9384(96)00450-7)
24. Lissi E, Salim-Hanna M, Pascual C, del Castillo MD. Evaluation of total antioxidant potential (TRAP) and total antioxidant reactivity from luminol-enhanced chemiluminescence measurements. Free Radic Biol Med. 1995;18(2):153-8. [http://dx.doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)00117-3](http://dx.doi.org/10.1016/0891-5849(94)00117-3)
25. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid-peroxidation and peroxidative tissue-injury. Free Radic Biol Med. 1990;9(6):515-40. [http://dx.doi.org/10.1016/0891-5849\(90\)90131-2](http://dx.doi.org/10.1016/0891-5849(90)90131-2)
26. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? Lancet. 1994;344(8924):721-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92211-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92211-X)
27. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. N Engl J Med. 1985;312(3):159-63. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198501173120305>
28. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. Cell Biochem Biophys. 2005;43(1):167-88. <http://dx.doi.org/10.1385/CBB:43:1:167>
29. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem 1995; 41:1819-1828.
30. Uchida K, Shiraishi M, Naito Y, Torii N, Nakamura Y, Osawa T. Activation of stress signaling pathways by the end product of lipid peroxidation. Clin Chem. 1995;41(12 Pt 2):1819-28.
31. Okutan H, Savas C, Delibas N. The antioxidant effect of melatonin in lung injury after aortic occlusion-reperfusion. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2004;3(3):519-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.icvts.2004.05.005>
32. Martignoni M, Groothuis GM, de Kanter R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006;2(6):875-94. <http://dx.doi.org/10.1517/17425255.2.6.875>

About the authors

Ronaldo Lopes Torres

Physician. Hospital Divina Providência, Porto Alegre, Brazil.

Iraci Lucena da Silva Torres

Adjunct Professor. Department of Pharmacology, Institute of Basic Health Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Gabriela Laste

Doctoral Student. Institute of Basic Health Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Maria Beatriz Cardoso Ferreira

Associate Professor. Department of Pharmacology, Institute of Basic Health Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Paulo Francisco Guerreiro Cardoso

Professor. Department of Cardiorespiratory Diseases, Thoracic Surgery Section, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil.

Adriane Belló-Klein

Associate Professor. Department of Physiology. Institute of Basic Health Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Pulmonary function in advanced uncomplicated singleton and twin pregnancy^{*,**}

Função pulmonar em mulheres com gestação única ou gemelar avançada e sem complicações

Anwar Hasan Siddiqui, Nazia Tauheed, Aquil Ahmad, Zehra Mohsin

Abstract

Objective: Pregnancy brings about significant changes in respiratory function, as evidenced by alterations in lung volumes and capacities, which are attributable to the mechanical impediment caused by the growing foetus. This study was undertaken in order to identify changes in respiratory function during normal pregnancy and to determine whether such changes are more pronounced in twin pregnancy than in singleton pregnancy. **Methods:** Respiratory function was assessed in 50 women with twin pregnancies and in 50 women with singleton pregnancies (during the third trimester in both groups), as well as in 50 non-pregnant women. We measured the following pulmonary function test parameters: FVC; FEV₁; PEF rate; FEV₁/FVC ratio; FEF_{25-75%}; and maximal voluntary ventilation. **Results:** All respiratory parameters except the FEV₁/FVC ratio were found to be lower in the pregnant women than in the non-pregnant women. We found no significant differences between women with twin pregnancies and those with singleton pregnancies, in terms of respiratory function. **Conclusions:** Despite its higher physiological demands, twin pregnancy does not appear to impair respiratory function to any greater degree than does singleton pregnancy.

Keywords: Respiratory function tests; Respiratory mechanics; Pregnancy, twin; Pregnancy.

Resumo

Objetivo: A gravidez traz mudanças significativas na função respiratória, evidenciada por alterações nos volumes e capacidades pulmonares, que são atribuíveis ao impedimento mecânico causado pelo feto em crescimento. Este estudo foi realizado a fim de identificar alterações na função respiratória durante a gravidez normal e determinar se tais alterações são mais pronunciadas em gestação gemelar que em gestação única. **Métodos:** Foi avaliada a função respiratória de 50 mulheres com gestações gemelares e de 50 mulheres com gestações únicas (durante o terceiro trimestre em ambos os grupos), bem como de 50 mulheres não grávidas. Medimos os seguintes parâmetros de função pulmonar: CVF, FEV₁, taxa do PFE, relação VEF₁/CVF, FEF_{25-75%} e ventilação voluntária máxima. **Resultados:** Todos os parâmetros, exceto a relação VEF₁/CVF, foram menores nas mulheres grávidas do que nas mulheres não grávidas. Não foram encontradas diferenças significativas entre as mulheres com gestações gemelares e aquelas com gestações únicas em relação à função respiratória. **Conclusões:** Apesar das demandas fisiológicas maiores da gestação gemelar, essa não parece causar um comprometimento maior da função respiratória do que a gestação única.

Descritores: Testes de função respiratória; Mecânica respiratória; Gravidez de gêmeos; Gravidez.

Introduction

Pregnancy causes many changes in the human body, not all of which are visible. Like other organ systems, the respiratory system, which is highly efficient and sensitive, undergoes profound changes as a result of maternal adaptation to pregnancy. The respiratory system represents

the best example of selective adaption of a system during pregnancy.⁽¹⁾ The anatomical and physiological adaptation of the respiratory system in pregnancy must be studied in the interest of properly diagnosing and managing associated respiratory pathologies during pregnancy.⁽²⁾

*Study carried out at the Antenatal Clinics of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Jawaharlal Nehru Medical College, Aligarh, India.

Correspondence to: Anwar Hasan Siddiqui. Department of Physiology, Jawaharlal Nehru Medical College, Aligarh Muslim University, Aligarh, 202002 India.

Tel. 91 991 717-3366. E-mail: only.anwar@gmail.com

Financial support: None.

Submitted: 2 December 2013. Accepted, after review: 27 March 2014.

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

In pregnant women, alterations in pulmonary function are attributable to hormonal changes and to the mechanical impediment caused by the growing foetus. In the mucosa of the upper airway, elevated levels of oestrogen cause hyperaemia, hypersecretion, and oedema, leading to nasal obstruction, especially in the third trimester.⁽³⁾ In addition, progesterone can cause a type of chemoreceptor resetting that results in a slight increase in PaO_2 and a consequent decrease in PaCO_2 , leading to a state of compensated respiratory alkalosis.⁽⁴⁾ The increasing size of the foetus with advancing gestation constitutes a mechanical impediment to the normal process of maternal ventilation. As the uterus expands, there is a ≤ 4 cm cephalad displacement of the diaphragm, with a compensatory increase in the transverse and anteroposterior diameters of the chest, caused by hormonal effects that relax the ligaments.⁽⁵⁾

It has been found that tidal volume increases progressively throughout pregnancy, because of increased diaphragm excursion, although inspiratory capacity and vital capacity remain almost unchanged.⁽⁶⁾ The increased demand for oxygen without any compensatory increase in the respiratory rate increases the risk of developing maternal hypoxia.

Knowledge of the expected changes in pulmonary parameters is fundamental to the understanding of how any disease state affects pregnancy and vice versa. Pulmonary function tests (PFTs) permit an accurate and reproducible assessment of the functional state of the respiratory system and allow quantification of the severity of lung diseases. This information is also essential for the assessment of whether a patient is a candidate for anaesthesia, as well as of the dangers associated with obstetrical analgesia, given that all of the narcotics and hypnotics used for such analgesia are respiratory depressants.⁽⁷⁾

Due primarily to advances in assisted reproductive techniques, the incidence of twin pregnancy has shown a rising trend over the last decade.⁽⁸⁾ Because the increased maternal and foetal demands for oxygen are higher in twin pregnancies, we hypothesized that respiratory changes would be more pronounced in twin pregnancy than in singleton pregnancy. In addition, because the uterus is larger in twin pregnancy, the cephalad displacement of the diaphragm might be expected to be greater, as

might the laxity of the ligaments of the ribs, both of which could affect lung volumes. Therefore, it seems likely that pregnancy-related changes in respiratory function would be greater in women with twin pregnancy than in those with singleton pregnancy, although that has not been tested. Despite numerous reports of changes in PFT results during pregnancy, not much work has been done on twin pregnancies. The aim of this study was to provide pertinent data by comparing women with twin pregnancies, women with singleton pregnancies, and non-pregnant women, in terms of respiratory function.

Methods

This was a cross-sectional study involving 40 women with twin pregnancies and 60 women with singleton pregnancies. In all of the pregnant women, respiratory function was assessed at 36 weeks of gestation. In a control group of 50 non-pregnant women, age-matched to the pregnant women, respiratory function was assessed in the first half of the menstrual cycle. The pregnant women were recruited from among those seen at the antenatal clinics of the Department of Obstetrics and Gynaecology at Jawaharlal Nehru Medical College, in the city of Aligarh, India. The controls were volunteers recruited from among the relatives of pregnant women seen at the same antenatal clinics, as well as from among the hospital staff and students. All of the women recruited were between 20 and 32 years of age and had a moderate income, most being homemakers. Of the 40 women with twin pregnancies, 35 were primiparous, as were 48 of the 60 women with singleton pregnancies and 43 of the 50 non-pregnant women. All of the women evaluated were healthy, non-smokers without lung disease, cardiovascular disease, or current respiratory infection. None were taking medication that is believed to alter respiratory function, although some were taking supplemental iron, calcium, or both. Women with acute complications of pregnancy, such as preeclampsia and polyhydramnios, were excluded. The study was approved by the local institutional ethics committee, and all of the participants gave written informed consent. For each subject, a detailed history was taken, a physical examination was performed, and baseline investigations were conducted, in order to rule out cardiorespiratory disease and anaemia.

All PFTs were performed with a computerized spirometer (Medspiror; RMS, Chandigarh, India). Before the PFTs were performed, the procedures were thoroughly explained to the subjects, and the need to maintain an effective seal with the lips around the mouthpiece was emphasized, as was the need to use the nose clip during the procedure. Each subject was instructed to relax for at least 5 min prior to the PFTs.

For each subject, we measured the following parameters: FVC; FEV₁; FEF_{25%-75%}; PEF rate; FEV₁/FVC ratio; and maximal voluntary ventilation (MVV). All tests were performed in triplicate, and the highest of the three measurements was considered for analysis.

The Kolmogorov-Smirnov test was used in order to assess whether the data were normally distributed. To assess the statistical significance of differences, we employed one-way ANOVA with the Tukey-Kramer post hoc test for multiple comparisons, using the Statistical Package for the Social Sciences, version 17 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). All normally distributed data are expressed as mean ± standard deviation unless otherwise stated. Medians (with 95% confidence intervals) are used in order to describe skewed data. All analyses were two-tailed, and values of *p* < 0.05 were considered statistically significant. We calculated that, in order to achieve a power of 80% for the detection of a one standard deviation difference between groups for each measurement, at the 5% level of significance, it would be necessary to recruit at least 16 patients into each group.

Results

The three groups—twin pregnancy, singleton pregnancy, and control—were comparable on

the basis of age, height, weight, blood pressure, and haemoglobin levels (Tables 1 and 2). We observed a significant difference between the study subjects (both groups) and the control subjects in terms of body weight and body mass index. The American Thoracic Society PFT guidelines, established in March of 1991, are based on the height, age, gender, and race of the individual under testing, suggesting that pregnancy-related weight gain has no significant effect on lung function. We found that haemoglobin levels were significantly lower in the twin pregnancy group than in the control group.

In the present study, the values for all PFT parameters were lower among the pregnant women (both groups) than among the non-pregnant women (Table 3). Comparisons between various group pairings (Table 4) showed that all of the PFT parameters, with the exception of the FEV₁/FVC ratio and MVV, were significantly lower for the pregnant women (twin or singleton pregnancy) than for the non-pregnant women. The MVV values were also lower among the pregnant women, although the difference was not significant. As can be seen in Figure 1, there were no significant differences in lung function between the twin and singleton pregnancy groups.

Discussion

In the present study, we have demonstrated that lung function in the last trimester of pregnancy does not differ significantly between women with twin pregnancies and those with singleton pregnancies. Nevertheless, the values for most respiratory parameters were seen to be significantly lower among pregnant women (twin or singleton pregnancy) than among non-pregnant women.

Table 1 – Descriptive statistics of baseline variables in the groups evaluated.^a

Variable	Group		
	NP	SP	TP
	(n = 50)	(n = 60)	(n = 40)
Subject age, years	26.72 ± 4.16	26.84 ± 2.95	27.62 ± 3.16
Subject height, cm	154.71 ± 3.11	153.13 ± 2.45	154.45 ± 3.41
Subject weight, kg	54.54 ± 4.92	62.78 ± 5.83	64.78 ± 6.10
Subject BMI, kg/m ²	22.37 ± 2.80	27.00 ± 3.42	27.13 ± 2.56
Subject SBP, mmHg	118.24 ± 9.14	119.52 ± 9.38	123.63 ± 8.92
Subject DBP, mmHg	77.42 ± 6.52	76.56 ± 5.82	75.24 ± 5.32
Subject haemoglobin, g/dL	11.82 ± 0.54	11.43 ± 0.43	11.29 ± 0.40
Gestational age of foetus, days	-	252 ± 2.52	255 ± 2.17

NP: non-pregnant (control) group; SP: singleton pregnancy group; TP: twin pregnancy group; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; and DBP: diastolic blood pressure. ^aValues expressed as mean ± SD.

The decrease in FVC among the pregnant women evaluated in our study can be attributed to the mechanical pressure of the enlarged gravid uterus, which results in the upward displacement of the diaphragm and a consequent restriction of lung mobility. In addition, the elevation of the diaphragm brings about a relative decrease in the negative intrapleural pressure, which hampers forceful expiration.⁽⁹⁾ Apart from the mechanical factor, hormonal changes during pregnancy have a significant influence on tracheobronchial smooth muscle tone, the reduction of which can decrease FVC.

Our finding that FEV₁, FEF_{25-75%}, the PEF rate and MVV were lower among the pregnant women might be due to the decline in alveolar PaCO₂ during pregnancy, which effectively acts as a bronchoconstrictor. Pregnancy is associated with

hyperventilation, as the increase in oxygen demand by the growing foetus far exceeds the supply obtained by normal breathing. Hyperventilation in pregnancy is attributed to the effects that progesterone has on the respiratory drive; progesterone not only increases the sensitivity but also reduces the threshold of the respiratory centre.⁽¹⁰⁾ Hyperventilation causes the alveolar PaCO₂ to drop, resulting in bronchoconstriction. The lower PEF rates and MVV values obtained for the pregnant women evaluated in the present study can also be attributed to the decline in the strength of contraction of the main respiratory muscle (viz., the anterior abdominal muscle) and the internal intercostal muscles during the pregnant state. Studies suggest that this decrease in the muscular force of contraction is due to maternal weight gain, as well as pregnancy-related oedema, altered eating habits, and inadequate nutrition, all of which limit maternal respiratory effort during pregnancy.⁽¹¹⁻¹³⁾ Another factor that might have contributed to lowering the PEF rate and the MVV is the relatively low haemoglobin level observed in the pregnant women. Although none of the subjects had a haemoglobin level < 10 g/dL, even a borderline change in haemoglobin can make a difference.

We found that the FEV₁/FVC ratio was lower among pregnant women than among non-pregnant women, although the difference was less than significant. That might be because, despite the fact that both FEV₁ and FVC were lower in the study subjects than in the control subjects, the

Table 2 – Results of one-way ANOVA comparing baseline variables between different group pairs.

Variable	NP vs. SP	NP vs. TP	SP vs. TP
	p	p	p
Age	0.346	0.925	0.236
Height	0.244	0.751	0.198
Weight	0.015	0.005	0.061
Body mass index	0.023	0.014	0.138
Systolic blood pressure	0.543	0.064	0.142
Diastolic blood pressure	0.150	0.098	0.248
Haemoglobin	0.175	0.028	0.079

NP: non-pregnant (control) group; SP: singleton pregnancy group; and TP: twin pregnancy group.

Table 3 – Descriptive statistics of pulmonary function test results for the groups of women evaluated.^a

Variable	Group		
	NP	SP	TP
	(n = 50)	(n = 60)	(n = 40)
FVC			
% of predicted value	92.48 ± 8.43	86.48 ± 4.37	85.56 ± 7.85
Actual value, L	2.64 ± 0.42	2.47 ± 0.29	2.44 ± 0.34
FEV ₁			
% of predicted value	94.53 ± 6.24	88.64 ± 5.62	86.34 ± 4.39
Actual value, L	2.37 ± 0.18	2.17 ± 0.25	2.14 ± 0.18
FEV ₁ /FVC ratio	85.19 ± 2.61	85.52 ± 2.32	85.73 ± 2.21
FEF _{25-75%}			
% of predicted value	92.12 ± 6.61	86.79 ± 5.76	85.64 ± 6.23
Actual value, L	3.48 ± 0.42	3.21 ± 0.27	3.19 ± 0.34
PEF rate, L/min	417 ± 8.61	313.52 ± 8.05	311.52 ± 6.79
MVV, L/min	104.32 ± 14.45	98.53 ± 13.62	97.68 ± 14.21

NP: non-pregnant (control) group; SP: singleton pregnancy group; TP: twin pregnancy group; and MVV: maximal voluntary ventilation. ^aValues expressed as mean ± SD.

Table 4 – Results of one-way ANOVA comparing pulmonary function test results between different group pairs.

Variable	NP vs. SP	NP vs. TP	SP vs. TP
	p	p	p
FVC	0.013	0.004	0.381
FEV ₁	0.034	0.029	0.257
FEV ₁ /FVC ratio	0.306	0.321	0.432
PEF rate	0.001	0.001	0.062
FEF _{25-75%}	0.004	0.006	0.247
MVV	0.543	0.477	0.982

NP: non-pregnant (control) group; SP: singleton pregnancy group; TP: twin pregnancy group; and MVV: maximal voluntary ventilation.

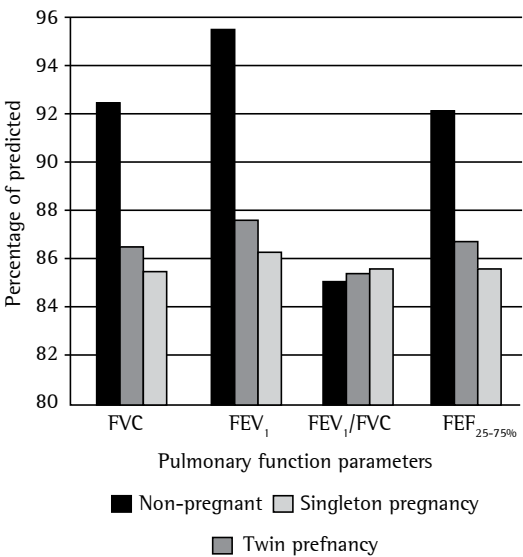


Figure 1 – Comparison of pulmonary function parameters among the three groups evaluated.

pregnancy-related decline was not as great for FEV₁ as it was for FVC.

Our study has at least one limitation. Because the study sample was relatively small, our findings and conclusions might not be generalisable to the general population. A study with a larger sample size might provide more conclusive evidence.

In the present study, the measures of pulmonary function evaluated did not differ significantly between the twin and singleton pregnancy groups. It is known that the decline in alveolar PaCO₂ during pregnancy increases airway resistance,⁽¹⁴⁾ which is reduced by pregnancy-related increases in the circulating levels of relaxin, progesterone, and cortisol.⁽¹⁵⁾ In twin pregnancy, there might be a balance between these two opposing forces, which would explain why we found no significant

differences in comparison with singleton pregnancy. Studies have shown that, in pregnant women, the plasma level of relaxin correlates positively with the number of foetuses.⁽¹⁵⁾ It is evident that the respiratory changes in pregnancy are mediated and determined mainly by the hormonal changes occurring in the body, especially changes in the levels of progesterone and oestrogen. Although twin pregnancy is associated with greater oxygen demand and more uterine distension, the lung volume changes observed in the women with twin pregnancies evaluated in the present study were similar to those seen in the women with singleton pregnancies. This effect can be thought to be mediated by higher levels of progesterone in twin pregnancy. Therefore, we conclude that no significant differences in lung function exist between women with twin pregnancies and those with singleton pregnancies. In healthy women, the respiratory system copes well with the extra demands placed upon it by a twin pregnancy, and no special consideration is required with respect to the dose adjustment of inhalational anaesthetics.

References

1. Dutta DC. Physiological changes during pregnancy. In: Obstetrics and Gynecology. 4th edition. Calcutta: New Central Book Agency; 1998. p. 46-57.
2. Elkus R, Popovich J Jr. Respiratory physiology in pregnancy. Clin Chest Med. 1992;13(4):555-65.
3. Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. Clin Chest Med. 2001;32(1):11-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2010.11.001>
4. Christopher FC, Gertic FM, Johnston D. Physiological changes associated with pregnancy. Update in Anaesthesia. 1998;9:72-6. [Adobe Acrobat document, 6p.]. Available from: http://e-safe-anaesthesia.org/e_library/02/Pregnancy-physiological_changes_Update_2008.pdf
5. Kolarzyk E, Szot WM, Lyszczarz J. Lung function and breathing regulation parameters during pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2005;272(1):53-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-004-0691-1>
6. Contreras G, Gutiérrez M, Beroiza T, Fantin A, Oddó H, Villarreal L, et al. Ventilatory drive and respiratory muscle function in pregnancy. Am Rev Respir Dis. 1991;144(4):837-41. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/144.4.837>
7. Phatak MS, Kurhade GA. A longitudinal study of antenatal changes in lung function tests and importance of postpartum exercises in their recovery. Indian J Physiol Pharmacol. 2003;47(3):352-6.
8. Alikani M, Cekleniak NA, Walters E, Cohen J. Monozygotic twinning following assisted conception: an analysis of 81 consecutive cases. Hum Reprod. 2003;18(9):1937-43. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deg369>
9. Wise RA, Polito AJ, Krishnan V. Respiratory physiologic changes in pregnancy. Immunol Allergy Clin North Am. 2006;26(1):1-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ia.2005.10.004>

10. DeCherney AH, Pernoll ML. Maternal physiology during pregnancy. In: Benson RC, DeCherney AH, Nathan L, editors. Current obstetrics & gynecologic: diagnosis and treatment. 9th edition. New York: Lange Medical Books/McGraw Hill; 2003. p. 159-60.
11. Singhal U, Saxena K. Effect of anaemia on respiratory and metabolic parameters during third trimester of pregnancy. Indian J Physiol Pharmacol. 1987;31(2):130-5.
12. Puranik BM, Kurhade GA, Kaore SB, Patwardhan SA, Kher JR. PEFr in pregnancy: a longitudinal study. Ind J Physiol Pharmacol. 1995;39(2):135-9.
13. Pereira A, Krieger BP. Pulmonary complications of pregnancy. Clin Chest Med. 2004;25(2):299-310. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2004.01.010>
14. Jensen D, Wolfe LA, Slatkovska L, Webb KA, Davies GA, O'Donnell DE. Effects of human pregnancy on the ventilatory chemoreflex response to carbon dioxide. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2005;288(5):R1369-75. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00862.2004>
15. Johnson MR, Abbas AA, Allman AC, Nicolaides KH, Lightman SL. The regulation of plasma relaxin levels during human pregnancy. J Endocrinol. 1994;142(2):261-5. <http://dx.doi.org/10.1677/joe.0.1420261>

About the authors

Anwar Hasan Siddiqui

Assistant Professor. Department of Physiology, Jawaharlal Nehru Medical College, Aligarh, India.

Nazia Tauheed

Assistant Professor. Department of Anaesthesiology and Critical Care, Jawaharlal Nehru Medical College, Aligarh, India.

Aquil Ahmad

Assistant Professor. Department of Physiology, Jawaharlal Nehru Medical College, Aligarh, India.

Zehra Mohsin

Associate Professor. Department of Obstetrics and Gynaecology, Jawaharlal Nehru Medical College, Aligarh, India.

Confiabilidade da coloração hematológica rápida para citologia de escarro*

Reliability of a rapid hematology stain for sputum cytology

Jéssica Gonçalves, Emilio Pizzichini, Marcia Margaret Menezes Pizzichini,
Leila John Marques Steidle, Cristiane Cinara Rocha,
Samira Cardoso Ferreira, Célia Tânia Zimmermann

Resumo

Objetivo: Determinar a confiabilidade da coloração hematológica rápida para a análise do escarro induzido. **Métodos:** Estudo transversal comparando a técnica padrão (coloração May-Grünwald-Giemsa) com a coloração hematológica rápida (panótico rápido). Participaram do estudo 50 indivíduos (21 asmáticos, 19 portadores de DPOC e 10 controles). Após a coleta do escarro induzido, foram preparadas 4 lâminas, sendo 2 coradas por May-Grünwald-Giemsa e 2 por panótico rápido. As lâminas foram lidas de forma independente por dois pesquisadores capacitados para o exame de escarro induzido e cegados para a identificação das lâminas. A confiabilidade para as contagens celulares dos dois métodos foi avaliada pela determinação dos coeficientes de correlação intraclasse (CCI) para as concordâncias intraobservador e interobservador. As concordâncias na identificação de escarro neutrofílico e eosinofílico entre observadores e entre as duas colorações foram calculadas por estatística kappa. **Resultados:** Nas duas colorações, os CCI apontaram concordância interobservador quase perfeita para as contagens de neutrófilos, eosinófilos e macrófagos (variação do CCI: 0,98-1,00) e substancial para as contagens de linfócitos (variação do CCI: 0,76-0,83). Na análise intraobservador, a concordância foi quase perfeita para as contagens de neutrófilos, eosinófilos e macrófagos (variação do CCI: 0,96-0,99) e de moderada a substancial para as contagens de linfócitos (CCI = 0,65 e 0,75 para observadores 1 e 2, respectivamente). A concordância interobservador na identificação de escarro eosinofílico e neutrofílico para os dois métodos de coloração variou entre substancial e quase perfeita (variação kappa: 0,91-1,00). **Conclusões:** O panótico rápido pode ser considerado uma alternativa confiável para o processamento de amostras de escarro.

Descritores: Escarro\análise; Escarro\citologia; Corantes azur.

Abstract

Objective: To determine the reliability of a rapid hematology stain for the cytological analysis of induced sputum samples. **Methods:** This was a cross-sectional study comparing the standard technique (May-Grünwald-Giemsa stain) with a rapid hematology stain (Diff-Quik). Of the 50 subjects included in the study, 21 had asthma, 19 had COPD, and 10 were healthy (controls). From the induced sputum samples collected, we prepared four slides: two were stained with May-Grünwald-Giemsa, and two were stained with Diff-Quik. The slides were read independently by two trained researchers blinded to the identification of the slides. The reliability for cell counting using the two techniques was evaluated by determining the intraclass correlation coefficients (ICCs) for intraobserver and interobserver agreement. Agreement in the identification of neutrophilic and eosinophilic sputum between the observers and between the stains was evaluated with kappa statistics. **Results:** In our comparison of the two staining techniques, the ICCs indicated almost perfect interobserver agreement for neutrophil, eosinophil, and macrophage counts (ICC: 0.98-1.00), as well as substantial agreement for lymphocyte counts (ICC: 0.76-0.83). Intraobserver agreement was almost perfect for neutrophil, eosinophil, and macrophage counts (ICC: 0.96-0.99), whereas it was moderate to substantial for lymphocyte counts (ICC = 0.65 and 0.75 for the two observers, respectively). Interobserver agreement for the identification of eosinophilic and neutrophilic sputum using the two techniques ranged from substantial to almost perfect (kappa range: 0.91-1.00). **Conclusions:** The use of Diff-Quik can be considered a reliable alternative for the processing of sputum samples.

Keywords: Sputum\analysis; Sputum\cytology; Azure stains.

*Trabalho realizado no Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
Endereço para correspondência: Jéssica Gonçalves. Universidade Federal de Santa Catarina, Hospital Universitário, Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas, Campus Universitário, Trindade, CEP 88040-970, Florianópolis, SC, Brasil.
Tel. 55 48 3721-8134. E-mail: jessicagoncalvesufsc@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.
Recebido para publicação em 1/10/2013. Aprovado, após revisão, em 30/4/2014.

Introdução

A compreensão dos mecanismos das doenças e o seu diagnóstico correto tem sido possibilitada pela análise de fluidos corporais em diversas áreas da medicina. No passado, a análise do escarro era considerada pouco confiável e pouco reprodutível para auxiliar no entendimento dos mecanismos das doenças respiratórias.⁽¹⁾ Mais recentemente, avanços importantes ligados ao processamento do escarro permitiram que a metodologia desse exame se tornasse exequível, reprodutível, válida e responsiva às intervenções. Vários pesquisadores têm utilizado esse método para estudar os diversos aspectos da inflamação das vias aéreas na asma. A utilização do exame do escarro foi estendida ainda para a DPOC, fibrose cística, tosse crônica, fibrose pulmonar idiopática e outras doenças respiratórias.

A inflamação é central na patogênese das doenças das vias aéreas e é considerada responsável por seus sintomas, obstrução ao fluxo de ar, exacerbações e alterações estruturais secundárias.⁽²⁾ Por isso, a inflamação das vias aéreas tem um papel extremamente significativo nas duas principais doenças obstrutivas do trato respiratório: asma e DPOC.⁽³⁾ Tanto na asma quanto na DPOC há uma grande heterogeneidade nas características clínicas e inflamatórias, que resultam em diferentes fenótipos clínicos.⁽⁴⁾ Por esse motivo, existe a necessidade de se caracterizar o fenótipo do paciente para otimizar seu manejo clínico, particularmente nos casos mais graves.⁽⁴⁻⁶⁾

Atualmente, o exame do escarro induzido é considerado confiável, reprodutível, discriminativo de diferentes tipos de inflamação e responsivo às intervenções. Por isso, tem sido um instrumento importante no manejo das doenças inflamatórias das vias aéreas.⁽⁷⁾ Além disso, a indução do escarro é uma técnica segura e pouco invasiva,⁽⁸⁾ permitindo identificar o tipo de inflamação e sua intensidade.^(9,10) Contudo, seu uso na prática clínica ainda é muito restrito em virtude da metodologia envolvida na indução e no processamento do escarro, que é um método muito laborioso e que demanda tempo e pessoal altamente treinado para a sua realização.

A coloração para a contagem celular diferencial do escarro induzido, tanto na pesquisa como na prática clínica, tem sido feita utilizando a coloração May-Grünwald-Giemsa ou Wright-Giemsa. Essas colorações fazem parte de um grupo chamado de “colorações de Romanowsky”.⁽¹¹⁾ A coloração

hematológica rápida (panótico rápido), também baseada na técnica de Romanowsky,⁽¹²⁾ utiliza reagentes similares, mas o tempo de coloração é consideravelmente menor; enquanto a coloração padrão necessita de 34 min, a coloração rápida é realizada em até 2 min.

O encurtamento do tempo total de processamento seria muito importante para uma maior viabilidade da metodologia. Ainda, o custo da coloração hematológica rápida é consideravelmente menor quando comparada à coloração padrão. Por esses motivos, a validação dessa metodologia é importante, especialmente para países em desenvolvimento, como o Brasil.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a confiabilidade da coloração hematológica rápida para a citologia de escarro induzido.

Métodos

Foram incluídos no estudo 50 pacientes, entre os quais 21 pacientes asmáticos adultos que apresentaram asma não controlada, caracterizada por um escore do *Asthma Control Questionnaire*⁽¹³⁾ superior a 1,7 na última semana e confirmada objetivamente (nos últimos 3 anos) por limitação reversível ao fluxo de ar (aumento do $VEF_1 > 12\%$ e $VEF_1 > 200$ mL após a inalação de broncodilatador de curta ação) nos participantes com limitação ao fluxo de ar das vias aéreas (relação $VEF_1/CVF < 0,7$); 19 portadores de DPOC com idade > 40 anos, história de sintomas respiratórios associados à obstrução moderada ou grave ao fluxo aéreo ($VEF_1 < 50\%$ do previsto e relação $VEF_1/CVF < 0,7$), em uso de qualquer tipo de medicação para DPOC e com história de tabagismo importante (atual ou prévia) com uma carga tabágica > 20 maços-ano; e 10 indivíduos assintomáticos para doenças respiratórias, caracterizados pela ausência de sintomas respiratórios, não fumantes e confirmados objetivamente por espirometria normal. Foram excluídos do estudo pacientes que tiveram infecção respiratória nas últimas quatro semanas, portadores de doenças graves de outros sistemas, portadores de outras doenças pulmonares conhecidas e mulheres grávidas.

O estudo foi realizado no Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas, localizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, localizado na cidade de Florianópolis (SC), e devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da instituição (Processo no. 2093;

FR 437236, emitido em 28/11/2011). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido após uma explicação detalhada sobre o estudo.

Os participantes foram submetidos a espirometria antes e depois do uso de broncodilatador, de acordo com as especificações da *American Thoracic Society*⁽¹⁴⁾ com um espirômetro computadorizado (Koko; PDS Instrumentation, Inc., Louisville, CO, EUA). Os valores de referência utilizados foram os de Crapo et al.⁽¹⁵⁾

Posteriormente, foi realizada a indução do escarro de acordo com a metodologia descrita por Pizzichini et al.⁽¹⁶⁾ O procedimento envolveu a inalação de um aerossol de solução salina isotônica (0,9%) seguida pela inalação de aerossol de soluções salinas hipertônicas de forma seriada (3%, 4% e 5%) utilizando-se um nebulizador ultrassônico Fisoneb (Fisons, Pickering, Ontário, Canadá). A inalação do aerossol foi mantida por 1-2 min, de acordo com a gravidade da broncoconstrição presente antes do procedimento, seguida pela mensuração do VEF₁. Os participantes foram orientados a enxaguar a boca, engolir a água e assoar o nariz para diminuir a contaminação por saliva ou descarga pós-nasal. A seguir, foram instruídos a tossir e a depositar o escarro em um recipiente limpo. Esses procedimentos foram consecutivamente repetidos, aumentando-se a concentração da solução a cada 7 min até o máximo de 21 min ou até que ocorresse uma queda do VEF₁ ≥ 20%.

O processamento do escarro foi iniciado em até 2 h após a coleta, que é o tempo máximo descrito na literatura.⁽²⁾ As porções densas do material expectorado foram selecionadas a olho nu ou sob visualização em microscópio invertido, separando o escarro da saliva. A fração selecionada foi tratada com DTT a 0,1% na proporção de quatro vezes do volume da fração. Essa mistura foi homogeneizada com uma pipeta de Pasteur e agitada por 15 min em agitador de mesa. Foi adicionado Dulbecco's PBS em quantidade correspondente a quatro vezes o volume inicial de escarro selecionado, e a suspensão resultante foi filtrada para a remoção de restos celulares e muco não dissolvido. Em seguida, foi realizada a contagem celular total de leucócitos em um hemocitômetro de Neubauer modificado, excluindo-se as células escamosas. A viabilidade celular foi determinada através do método de exclusão com *trypan blue*. A amostra

foi ajustada para $1,0 \times 10^6$ células/mL, e foram confeccionadas quatro lâminas, que foram codificadas. Todas as lâminas do presente estudo foram confeccionadas por citocentrifugação. Depois de secarem ao ar livre, duas lâminas foram coradas por May-Grünwald-Giemsa, e as outras duas foram coradas pelo método em estudo (panótico rápido).

A coloração de May-Grünwald-Giemsa foi realizada pelo sistema automatizado Sysmex sp1000iTM (Sysmex Co., Kobe, Japão). Nesse método, as lâminas foram fixadas por imersão em metanol p.a., e em seguida, sua imersão em solução de corante de May-Grünwald e em solução de May-Grünwald diluída (1:1). Logo após, as lâminas foram imersas em solução de corante Giemsa fresca (diluição 1:10) e posteriormente secas. O procedimento completo durou exatamente 34 min, de acordo com a programação de rotina do equipamento recomendada pelo fabricante.

A coloração hematológica rápida foi feita manualmente. O processo iniciou-se com a imersão das lâminas na solução nº 1 (triárilmetano a 0,1%), mantendo-se um movimento contínuo para cima e para baixo por 5-10 s (5-10 imersões por 1 s cada). Em seguida, as extensões foram imersas na solução nº 2 (xanteno a 0,1%), repetindo o mesmo procedimento. Após escorrer, as lâminas foram imersas na solução nº 3 (tiazina a 0,1%), repetindo-se o mesmo procedimento. As lâminas foram enxaguadas com água destilada e deixadas ao ar livre para secagem.⁽¹²⁾ Essa técnica de coloração levou, no máximo, 2 min. Foram contadas 400 células não escamosas nas lâminas de cada coloração, de forma independente, por dois pesquisadores, qualificados para a leitura do escarro induzido. Como as lâminas estavam codificadas, isso impediu que os leitores das lâminas identificassem seus respectivos pares ou resultados de leituras anteriores.

A confiabilidade do método foi aferida pelas concordâncias intraobservador e interobservador (coloração padrão vs. coloração teste do estudo) para as contagens celulares dos dois métodos por meio do coeficiente de correlação intraclassa (CCI), e foram utilizadas as representações gráficas de Bland & Altman.⁽¹⁷⁾ A interpretação do CCI foi baseada na classificação proposta por Landis e Koch.⁽¹⁸⁾ A concordância na identificação de escarro eosinofílico (eosinófilos ≥ 30%)⁽⁶⁾ e de escarro neutrofilico (neutrófilos > 64%)⁽¹⁹⁾ entre observadores e entre as duas colorações foi

calculada com estatística kappa.⁽¹⁸⁾ Diferenças entre as características dos grupos do estudo foram examinadas por ANOVA e pelo teste de Bonferroni na análise *post hoc*. Os testes estatísticos foram bicaudais, o nível de significância aceito foi de 5%, e para as análises, foi utilizado o pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Resultados

O processo de indução do escarro foi realizado em 62 indivíduos, dos quais 50 (80,6%) foram capazes de fornecer uma amostra adequada para leitura, com viabilidade celular superior a 50%. Doze amostras de escarro induzido foram consideradas inadequadas devido à elevada contaminação salivar (> 20% de células escamosas), à baixa viabilidade celular (< 50%) ou a insuficiência de material para a confecção das lâminas. As características demográficas, clínicas e funcionais dos participantes estão apresentadas na Tabela 1. Os grupos foram distintos e bem caracterizados, como demonstrado pelas diferenças demográficas, clínicas e funcionais.

As características celulares do escarro induzido foram as esperadas para os diferentes grupos do estudo. Quando comparados com portadores de DPOC e controles saudáveis, o escarro dos asmáticos caracterizou-se por uma proporção significativamente maior de eosinófilos. Em contraste, o escarro dos portadores de DPOC apresentou um aumento significativo na contagem celular total e na proporção de neutrófilos do que o do grupo controle. O grupo controle apresentou uma proporção significativamente maior de macrófagos que os outros dois grupos.

A Figura 1 mostra as proporções de neutrófilos, eosinófilos e macrófagos nos diferentes grupos do estudo. Na Figura 2, as medianas das proporções de neutrófilos, eosinófilos e macrófagos, em toda a amostra estudada, estão separadas pelo tipo de coloração empregada. Observa-se que não houve diferenças entre as contagens das lâminas coradas pelos dois métodos utilizados.

Os resultados da análise da concordância interobservador na contagem celular diferencial do escarro induzido nas lâminas coradas pelo método de May-Grünwald-Giemsa mostram que as medianas e percentis entre eles foram similares, e os CCI apontaram uma concordância quase perfeita para as leituras de eosinófilos (CCI = 1,00), neutrófilos (CCI = 0,99) e macrófagos (CCI = 0,98). A concordância para a leitura de linfócitos foi substancial (CCI = 0,76). Para as lâminas coradas pelo método da coloração hematológica rápida, as medianas e percentis entre observadores também ficaram muito próximas, e os CCI apontaram concordância quase perfeita para as contagens de eosinófilos (CCI = 1,00), neutrófilos (CCI = 0,99), macrófagos (CCI = 0,99) e linfócitos (CCI = 0,83).

Na análise de concordância intraobservador, os valores de CCI para os dois observadores nas contagens celulares diferenciais dos pares de lâminas coradas pelos dois métodos do estudo indicaram uma concordância quase perfeita para neutrófilos (CCI = 0,97 para ambos), eosinófilos (CCI = 0,99 e 0,98) e macrófagos (CCI = 0,96 para ambos). Nas contagens de linfócitos, a concordância do observador 1 foi substancial (CCI = 0,75), e a concordância do observador

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e funcionais dos participantes.^a

Características	Grupos			p
	Asma (n = 21)	DPOC (n = 19)	Controle (n = 10)	
Idade, anos ^b	47,3 (22-68)	62,8 (52-77)	38,4 (21-58)	< 0,001**** e 0,2**
Gênero feminino ^c	12 (57,0)	5 (26,3)	7 (70,0)	0,03
VEF ₁ pré-BD, % previsto	55,3 ± 11,9	50,2 ± 18,2	102,2 ± 7,8	0,1* e < 0,001****
VEF ₁ pós-BD, % previsto	64,9 ± 11,7	52,7 ± 18,2	104,5 ± 8,7	0,02* e < 0,001****
VEF ₁ /CVF pré-BD, %	58,3 ± 9,5	52,5 ± 13,8	80,4 ± 5,0	0,4* e < 0,001****
VEF ₁ /CVF pós-BD, %	61,3 ± 9,2	53,2 ± 14,4	82,4 ± 4,6	0,06* e < 0,001****
ΔVEF ₁ pós-BD, L	0,29 ± 0,29	0,07 ± 0,09	0,08 ± 0,08	0,003*, 0,02** e 1,0***
ΔVEF ₁ pós-BD, %	19,1 ± 17,6	6,1 ± 7,4	2,5 ± 2,4	0,005*, 0,002** e 1,0***

Pré-BD: antes do uso de broncodilatador; e pós-BD: depois do uso de broncodilatador. ^aValores expressos em média ± dp, exceto onde indicado. ^bValor expresso em média (mínimo-máximo). ^cValor expresso em n (%). ^{*}Grupo asma vs. grupo DPOC. ^{**}Grupo asma vs. controle. ^{***}Grupo DPOC vs. controle.

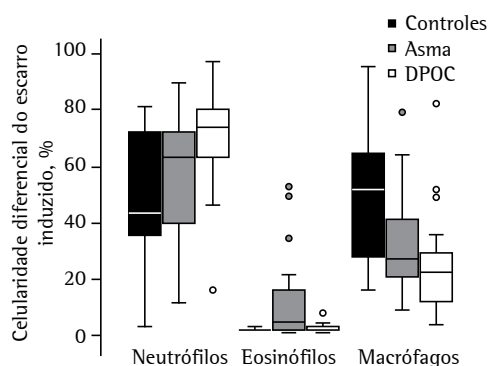


Figura 1 – Celularidade diferencial no escarro induzido nos três grupos do estudo.

2 foi moderada (CCI = 0,65). Estes resultados estão graficamente apresentados na Figura 3.⁽¹⁷⁾

A concordância interobservador na identificação de escarro eosinofílico e neutrofilico nas lâminas coradas pelos dois métodos do estudo foi considerada de substancial a quase perfeita, conforme demonstrado na Tabela 2. No entanto, observa-se que a concordância intraobservador, embora considerada substancial, foi inferior àquela interobservador.

Discussão

Os resultados do presente estudo mostram que as lâminas coradas pelo método de May-Grünwald-Giemsa e com o corante hematológico rápido permitem contagens celulares semelhantes, com altos índices de concordância intraobservador e interobservador. Esses resultados demonstram a confiabilidade do método da coloração hematológica rápida no processamento do escarro induzido. Esse fato é relevante porque o método da coloração hematológica rápida é mais simples, permite a redução no tempo de processamento do escarro em até 32 min sem prejudicar a qualidade da amostra, além de ser consideravelmente mais barato.

Até onde sabemos, o presente estudo foi o primeiro a analisar a confiabilidade do método da coloração hematológica rápida para a citologia de escarro induzido, comparando-o com um método de coloração tradicional, o método de May-Grünwald-Giemsa. A análise da confiabilidade e reprodutibilidade dos resultados é importante para confirmar a acurácia dos resultados obtidos usando a coloração hematológica rápida. No presente

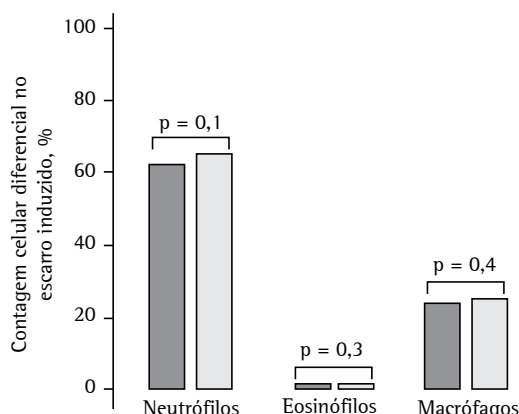


Figura 2 – Mediana da contagem celular diferencial em lâminas coradas com May-Grünwald-Giemsa (barra cinza escuro) e pela coloração hematológica rápida (barra cinza claro).

estudo, a análise da confiabilidade da coloração hematológica rápida foi testada por duas estratégias distintas. A primeira estratégia foi o cálculo do CCI para as contagens celulares por dois observadores independentes, impossibilitados de identificar as lâminas. Embora as colorações utilizadas no presente estudo pudessem ser identificadas pelo aspecto das lâminas, códigos diferenciados foram usados para impedir a identificação dos respectivos pares de lâminas. Estudos anteriores⁽²⁰⁻²²⁾ já haviam demonstrado que as concordâncias intraobservador e interobservador nas contagens de lâminas coradas com Wright-Giemsa e May-Grünwald-Giemsa podiam ser consideradas perfeitas, mas que isso dependia do grau de contaminação salivar das lâminas.⁽²¹⁾ Os resultados do presente estudo com a coloração hematológica rápida estão alinhados com os daqueles estudos. A segunda estratégia foi examinar a confiabilidade da coloração hematológica rápida na identificação de escarro eosinofílico e de escarro neutrofilico. Isso é relevante em função do emprego do exame de escarro na prática clínica para identificar fenótipos da asma grave, prever a resposta ao tratamento e diminuir o número de exacerbações da asma por meio do controle da inflamação eosinofílica.

A análise da concordância entre os dois métodos de coloração na identificação de escarro eosinofílico ou neutrofilico, realizada por um mesmo observador (intraobservador) indicou que essa era substancial. Além disso, a concordância interobservador na identificação de escarro eosinofílico ou neutrofilico foi quase perfeita. Esses resultados novamente demonstram

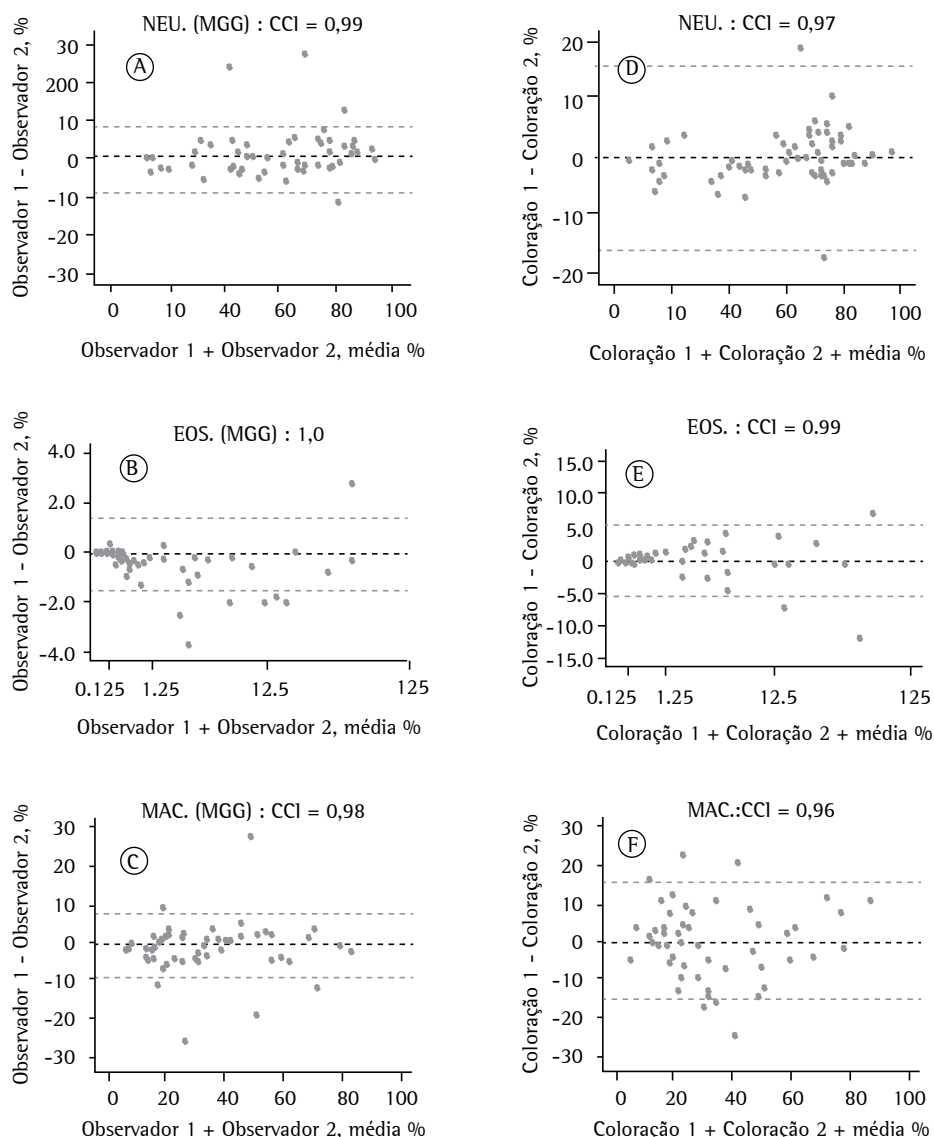


Figura 3 – Representações gráficas de Bland & Altman. Reprodutibilidade interobservador das proporções de neutrófilos (em A), eosinófilos (em B) e macrófagos (em C) no escarro induzido em lâminas coradas por May-Grünwald-Giemsa (MGG). Reprodutibilidade intraobservador das proporções de neutrófilos (em D), eosinófilos (em E) e macrófagos (em F) no escarro induzido em lâminas coradas pelos dois métodos de coloração. As representações se referem às diferenças entre as leituras dos observadores 1 e 2 (eixo y) em relação à média das leituras dos observadores 1 e 2 (eixo x). A linha interrompida central indica ausência de diferenças e as linhas interrompidas periféricas indicam dois desvios-padrão da média das diferenças. CCI: coeficiente de correlação intraclassa; NEU.: neutrófilos; EOS.: eosinófilos; e MAC.: macrófagos.

a confiabilidade da coloração hematológica rápida, por demonstrar sua acurácia na identificação dos diferentes fenótipos inflamatórios. Contudo, os resultados também mostraram que a concordância interobservador foi maior que a concordância intraobservador na identificação dos fenótipos. Essa diferença poderia ser explicada pela presença de variabilidade de conteúdo celular entre as lâminas coradas pelos dois métodos. Embora

a concordância intraobservador tenha sido substancial, esse resultado em particular sugere cautela e necessidade de estudos posteriores para identificar a razão dessa variabilidade.

A reprodutibilidade das contagens diferenciais de leucócitos entre observadores em amostras de escarro induzido já havia sido relatada anteriormente.⁽²⁰⁻²²⁾ Em 1997, um grupo de autores obteve um alto índice de reprodutibilidade entre

Tabela 2 – Concordâncias interobservador e intraobservador para a identificação de escarro eosinofílico e escarro neutrofílico na avaliação de lâminas coradas pelos dois métodos do estudo.

Concordância interobservador	Tipo de escarro	kappa	p
Coloração hematológica rápida	Eosinofílico	1,000	< 0,001
	Neutrofílico	1,000	< 0,001
Coloração May-Grünwald-Giemsa	Eosinofílico	0,905	< 0,001
	Neutrofílico	0,960	< 0,001
Concordância intraobservador	Tipo de escarro	kappa	p
Observador 1	Eosinofílico	0,746	< 0,001
	Neutrofílico	0,801	< 0,001
Observador 2	Eosinofílico	0,758	< 0,001
	Neutrofílico	0,760	< 0,001

as leituras de observadores distintos para todos os tipos celulares estudados. Aqueles autores também encontraram um menor índice de concordância para os linfócitos, quando comparado com os dos demais tipos celulares. A menor concordância para as proporções de linfócitos foi considerada como consequência da presença de uma quantidade muito pequena desse tipo celular nas amostras de escarro induzido. No presente estudo, também encontramos menor concordância entre as contagens de linfócitos; porém, isso não foi enfatizado devido ao fato conhecido de que essas variações não têm relevância clínica.

Em um estudo,⁽²¹⁾ houve boa concordância interobservador para as contagens de neutrófilos, eosinófilos e macrófagos e, novamente, essa foi menor para as contagens de linfócitos; a justificativa para o menor índice de repetibilidade não foi relacionada apenas à escassez de linfócitos nas amostras mas também à dificuldade no reconhecimento dessas células. Um grupo de autores⁽²¹⁾ confirmou os resultados de um estudo anterior,⁽²⁰⁾ demonstrando que a reprodutibilidade da análise diferencial da celularidade do escarro induzido é afetada pela contaminação salivar e pela baixa viabilidade celular. No presente estudo, amostras com contaminação salivar > 20% ou com viabilidade < 50% foram consideradas inadequadas para a análise.

Métodos de refinamento do exame do escarro em muito contribuíram para a sua acurácia e reprodutibilidade.⁽²³⁾ Contudo, estudos anteriores focaram predominantemente nas etapas anteriores à obtenção das lâminas e à fase líquida do escarro.⁽²⁴⁻²⁷⁾

Em 2003, foi publicado um estudo que comparou os resultados e custos de três técnicas de análise do escarro induzido.⁽²⁸⁾ As metodologias variaram entre a confecção de esfregaço a partir do

escarro sem o tratamento com DTT, confecção de esfregaço do escarro tratado com DTT e confecção de lâminas do escarro tratado com DTT. Apesar de as primeiras duas técnicas reduzirem o tempo e o custo da análise do escarro, o coeficiente de correlação de Spearman pode ser considerado inadequado para esse tipo de análise, que variou de 0,57 a 0,64 para a contagem de eosinófilos e de 0,51 a 0,57 para a contagem de neutrófilos ($p < 0,01$ para ambos). Os autores concluíram que a técnica que utiliza lâminas de amostras tratadas com DTT e confeccionadas por citocentrifugação é mais indicada para fins de pesquisa e em centros especializados.⁽²⁸⁾

Alguns dos aspectos que impedem o uso mais disseminado do escarro induzido são sua complexidade e o tempo de processamento das amostras. Dois estudos anteriores tentaram reduzir a complexidade do processamento das amostras,^(29,30) ambos usando um dispositivo de filtração de escarro (Accufilter; Cellometrics, Hamilton, Ontário, Canadá), que seria uma alternativa para a padronização do processamento do escarro induzido. O dispositivo consiste em um kit com tubo para a pesagem e tratamento do escarro selecionado da saliva, acoplado a um filtro e a um tubo receptor que contém DTT, solução salina e *trypan blue*. Um desses estudos⁽³⁰⁾ procurou determinar a validade do uso desse dispositivo para a análise do escarro, comparando-o com a metodologia tradicional. Os resultados do estudo geraram CCLs que indicam uma boa reprodutibilidade entre as metodologias para contagens de eosinófilos e neutrófilos; entretanto, os CCL apontaram uma diminuição na viabilidade celular e na contagem total de células, assim como um aumento na proporção de células epiteliais escamosas com a utilização daquele dispositivo.

Em síntese, o elevado grau de concordância nas contagens celulares de lâminas coradas pelo método de May-Grünwald-Giemsa e com o corante hematológico rápido atesta a confiabilidade dessa última coloração, o que justifica sua recomendação para uso quando se pretende reduzir o tempo de processamento e os custos do exame do escarro induzido.

Referências

- Djukanovic R, Sterk PJ, editors. An atlas of induced sputum--an aid for research and diagnosis. New York: Parthenon Publishing Group; 2004.
- Pizzichini E, Efthimiadis A, Pizzichini MM, Hargreave FE. Sputum Examination for indices of airway inflammation: laboratory procedures. Lund, Sweden: Astra Draco AB; 1997.
- Silva LC, Hetzel JL. Pneumonias obstrutivas. In: Condutas em Pneumologia. Silva LC, editor. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 261-352.
- Pavord ID, Sterk PJ, Hargreave FE, Kips JC, Inman MD, Louis R, et al. Clinical applications of assessment of airway inflammation using induced sputum. *Eur Respir J Suppl.* 2002;37:40s-43s. PMID:12361362
- Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet.* 1999;353(9171):2213-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01813-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01813-9)
- Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemièr C, Pizzichini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J.* 2006;27(3):483-94. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00137704>
- Polombini BC, Moreira JS, Miorim MC, Villanova CA. Exame físico-valorização do exame de escarro. In: Silva LC, editor. Condutas em Pneumologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 67-78.
- Pizzichini E, Pizzichini MM, Leigh R, Djukanovic R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. *Eur Respir J Suppl.* 2002;37:9s-18s. PMID:12361366
- Pavord ID, Pizzichini MM, Pizzichini E, Hargreave FE. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax.* 1997;52(6):498-501. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.52.6.498>
- Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax.* 1992;47(1):25-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.47.1.25>
- Horobin RW. How Romanowsky stains work and why they remain valuable - including a proposed universal Romanowsky staining mechanism and a rational troubleshooting scheme. *Biotech Histochem.* 2011;86(1):36-51. <http://dx.doi.org/10.3109/10520295.2010.515491>
- Laborclin Produtos para Laboratório Ltda [homepage on the Internet]. Pinhais: Laborclin [cited 2013 Jan 1]. Instruções de uso - panótipo rápido. [Adobe Acrobat document, 2p.]. Available from: <http://www.interlabdist.com.br/dados/produtos/bula/doc/13764277764820b3e23b11e.pdf>
- Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999;14(4):902-7. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x>
- Standardization of Spirometry, 1994 update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(3):1107-36. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.3.7663792>
- Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123(6):659-64. PMID:7271065
- Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Hargreave FE, Dolovich J. Measurement of inflammatory indices in induced sputum: effects of selection of sputum to minimize salivary contamination. *Eur Respir J.* 1996;9(6):1174-80. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.96.09061174>
- Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet.* 1995;346(8982):1085-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91748-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91748-9)
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74. <http://dx.doi.org/10.2307/2529310>
- Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O'Byrne PM, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):475-8. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.9903097>
- Efthimiadis A, Pizzichini MM, Pizzichini E. The influence of cell viability and squamous epithelial cell contamination on the repeatability of sputum differential cell counts (abstract). *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:A384.
- Ward R, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. Between-observer repeatability of sputum differential cell counts. Influence of cell viability and squamous cell contamination. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(2):248-52. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00483.x>
- Spanevello A, Migliori GB, Sharara A, Ballardini L, Bridge P, Pisati P, et al. Induced sputum to assess airway inflammation: a study of reproducibility. *Clin Exp Allergy.* 1997;27(10):1138-44. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.1997.tb01150.x>
- Efthimiadis A, Spanevello A, Hamid Q, Kelly MM, Linden M, Louis R, et al. Methods of sputum processing for cell counts, immunocytochemistry and in situ hybridisation. *Eur Respir J Suppl.* 2002;37:19s-23s. PMID:12361358
- Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Evans S, Morris MM, Squillace D, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(2 Pt 1):308-17. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756799>
- Kelly MM, Leigh R, Horwood P, Gleich GJ, Cox G, Hargreave FE. Induced sputum: validity of fluid-phase IL-5 measurement. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(6 Pt 1):1162-8. <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2000.106375>
- Popov TA, Pizzichini MM, Pizzichini E, Kolendowicz R, Punthakee Z, Dolovich J, et al. Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis. *Eur Respir J.* 1995;8(4):559-65. PMID:7664854
- Efthimiadis A, Pizzichini MM, Pizzichini E, Dolovich J, Hargreave FE. Induced sputum cell and fluid-phase indices of inflammation: comparison of treatment with dithiothreitol vs phosphate-buffered saline. *Eur Respir J.* 1997;10(6):1336-40. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.97.10061336>

28. Saraiva-Romanholo BM, Barnabé V, Carvalho AL, Martins MA, Saldiva PH, Nunes Mdo P. Comparison of three methods for differential cell count in induced sputum. *Chest*. 2003;124(3):1060-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.3.1060>
29. Pizzichini E, Pizzichini MM, Hargreave FE. Induced sputum (IS) cell counts: a new device to standardize processing in clinical trials and practice. In: International Conference of American Thoracic Society, 2004, Orlando. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:A817.
30. Chaboillez S, Dasgupta A, Prince P, Boulet LP, Lemiere C. A kit to facilitate and standardize the processing of sputum for measurement of airway inflammation. *Can Respir J*. 2013;20(4):248-52. PMID:23717819

Sobre os autores

Jéssica Gonçalves

Farmacêutica-Bioquímica. Serviço de Análises Clínicas, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Emilio Pizzichini

Professor Adjunto. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Marcia Margaret Menezes Pizzichini

Professora. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Leila John Marques Steidle

Professora Adjunta. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Cristiane Cinara Rocha

Enfermeira Coordenadora. Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Samira Cardoso Ferreira

Farmacêutica-Bioquímica. Serviço de Análises Clínicas, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Célia Tânia Zimmermann

Técnica de Laboratório. Serviço de Análises Clínicas, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Qualidade do ar interno e saúde em escolas*

Indoor air quality and health in schools

Ana Maria da Conceição Ferreira, Massano Cardoso

Resumo

Objetivo: Determinar se há uma associação entre a qualidade do ar interno em escolas e a prevalência de patologias alérgicas e respiratórias nas crianças que as frequentam. **Métodos:** Foram avaliados 1.019 alunos de 51 escolas de ensino básico na cidade de Coimbra, Portugal. A avaliação foi realizada através de um questionário com questões referentes a características demográficas, sociais e comportamentais dos alunos, assim como presença de hábitos tabágicos na família. Foi ainda avaliada a qualidade do ar interno nas escolas. **Resultados:** Foram identificadas concentrações médias de dióxido de carbono (CO₂) no interior das salas de aula acima da concentração máxima de referência, principalmente no período de outono/inverno, chegando a valores de 1.942 ppm, o que implica elevado risco potencial para a saúde das crianças. Os sintomas/patologias respiratórias mais prevalentes nas crianças foram crises de espirros, rinite alérgica, estertores/sibilos e asma. Outros sinais e sintomas verificados foram falta de concentração, tosse, dores de cabeça e irritação das mucosas. A falta de concentração das crianças foi associada ao ar interno das salas de aula com valores acima do máximo recomendado para CO₂ (p = 0,002). Não houve outras associações significativas. **Conclusões:** A maioria das escolas estudadas apresentava razoável qualidade do ar e conforto térmico, embora a concentração de vários poluentes, sobretudo CO₂, sugere a necessidade de intervenções corretivas, como redução de fontes emissoras de poluentes e melhorias da ventilação. Houve uma associação estatisticamente significativa entre a falta de concentração nas crianças e exposição a valores elevados de CO₂. O baixo nível de poluição na cidade de Coimbra pode explicar a falta de outras associações significativas.

Descritores: Poluição do ar em ambientes fechados; Bem-estar da criança; Sinais e sintomas respiratórios.

Abstract

Objective: To determine whether indoor air quality in schools is associated with the prevalence of allergic and respiratory diseases in children. **Methods:** We evaluated 1,019 students at 51 elementary schools in the city of Coimbra, Portugal. We applied a questionnaire that included questions regarding the demographic, social, and behavioral characteristics of students, as well as the presence of smoking in the family. We also evaluated the indoor air quality in the schools. **Results:** In the indoor air of the schools evaluated, we identified mean concentrations of carbon dioxide (CO₂) above the maximum reference value, especially during the fall and winter. The CO₂ concentration was sometimes as high as 1,942 ppm, implying a considerable health risk for the children. The most prevalent symptoms and respiratory diseases identified in the children were sneezing, rales, wheezing, rhinitis, and asthma. Other signs and symptoms, such as poor concentration, cough, headache, and irritation of mucous membranes, were identified. Lack of concentration was associated with CO₂ concentrations above the maximum recommended level in indoor air (p = 0.002). There were no other significant associations. **Conclusions:** Most of the schools evaluated presented with reasonable air quality and thermal comfort. However, the concentrations of various pollutants, especially CO₂, suggest the need for corrective interventions, such as reducing air pollutant sources and improving ventilation. There was a statistically significant association between lack of concentration in the children and exposure to high levels of CO₂. The overall low level of pollution in the city of Coimbra might explain the lack of other significant associations.

Keywords: Air pollution, indoor; Child welfare; Signs and symptoms, respiratory.

Introdução

As pessoas passam, em média, mais de 80% do seu tempo em edifícios, o que as leva a ficar expostas a maiores concentrações de poluentes no ambiente interno do que as presentes no ambiente externo. As crianças constituem um grupo de risco vulnerável, podendo surgir um aumento

*Trabalho realizado na Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Endereço para correspondência: Ana Maria da Conceição Ferreira. Rua 5 de Outubro, São Martinho do Bispo, 3000, Coimbra, Portugal.

Tel. 351 23 980-2430. E-mail: anaferrera@estescoimbra.pt

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 7/8/2013. Aprovado, após revisão, em 15/4/2014.

de doenças respiratórias, tal como a asma.^(1,2) A asma é a principal causa de hospitalização e de absentismo escolar, afetando negativamente a aprendizagem e o desempenho dos alunos em países ocidentais.^(3,4)

São inúmeras as estratégias que podem ser implementadas para a diminuição do risco de exposição a fatores poluentes, sendo fundamental o cuidado com a boa qualidade do ar interno nos edifícios, através de condições de arejamento adequadas, assim como de ventilação e exaustão de fumos e gases oriundos de combustão. O controle da temperatura e da umidade é igualmente indispensável. São também muitos os conselhos práticos que podem ser referenciados, tais como realizar diariamente exercícios respiratórios e privilegiar atividades de lazer ao ar livre, entre muitas outras iniciativas.⁽⁵⁾

As crianças permanecem na escola muito tempo, podendo-se prever que as condições existentes naqueles edifícios afetam a incidência de sintomas respiratórios.^(6,7) Vários estudos com crianças demonstram uma associação positiva entre a exposição a poluentes do ar com aumento da morbilidade e mortalidade devido a problemas respiratórios.⁽⁸⁻¹⁰⁾

O objetivo do presente estudo foi avaliar a associação entre a qualidade do ar do ambiente interno em escolas do primeiro ciclo do ensino básico (EB1) na cidade de Coimbra, Portugal, e a prevalência de patologias alérgicas e respiratórias na população estudantil.

Métodos

O estudo incidiu sobre escolas EB1 pertencentes a todas as freguesias do Concelho de Coimbra, independentemente de serem de natureza pública ou privada. Essas escolas foram selecionadas a partir de uma análise comparativa entre o universo das 81 escolas e das 230 salas de aula (rede do primeiro ciclo de ensino básico público e privado) do Concelho de Coimbra, levando-se em consideração a Carta Educativa do Município de Coimbra 2008/2015. Utilizaram-se na comparação diversos indicadores genéricos, demográficos e sociais. Caso houvesse apenas uma escola EB1 em uma freguesia, essa era escolhida obrigatoriamente, no sentido de obter-se uma representatividade das freguesias do Concelho de Coimbra. Para além dessa questão, foram levados em consideração também diversos aspectos, tais como a seleção de escolas de maior dimensão,

sua envolvente, sua atividade humana, o tráfego de automóveis nas proximidades da escola e a atividade industrial desenvolvida nas respectivas zonas. No que diz respeito ao método de seleção da amostra, optou-se por uma amostra do tipo não probabilística de conveniência. Os critérios de inclusão foram os seguintes: seleção de ao menos uma escola por freguesia, utilização dos critérios de comparação enumerados anteriormente e autorização da parte da Direção Regional de Educação do Centro (DREC), dos agrupamentos de escolas e dos diretores dessas para a participação no estudo. A amostra das instituições foi constituída por 51 escolas, correspondendo a 81 salas de aula (35, 34 e 12 salas do 1º ano, do 4º ano e mista, respectivamente). Do total das escolas, 32 encontravam-se localizadas em freguesias de tipologia predominantemente urbana, 17 localizavam-se em freguesias de tipologia medianamente urbana, e 2 localizavam-se em freguesias predominantemente rurais.⁽¹¹⁾

Foi avaliada a qualidade do ar interno das salas de aula incluídas no estudo em duas ocasiões, nas estações outono/inverno e primavera/verão. Para caracterizar a qualidade do ar interno foram avaliadas a temperatura, a umidade relativa do ar (UR), assim como concentrações de monóxido de carbono (CO), dióxido de carbono (CO₂), ozônio (O₃), dióxido de nitrogênio (NO₂), dióxido de enxofre (SO₂), compostos orgânicos voláteis (COVs), formaldeído, material particulado com diâmetro de 2,5 µm (MP_{2,5}) e MP com diâmetro de 10 µm (MP₁₀). As avaliações foram realizadas no outono/inverno (entre novembro de 2010 e fevereiro de 2011) e na primavera/verão (entre março de 2011 e junho de 2011).

A norma técnica governamental NT-SCE-02⁽¹²⁾ menciona que as medições dos poluentes devem ser efetuadas no período representativo de ocupação, passadas entre duas a três horas após o início da atividade dos espaços ou quando tenham sido obtidas as condições de equilíbrio. As medições da qualidade do ar interno ocorreram no período normal de funcionamento das aulas, aproximadamente duas horas após o começo das aulas (da manhã ou da tarde), colocando-se o equipamento na posição mais central de cada sala e, sensivelmente, à altura das vias respiratórias dos alunos quando sentados. As medições foram efetuadas de acordo com o estabelecido pela norma técnica governamental,⁽¹²⁾ a uma altura de 1 m do solo e a uma distância mínima de 3

m das paredes entre 10:30 e 17:30, durante um período de 30 min, com amostragens para MP a cada 30 s, para COVs a cada 15 s, e para os restantes parâmetros a cada 60 s. Foram realizadas essas medições durante uma semana. Dependendo das dimensões das salas de aula, fizeram-se, em média, duas medições por dia em cada sala.

As avaliações da qualidade do ar ambiente externo ocorreram no espaço de recreio dos alunos, à mesma altura a que foram efetuadas as medições da qualidade do ar interno, mas afastada ao menos 1 m das paredes exteriores das escolas em estudo.⁽¹³⁾

Utilizaram-se equipamentos portáteis específicos de leitura em tempo real: VelociCalc 9555-P (TSI Inc., Shoreview, MN, EUA), para a medição de temperatura, UR, e concentrações de CO e CO₂; monitor série 500 (Aeroqual Ltd., Auckland, Nova Zelândia), para a medição da concentração de O₃; QRAE (ERA Systems Europe ApS, Kastруп, Dinamarca) para a medição da concentração do NO₂ e SO₂; Formaldemeter htV (PPM Technology, Caernarfon, Reino Unido), para a avaliação de formaldeído; Voyager (Photovac Inc., Waltham, MA, EUA), para a medição da concentração de COVs; e DUSTTRACK (TSI Inc.); para a medição da concentração de MP. Os equipamentos foram calibrados antes de qualquer período de amostragem, recorrendo-se sempre que necessário ao “branco” ou padrão-zero, com base comparativa dos resultados encontrados nos casos de medidas com troca de sensores. Foi levada em consideração a conversão das leituras de acordo com as variações de temperatura e pressão.

As informações sobre os alunos foram recolhidas por um questionário que resultou de diferentes momentos de pré-teste. Esses momentos focaram no tempo de preenchimento por parte das famílias (pais e encarregados de educação) e compreensão das perguntas consoante as temáticas. A versão final, de forma genérica, debruçou-se sobre as seguintes áreas temáticas: características da família (nuclear, unipessoal ou alargada), características habitacionais (local de residência, tempo médio de permanência, tipo de habitação, condições térmicas, etc.) e informações relativas a sintomas/patologias e nível de atividade física das crianças. Os questionários foram entregues pelo investigador por carta (envelope) aos professores de cada sala, e esses a fizeram chegar através dos alunos aos seus pais/encarregados.

A seleção dos alunos do EB1 teve por base um tipo de amostragem não probabilístico e acidental/conveniência (técnica de amostragem). De um universo de 4.319 crianças do EB1, foram selecionadas 1.019.

Foram realizadas medições de peso e altura das crianças e, a partir dessas, foi calculado o índice de massa corpórea, dividindo-se o peso (kg) pelo quadrado da estatura (m). As crianças quando apresentavam esse índice acima do percentil 95 foram classificadas como com excesso de peso, utilizando-se a distribuição em percentis para sexo e idade elaborada pelo *Centers for Disease Control and Prevention* em 2000.⁽¹⁴⁾

A descrição dos resultados foi feita por escola, e as proporções foram comparadas pelo teste de qui-quadrado e teste exato de Fisher. Para a comparação das variáveis contínuas foi usada ANOVA ou seu equivalente não paramétrico, o teste de Kruskal-Wallis. Quanto à estimativa de risco relativo, essa foi estimada através de OR e respectivos IC95%. Utilizamos o programa IBM SPSS Statistics, versão 19.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA), para as análises.

No presente estudo, optamos estrategicamente por classificar o nível de CO₂ das instituições escolares em duas categorias: ausência de risco, caso o valor médio obtido fosse inferior à concentração máxima de referência de acordo com o Decreto-Lei no. 79/2006 do governo português (≤ 984 ppm); e presença de risco, caso os valores obtidos atingissem valores > 984 ppm.

Resultados

As médias de idade dos alunos que frequentavam o 1º e 4º anos foram de $6,20 \pm 0,42$ anos e $9,25 \pm 0,48$ anos, respectivamente. A maioria das crianças era do sexo masculino (51,63%). Observou-se, nas 493 crianças do sexo feminino, uma distribuição relativamente equilibrada nos dois anos estudados. Uma tendência semelhante foi observada nos alunos do sexo masculino.

Ao medirmos o peso e a altura, verificamos que 5% das crianças em estudo eram obesas.

Verificou-se ainda, que 84,6% das crianças praticavam esportes. Constatamos também que, em 7 escolas, 100% das crianças praticavam esportes.

Ao descrevermos o nível educacional dos pais/responsáveis por área de residência (freguesias), verificamos que, dos 1.014 respondentes, 436 (43%) tinham formação superior, e 48 (4,7%)

desses somente tinha o EB1. Também constatamos que a maioria dos pais residia em freguesias predominantemente urbanas e medianamente urbanas (61% e 26%, respectivamente).

Relativamente à idade das habitações onde as crianças residiam, foi possível verificar que houve diferenças estatisticamente significativas: 71,3% das habitações tinham menos de 21 anos, e 8,2% tinham mais de 40 anos. Além disso, 25,4% das residências apresentavam bolores, e houve diferenças significativas em relação à presença de umidade nas habitações e à presença de sistema de aquecimento domiciliar (sua falta afetava 53,7% das crianças).

Foi possível ainda verificar que as escolas nas quais a escolaridade dos pais/responsáveis era mais elevada havia uma maior proporção de alunos com aquecimento nas suas habitações e com menos sinais de umidade em casa.

Os valores da concentração média dos parâmetros analíticos ambientais nos espaços internos nas diferentes instituições de ensino nos dois momentos de amostragem (outono/inverno e primavera/verão) estão descritos na Tabela 1.

Como podemos observar, foi na amostragem durante o outono/inverno que se registraram valores médios de CO e CO₂ significativamente superiores ($p < 0,001$) face à amostragem durante primavera/verão nos mesmos espaços de ensino. No que diz respeito ao parâmetro CO, a redução entre as duas fases de avaliação foi de 0,28 ppm. Ao nível do parâmetro analítico CO₂, a redução desse parâmetro no período primavera/verão foi de 425,36 ppm. Devemos realçar que a concentração máxima de referência de CO₂ (984 ppm) foi largamente ultrapassada, ou seja, os alunos nesses ambientes estão em presença de risco para a saúde.

Em sentido inverso, registraram-se alterações médias estatisticamente significativas entre a amostragem durante o outono/inverno face àquela durante a primavera/verão no que diz respeito ao parâmetro analítico formaldeído. A amostragem de primavera/verão revelou estimativas médias significativamente superiores de formaldeído em comparação com aquela de outono/inverno. O aumento nos níveis de formaldeído foi de 0,0103 ppm. Os restantes parâmetros, apesar de não apresentarem alterações estatisticamente significativas entre os dois momentos de avaliação, indicaram que os parâmetros MP₁₀, O₃, COVs e SO₂ apresentaram uma redução na amostragem

de primavera/verão em relação à de outono/inverno. Em sentido inverso, houve um aumento não significativo de MP_{2,5}.

Verificamos também que, na amostragem durante o outono/inverno, as temperaturas médias do ar analisadas em todas as salas de aula, exceto em 2 escolas, estavam muito abaixo do valor de referência. Verificamos que, de uma forma geral, durante a primavera/verão, os valores das temperaturas do ar estavam acima do valor referenciado devido à temperatura exterior e ao fato das salas não possuírem sistema de arrefecimento.

Verificamos que, nos dois períodos de amostragem, os valores de UR estavam compreendidos entre os limites inferior e o superior (30-70%). No entanto, 7 escolas, no período outono/inverno, apresentaram valores de UR acima dos 70%.

Quando controlamos os poluentes atmosféricos nos espaços externos das diferentes escolas em estudo por estação do ano, constatamos que os parâmetros atmosféricos CO, CO₂, MP_{2,5}, MP₁₀ e formaldeído revelaram uma variação média significativa. Em relação aos níveis de CO e CO₂, esses revelaram uma redução significativa durante o outono/inverno em relação à primavera/verão. Em sentido inverso, registrou-se um agravamento dos níveis de MP_{2,5}, MP₁₀ e formaldeído durante a primavera/verão em relação ao outono/inverno.

Na Tabela 2 podemos observar a sintomatologia e as patologias mais prevalentes nas crianças estudadas.

Os sintomas/patologias mais prevalentes que as crianças do 1º ano do EB1 apresentaram foram: crise de espírrros, em 24%; falta de concentração, em 20%; estertores e sibilos, em 17%; tosse, em 16%; e rinite alérgica, em 16%. Quanto às crianças que frequentavam o 4º ano do EB1, os sintomas/patologias mais prevalentes foram: crise de espírrros, em 27%, falta de concentração, em 24%; rinite alérgica, em 20%; e tosse, em 16%. Quando comparamos a presença de cada sintoma em função do ano de escolaridade frequentado, constatamos que as crianças do 1º ano face àquelas do 4º ano apresentavam mais frequentemente estertores e sibilos, em 55%; e tosse, em 51%. Os restantes sintomas/patologias comparados revelaram ocorrer com maior frequência nas crianças que se encontravam no 4º ano do EB1.

Entre os parâmetros ambientais analisados, o nível de CO₂ revelou os piores resultados,

Tabela 1 – Distribuição dos valores da concentração de poluentes no ar ambiente interno das 81 salas de aula estudadas em função da estação do ano.^a

Poluentes	Período de amostragem		Δ outono/inverno – primavera/verão (média)	Concentração máxima de referência na legislação portuguesa
	Outono/inverno	Primavera/verão		
CO, ppm	0,42 $\pm$ 0,53*	0,14 $\pm$ 0,13	0,28	10,7
CO ₂ , ppm	1578,16* $\pm$ 712,49	1152,80 $\pm$ 595,41	425,36	984
MP _{2,5} , mg/m ³	0,08 $\pm$ 0,04	0,10 $\pm$ 0,03	–0,02	Não há
MP ₁₀ , mg/m ³	0,12 $\pm$ 0,05	0,11 $\pm$ 0,03	0,006	0,15
O ₃ , ppm	0,002 $\pm$ 0,060	0,0009 $\pm$ 0,0040	0,001	0,10
COVs, ppb	97,82 $\pm$ 73,72	90,51 $\pm$ 65,66	7,31	260
SO ₂ , ppm	0,005 $\pm$ 0,020	0,004 $\pm$ 0,030	0,001	Não há
Formaldeído, ppm	0,01 $\pm$ 0,01*	0,02 $\pm$ 0,02	–0,01	0,08

CO: monóxido de carbono; CO₂: dióxido de carbono; MP_{2,5}: material particulado com diâmetro de 2,5 μ m; MP₁₀: MP com diâmetro de 10 μ m; O₃: ozônio; COVs: compostos orgânicos voláteis; e SO₂: dióxido de enxofre. ^aValores expressos em média $\pm$ dp. *p < 0,0001 (teste t de Student para amostras pareadas ou teste T de Wilcoxon).

com elevado risco potencial. As concentrações médias de CO₂ no interior das salas de aula encontravam-se, de uma forma geral, bastante acima da concentração máxima de referência (984 ppm), chegando a valores de até 1.942 ppm. Visto que as concentrações de CO₂ encontradas nas salas de aula no outono/inverno apresentaram valores muito superiores às concentrações verificadas na primavera/verão, procuramos estimar o risco de sintomas/patologias das crianças expostas naquelas estações. As salas de aula foram categorizadas como com “presença de risco” ou “ausência de risco” em relação ao valor de referência. Os sintomas/patologias foram relatados pelos pais/responsáveis através do questionário (Tabela 3).

Não se verificou uma associação significativa entre a presença/ausência de asma e a exposição a espaços de salas com presença/ausência de risco (p = 0,831). No entanto, a prevalência de asma foi de 11,8% no total da população de crianças em estudo.

A bronquite crônica ocorreu em 22 crianças (2,2%); porém, não se verificou uma associação significativa entre a presença dessa patologia e a exposição a valores de CO₂ elevados nas salas de aula durante o outono/inverno (p > 0,05). Os sintomas estertores/sibilos foram relatados em 155 crianças (prevalência de 15,2%), e tampouco houve uma associação significativa (p > 0,05). Apesar de não se observar uma associação entre crise de espirros e exposição a valores de CO₂ elevados (p > 0,05), verificamos que das 856 crianças expostas a salas com níveis de CO₂ elevado (presença de risco), 223 (26,1%) sofriam desse sintoma.

No que diz respeito à rinite alérgica, tosse e dificuldades respiratórias, não houve associações significativas entre esses sintomas e exposição a salas com presença e ausência de risco face ao poluente atmosférico CO₂ (p > 0,05); no entanto, 184 crianças (18,9%) sofriam de rinite, 164 (16,1%) apresentavam tosse, e 103 (10,1%) tinham dificuldades respiratórias face à totalidade das crianças controladas em função de cada sintoma.

Procuramos compreender a distribuição de sintomas não respiratórios em função das salas de aula classificadas como com presença ou ausência de risco durante a estação outono/inverno. A classificação de presença de risco e ausência de risco seguiu a mesma metodologia apresentada na análise anterior (Tabela 4).

A partir do relato dos pais/responsáveis das 1.019 crianças do estudo, pudemos calcular a prevalência dos seguintes sinais e sintomas: estresse, 1,8%; tonturas, 2,0%; irritabilidade, 4,2%; dores de cabeça, 8%; irritação das mucosas, 4,9%; e insônia, 4,0%. Não houve associações significativas entre nenhum dos parâmetros avaliados e os tipos de riscos nos espaços de aula (p > 0,05). Em relação ao sinal “falta de concentração”, constatou-se que essa estava associada a crianças expostas a ar interno nas salas de aula com valores de CO₂ > 984 ppm (p = 0,002). A probabilidade de estar exposto a valores de CO₂ > 984 ppm e apresentar falta de concentração foi 2,143 vezes maior do que nas crianças não expostas a essas concentrações. A prevalência desse sinal ocorreu em 227 crianças (22,3%) face à totalidade das crianças em estudo.

Tabela 2 – Sinais, sintomas e patologias nas crianças do primeiro e quarto anos no primeiro ciclo do ensino básico, Coimbra, Portugal.

Sinais, sintomas e patologias		Ano de escolaridade						Total	
		1º ano			4º ano				
		n	% coluna	% linha	n	% coluna	% linha	n	% coluna
Asma	Não	451	89,3	50,2	448	87,2	49,8	899	88,2
	Sim	54	10,7	45,0	66	12,8	55,0	120	11,8
	Total	505	100,0	49,6	514	100,0	50,4	1.019	100,0
Bronquite crônica	Não	495	98,0	49,6	502	97,7	50,4	997	97,8
	Sim	10	2,0	45,5	12	2,3	54,5	22	2,2
	Total	505	100,0	49,6	514	100,0	50,4	1.019	100,0
Estertores/sibilos	Não	420	83,2	48,6	444	86,4	51,4	864	84,8
	Sim	85	16,8	54,8	70	13,6	45,2	155	15,2
	Total	505	100,0	49,6	514	100,0	50,4	1.019	100,0
Crises de espirros	Não	382	75,6	50,3	377	73,3	49,7	759	74,5
	Sim	123	24,4	47,3	137	26,7	52,7	260	25,5
	Total	505	100,0	49,6	514	100,0	50,4	1.019	100,0
Rinite alérgica	Não	426	84,4	51,0	409	79,6	49,0	835	81,9
	Sim	79	15,6	42,9	105	20,4	57,1	184	18,1
	Total	505	100,0	49,6	514	100,0	50,4	1019	100,0
Dificuldades respiratórias	Não	459	90,9	50,1	457	88,9	49,9	916	89,9
	Sim	46	9,1	44,7	57	11,1	55,3	103	10,1
	Total	505	100,0	49,6	514	100,0	50,4	1.019	100,0
Estresse	Não	499	98,8	49,9	502	97,7	50,1	1001	98,2
	Sim	6	1,2	33,3	12	2,3	66,7	18	1,8
	Total	505	100,0	49,6	514	100,0	50,4	1.019	100,0
Tonturas	Não	497	98,4	49,7	502	97,7	50,3	999	98,0
	Sim	8	1,6	40,0	12	2,3	60,0	20	2,0
	Total	505	100,0	49,6	514	100,0	50,4	1019	100,0
Irritabilidade	Não	487	96,4	49,9	489	95,1	50,1	976	95,8
	Sim	18	3,6	41,9	25	4,9	58,1	43	4,2
	Total	505	100,0	49,6	514	100,0	50,4	1.019	100,0
Dores de cabeça	Não	472	93,5	50,4	465	90,5	49,6	937	92,0
	Sim	33	6,5	40,2	49	9,5	59,8	82	8,0
	Total	505	100,0	49,6	514	100,0	50,4	1019	100,0
Irritação mucosas olhos	Não	483	95,6	49,8	486	94,6	50,2	969	95,1
	Sim	22	4,4	44,0	28	5,4	56,0	50	4,9
	Total	505	100,0	49,6	514	100,0	50,4	1.019	100,0
Insônia	Não	486	96,2	49,7	492	95,7	50,3	978	96,0
	Sim	19	3,8	46,3	22	4,3	53,7	41	4,0
	Total	505	100,0	49,6	514	100,0	50,4	1019	100,0
Tosse	Não	421	83,4	49,2	434	84,4	50,8	855	83,9
	Sim	84	16,6	51,2	80	15,6	48,8	164	16,1
	Total	505	100,0	49,6	514	100,0	50,4	1.019	100,0
Falta de concentração	Não	402	79,6	50,8	390	75,9	49,2	792	77,7
	Sim	103	20,4	45,4	124	24,1	54,6	227	22,3
	Total	505	100,0	49,6	514	100,0	50,4	1.019	100,0

Procuramos verificar se a presença de asma nas crianças poderia estar relacionada com a exposição domiciliar ao fumo de tabaco (Tabela 5). Constatamos que 361 pais/responsáveis (35,43%)

eram fumantes e, desses, 252 (69,8%) tinham por hábito fumar em casa. Não se verificou uma associação entre a exposição ao tabaco e a presença de asma ($p > 0,05$); no entanto, das

Tabela 3 – Estimativa de risco de sintomas e patologias respiratórias das crianças expostas à concentração média superior ou inferior à concentração máxima de referência de dióxido de carbono durante o período de amostragem outono/inverno.

Sintomas e patologias respiratórias	Concentração máxima de referência de dióxido de carbono							c²	gl	p	OR	IC95%
	Superior		Inferior		Total							
	n	%	n	%	n	%						
Asma	Sim	100	11,7	20	12,3	120	11,8	0,046	1	0,831	0,946	0,567-1,579
	Não	756	88,3	143	87,7	899	88,2					
	Total	856	100,0	163	100,0	1019	100,0					
Bronquite crônica	Sim	18	2,1	4	2,5	22	2,2	0,080	1	0,777	0,854	0,285-2,556
	Não	838	97,9	159	97,5	997	97,8					
	Total	856	100,0	163	100,0	1019	100,0					
Estertores/sibilos	Sim	133	15,5	22	13,5	155	15,2	0,442	1	0,506	1,179	0,725-1,917
	Não	723	84,5	141	86,5	864	84,8					
	Total	856	100,0	163	100,0	1019	100,0					
Crise de espírrros	Sim	223	26,1	37	22,7	260	25,5	0,810	1	0,368	1,200	0,807-1,784
	Não	633	73,9	126	77,3	759	74,5					
	Total	856	100,0	163	100,0	1019	100,0					
Rinite alérgica	Sim	160	18,7	24	14,7	184	18,1	1,457	1	0,227	1,331	0,835-2,122
	Não	696	81,3	139	85,3	835	81,9					
	Total	856	100,0	163	100,0	1019	100,0					
Tosse	Sim	141	16,5	23	14,1	164	16,1	0,565	1	0,452	1,200	0,745-1,933
	Não	715	83,5	140	85,9	855	83,9					
	Total	856	100,0	163	100,0	1019	100,0					
Dificuldades respiratórias	Sim	85	9,9	18	11,0	103	10,1	0,187	1	0,666	0,888	0,518-1,522
	Não	771	90,1	145	89,0	916	89,9					
	Total	856	100,0	163	100,0	1019	100,0					

gl: graus de liberdade.

252 crianças expostas ao fumo de tabaco, 30 (11,9%) apresentavam asma.

Discussão

As crianças são um grupo de risco e podem apresentar vulnerabilidades quando expostas a um ambiente interior de menor qualidade. O desenvolvimento de patologias respiratórias está associado à fraca qualidade do ar em edifícios escolares.^(6,15)

No presente estudo, as concentrações dos poluentes monitorizados estavam em geral abaixo da concentração máxima de referência, exceto a de CO₂. No entanto, alguns dos parâmetros apresentavam valores significativos, nomeadamente COVs e MP₁₀.

Constatou-se face aos resultados obtidos que existe uma fraca renovação de ar no interior das salas de aulas. A volumetria das salas, o número de ocupantes das salas e as condições climáticas no exterior não possibilitam que o arejamento das salas durante os intervalos seja suficiente para

diminuir os níveis de CO₂ a valores aceitáveis. Vários estudos recentes, alguns portugueses,^(2,16,17) têm revelado a existência de teores de CO₂ elevados em escolas devido à elevada densidade de ocupação e à insuficiente ventilação.⁽¹⁸⁻²¹⁾ Tais resultados levantam uma série de questões que deverão ser alvo de reflexão por parte dos governantes e de quem tem responsabilidades nessa área, em especial após as últimas reestruturações efetuadas ao nível das escolas e dos agrupamentos. Ao serem criados mega agrupamentos, aumentando, consequentemente, o número de alunos por sala, o número de turmas irá diminuir, o que nos leva a colocar a seguinte questão: Não estaremos a diminuir a qualidade do ar interno e, consequentemente, a diminuir a saúde das crianças?

No presente estudo, os sintomas/patologias mais prevalentes foram as crises de espírrros, seguidas pela falta de concentração, rinite alérgica, tosse, estertores/sibilos e asma. Outros estudos referem resultados semelhantes a esses.^(6,22,23) Verificou-se ainda, que a falta de concentração revelou estar

Tabela 4 – Estimativa de risco de sinais e sintomas não respiratórios das crianças expostas à concentração média inferior ou superior à concentração máxima de referência de dióxido de carbono durante o período de amostragem outono/inverno.

Sinais e sintomas	Concentração máxima de referência de dióxido de carbono							c²	gl	p	OR	IC95%
	Superior		Inferior		Total							
	n	%	n	%	n	%						
Estresse	Sim	14	1,6	4	2,5	18	1,8	0,529	1	0,467	0,661	0,215-2,034
	Não	842	98,4	159	97,5	1001	98,2					
	Total	856	100,0	163	100,0	1019	100,0					
Tonturas	Sim	17	2,0	3	1,8	20	2,0	0,015	1	0,902	1,081	0,313-3,730
	Não	839	98,0	160	98,2	999	98,0					
	Total	856	100,0	163	100,0	1019	100,0					
Irritabilidade	Sim	40	4,7	3	1,8	43	4,2	2,718	1	0,099	2,614	0,799-8,554
	Não	816	95,3	160	98,2	976	95,8					
	Total	856	100,0	163	100,0	1019	100,0					
Dores de cabeça	Sim	70	8,2	12	7,4	82	8,0	0,123	1	0,726	1,121	0,593-2,118
	Não	786	91,8	151	92,6	937	92,0					
	Total	856	100,0	163	100,0	1019	100,0					
Irritação das mucosas	Sim	42	4,9	8	4,9	50	4,9	0,0001	1	0,999	1,000	0,460-2,171
	Não	814	95,1	155	95,1	969	95,1					
	Total	856	100,0	163	100,0	1019	100,0					
Insônia	Sim	33	3,9	8	4,9	41	4,0	0,393	1	0,531	0,777	0,352-1,714
	Não	823	96,1	155	95,1	978	96,0					
	Total	856	100,0	163	100,0	1019	100,0					
Falta de concentração	Sim	206	24,1	21	12,9	227	22,3	9,888	1	0,002	2,143	1,320-3,478
	Não	650	75,9	142	87,1	792	77,7					
	Total	856	100,0	163	100,0	1019	100,0					

gl: graus de liberdade.

Tabela 5 – Distribuição de pais/responsáveis fumantes (N = 361) que fazem uso domiciliar de tabaco e sua relação com asma nas crianças.

Uso domiciliar de tabaco	Asma na criança			p	OR	IC95%
	Sim	Não	TOTAL			
Sim	30 (11,9)	222 (88,1)	252 (100,0)	0,305	1,502	0,687-3,280
Não	9 (8,3)	100 (91,7)	109 (100,0)			
TOTAL	39 (10,8)	322 (89,2)	361 (100,0)			

associada ao ar interno das salas de aula com valores de CO₂ > 984 ppm (p = 0,002). A probabilidade de crianças que estão expostas a valores acima dos níveis de referência para CO₂ e ter falta de concentração foi 2,143 vezes maior do que nas crianças não expostas. Em um estudo, valores elevados de CO₂ em escolas associaram-se a ocorrência de estertores e tosse em crianças.⁽²⁴⁾

A exposição ao fumo de tabaco em ambientes internos resulta em um aumento dos riscos para a bronquite, asma, entre outros.^(25,26) Dado termos verificado que, dos 361 pais/responsáveis fumantes, 30,2% não fumavam em casa e 69,8% fumavam na habitação, procuramos avaliar a relação

existente entre os pais que fumavam dentro da habitação e a sintomatologia/patologia das crianças e verificamos que dos pais/responsáveis que fumavam dentro da habitação, a maioria desses tinham crianças com asma (76,9%), bronquite crônica, estertores/sibilos (69,0%), crise de espirros (56,0%), rinite alérgica (65,0%), estresse (66,7%), tonturas (85,7%), irritabilidade (71,4%), dores de cabeça (75,0%), irritação das mucosas dos olhos (66,7%), tosse seca (53%), insônia (72,7%), dificuldades respiratórias (70,5%) e falta de concentração (62,2%). Os efeitos para a saúde da exposição passiva ao fumo do tabaco têm sido alvo de inúmeras investigações. Sabe-se

que as crianças são particularmente suscetíveis, com um risco aumentado de desenvolvimento de doença alérgica das vias aéreas, designadamente de asma brônquica, e há intensificação da gravidade da mesma.^(27,28) Nesse sentido, e face aos nossos resultados, que são preocupantes do ponto de vista ambiental nas escolas, seria desejável que as crianças estivessem expostas a valores inferiores de todos os contaminantes em casa, incluindo os contaminantes da exposição ao fumo do tabaco.

Hoje em dia, as pessoas passam a maior parte do tempo em locais fechados, como a escola. A fraca qualidade do ar nessas edificações associa-se ao desenvolvimento de patologias respiratórias. No presente estudo, o sintoma com maior prevalência foi crises de espirros, seguido por falta de concentração.

A maioria das escolas estudadas tinha uma qualidade do ar e conforto térmico razoáveis, embora a concentração de vários poluentes, sobretudo CO₂, possa indicar a oportunidade de se efetuar intervenções corretivas, reduzindo as fontes emissoras e promovendo maior ventilação. Vários estudos têm revelado a existência de teores de CO₂ elevados em escolas, causados quer pela elevada densidade de ocupação, quer pela insuficiente ventilação.^(2,18-21) Verificamos uma associação estatisticamente significativa entre apresentar falta de concentração e estar exposto a valores elevados de CO₂. Uma possível explicação para a falta de significância estatística para as outras variáveis estudadas é o baixo nível de poluição na cidade de Coimbra.

Como potenciais limitações do estudo, podemos considerar as informações referentes aos sintomas/patologias dos alunos, dado essas terem sido relatadas pelos pais/responsáveis. A percepção que pais/responsáveis têm em relação a suas crianças poderia eventualmente não corresponder à realidade.

O presente estudo permitiu avaliar os riscos a que a população está exposta e fornecer diretrizes para a elaboração de medidas que visem a minimização desses riscos. Espera-se que os resultados encontrados contribuam para o planeamento da saúde ambiental em edifícios escolares e para o aperfeiçoamento de estratégias políticas promotoras de qualidade de vida.

Referências

1. Cruz H, Viegas JC. Medição experimental do escoamento do ar através de janelas abertas. ENVIRH [serial on the

Internet]. Lisboa: ENVIRH. IV Conferência Nacional em Mecânica dos Fluidos, Termodinâmica e Energia, 2012 May 28-29; Lisboa. [Adobe Acrobat document, 10p.]. Available from: <http://envirh.fcm.unl.pt/images/stories/docs/cn03.pdf>

2. Viegas JC, Papoila AL, Martins P, Aelenei D, Cano M, Proença C, et al. Ventilação, qualidade do ar e saúde em creches e infantários resultados preliminares do Projeto ENVIRH. ENVIRH [serial on the Internet] IV Congresso Nacional Construção, 2012 Dec 18-20; Coimbra [Adobe Acrobat document, 12p.]. Available from: <http://envirh.fcm.unl.pt/images/stories/docs/cn10.pdf>
3. Moonie SA, Sterling DA, Figs L, Castro M. Asthma status and severity affects missed school days. J Sch Health. 2006;76(1):18-24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1746-1561.2006.00062.x>
4. Daisey JM, Angell WJ, Apte MG. Indoor air quality, ventilation and health symptoms in schools: an analysis of existing information. Indoor Air. 2003;13(1):53-64. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0668.2003.00153.x>
5. Borrego C, Neuparth N, Carvalho AC, Carvalho A, Miranda AI, Costa AM, et al. A saúde e o ar que respiramos: um caso de estudo em Portugal. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2008.
6. Sundell J. On the history of indoor air quality and health. Indoor Air. 2004;14 Suppl 7:51-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0668.2004.00273.x>
7. Kim JL, Elfman L, Mi Y, Johansson M, Smedje G, Norbäck D. Current asthma and respiratory symptoms among pupils in relation to dietary factors and allergens in the school environment. Indoor Air. 2005;15(3):170-82. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0668.2005.00334.x>
8. Braga AL, Conceição GM, Pereira LA, Kishi HS, Pereira JC, Andrade MF, et al. Air pollution and pediatric respiratory hospital admissions in São Paulo, Brazil. J Environ Med. 1999;1:95-102. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1301\(199904/06\)1:2<95::AID-JEM16>3.0.CO;2-S](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-1301(199904/06)1:2<95::AID-JEM16>3.0.CO;2-S)
9. Braga AL, Saldiva PH, Pereira LA, Menezes JJ, Conceição GM, Lin CA, et al. Health effects of air pollution exposure on children and adolescents in São Paulo, Brazil. Pediatr Pulmonol. 2001;31(2):106-13. [http://dx.doi.org/10.1002/1099-0496\(200102\)31:2<106::AID-PPUL1017>3.0.CO;2-M](http://dx.doi.org/10.1002/1099-0496(200102)31:2<106::AID-PPUL1017>3.0.CO;2-M)
10. Lin AC, Martins MA, Farhat SC, Pope CA 3rd, Conceição GM, Anastácio MV, et al. Air pollution and respiratory illness of children in São Paulo, Brazil. Paediatr Perinat Epidemiol. 1999;13(4):475-88. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-3016.1999.00210.x>
11. Portugal. Conselho Superior de Estatística. Deliberação nº. 2717/2009, 28 de setembro de 2009. 8a Deliberação da Secção Permanente de Coordenação Estatística. Revisão da Tipologia de áreas urbanas. Diário da República, 2a série, Lisboa, no. 188, 2009.
12. Portugal. Decreto-Lei nº 80/2006 de 4 de Abril. Estabelece a Norma Técnica NTSCE02-Metodologia para auditorias periódicas de qualidade do ar interior em edifícios existentes no âmbito do RSECE. Diário da República; 2006.
13. Carvalho R, Coelho D, Ferreira C, Nunes T. A Monitorização da qualidade do ar interior (QAI) em Portugal - Estudo comparativo de metodologias de amostragem e medição de QAI. Aveiro: Universidade de Aveiro; 2009.
14. Obesidade online (webpage on the Internet). Lisboa: obesidade online. [cited 2011 Jul 5]. Available from www.obesidade.online.pt

15. Shusterman D, Murphy MA. Nasal hyperreactivity in allergic and non-allergic rhinitis: a potential risk factor for non-specific building-related illness. *Indoor Air*. 2007;17(4):328-33. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0668.2007.00482.x>
16. Almeida SM, Canha N, Silva A, Freitas MC, Pegas P, Alves C, et al. Children exposure to atmospheric particles in indoor of Lisbon primary schools. *Atmos Environ*. 2011;45(40):7594-9.
17. Pegas PN. Indoor air quality in elementary schools of Lisbon and Aveiro [thesis]. Aveiro: Universidade de Aveiro; 2012.
18. van Dijken F, van Bronswijk JE, Sundell J. Indoor environment and pupils' health in primary schools. *Build Res Inform*. 2006;34(5):437-46.
19. Borodinecs A, Budjko Z. Indoor air quality in nursery schools in Latvia. *Proceedings of the 9th International & Exhibition Healthy Buildings*; 2009 Sep 13-17; Syracuse, USA.
20. Mumovic D, Palmer J, Davies M, Orme M, Ridley I, Oreszczyn T, et al. Winter indoor air quality, thermal comfort and acoustic performance of newly built secondary schools in England. *Build Environ*. 2009;44(7):1466-77.
21. Al-Rashidi K, Loveday D, Al-Mutawa N. Impact of ventilation modes on carbon dioxide concentration levels in Kuwait classrooms. *Energy Build*. 2012;47:540-9.
22. Saijo Y, Kishi R, Sata F, Katakura Y, Urashima Y, Hatkeyama A, et al. Symptoms in relation to chemicals and dampness in newly built dwellings. *Int Arch Occup Environ Health*. 2004;77(7):461-70.
23. Armstrong BC, White E, Saracci R. Principles of exposure measurement in Epidemiology. Oxford: Oxford University Press; 1994.
24. Fernandes EO, Silva GV, Martins A, Samúdio MJ, Guedes J, Barros H, et al. Saúde ambiental em ambiente escolar. In: Borrego C, Carvalho A, Miranda AI, Costa AM, Monteiro A., Amorim JH, et al, editors. *Investigação em ambiente e saúde, desafios e estratégias*. Aveiro: Universidade de Aveiro/CESAM; 2009. p. 83-7.
25. Horak E, Morass B, Ulmer H. Association between environmental tobacco smoke exposure and wheezing disorders in Austrian preschool children. *Swiss Med Wkly*. 2007;137(43-44):608-13.
26. Kabir Z, Manning PJ, Holohan J, Keogan S, Goodman PG, Clancy L. Second hand smoke exposure in cars and respiratory health effects in children. *Eur Respir J*. 2009; 34(3):629-33.
27. Bernstein JA, Alexis N, Bacchus H, Bernstein IL, Fritz P, Horner E, et al. The health effects of non-industrial indoor air pollution. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(3):585-91. PMID:17990155
28. Moraes AP. Qualidade do ar interno com ênfase na concentração de aerodispersóides nos edifícios [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2006.

Sobre os autores

Ana Maria da Conceição Ferreira

Presidente. Comissão Científica do Curso de Saúde Ambiental, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Massano Cardoso

Professor Titular. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Association between serum selenium level and conversion of bacteriological tests during antituberculosis treatment^{*,**}

Associações entre níveis de selênio sérico e conversão de testes bacteriológicos durante o tratamento antituberculose

Milena Lima de Moraes, Daniela Maria de Paula Ramalho, Karina Neves Delogo, Priscila Fernandes Campino Miranda, Eliene Denites Duarte Mesquita, Hedi Marinho de Melo Guedes de Oliveira, Antônio Ruffino-Netto, Paulo César de Almeida, Rachel Ann Hauser-Davis, Reinaldo Calixto Campos, Afrânio Lineu Kritski, Martha Maria de Oliveira

Abstract

Objective: To determine whether serum selenium levels are associated with the conversion of bacteriological tests in patients diagnosed with active pulmonary tuberculosis after eight weeks of standard treatment. **Methods:** We evaluated 35 healthy male controls and 35 male patients with pulmonary tuberculosis, the latter being evaluated at baseline, as well as at 30 and 60 days of antituberculosis treatment. For all participants, we measured anthropometric indices, as well as determining serum levels of albumin, C-reactive protein (CRP) and selenium. Because there are no reference values for the Brazilian population, we used the median of the serum selenium level of the controls as the cut-off point. At 30 and 60 days of antituberculosis treatment, we repeated the biochemical tests, as well as collecting sputum for smear microscopy and culture from the patients. **Results:** The mean age of the patients was 38.4 ± 11.4 years. Of the 35 patients, 25 (71%) described themselves as alcoholic; 20 (57.0%) were smokers; and 21 (60.0%) and 32 (91.4%) presented with muscle mass depletion as determined by measuring the triceps skinfold thickness and arm muscle area, respectively. Of 24 patients, 12 (39.2%) were classified as moderately or severely emaciated, and 15 (62.5%) had lost > 10% of their body weight by six months before diagnosis. At baseline, the tuberculosis group had lower serum selenium levels than did the control group. The conversion of bacteriological tests was associated with the CRP/albumin ratio and serum selenium levels 60 days after treatment initiation. **Conclusions:** Higher serum selenium levels after 60 days of treatment were associated with the conversion of bacteriological tests in pulmonary tuberculosis patients. **Keywords:** Selenium; Nutritional status; Tuberculosis; Immunity.

Resumo

Objetivo: Determinar se os níveis séricos de selênio estão associados à conversão dos testes bacteriológicos em pacientes diagnosticados com tuberculose pulmonar ativa após oito semanas de tratamento-padrão. **Métodos:** No início do estudo, avaliamos 35 controles saudáveis, do sexo masculino, e 35 pacientes do sexo masculino com tuberculose pulmonar. Estes foram também avaliados após 30 e 60 dias de tratamento antituberculose. Todos os participantes submeteram-se a medições antropométricas e quantificação dos níveis séricos de albumina, proteína C reativa (PCR) e selênio. Como não há valores de referência para a população brasileira, usamos a mediana dos resultados de selênio sérico dos controles como ponto de corte. Aos 30 e 60 dias do tratamento antituberculose, todos os testes bioquímicos foram repetidos, e foram coletadas amostras de escarro para baciloscopia e cultura. **Resultados:** A média de idade dos pacientes foi de $38,4 \pm 11,4$ anos. Dos 35 pacientes, 25 (71,0%) referiram alcoolismo, 20 (57,0%) eram fumantes, e 21 (60,0%) e 32 (91,4%) apresentavam depleção muscular pela medição da dobra cutânea tricipital e da área muscular do braço, respectivamente. De 24 pacientes, 12 (39,2%) foram classificados em moderadamente ou gravemente magros, e 15 (62,5%) apresentaram perda de peso > 10% em até seis meses antes do diagnóstico. No início do estudo, o grupo com tuberculose apresentou menores níveis de selênio sérico que os controles. A conversão dos testes bacteriológicos associou-se à relação PCR/albumina e aos níveis de selênio sérico 60 dias após o início do tratamento. **Conclusões:** Níveis maiores de selênio sérico após 60 dias de tratamento associaram-se à conversão bacteriológica em pacientes com tuberculose pulmonar. **Descritores:** Selênio; Estado nutricional; Tuberculose; Imunidade.

*Study carried out in the Department of Clinical Medicine, Federal University of Rio de Janeiro School of Medicine, Rio de Janeiro, Brazil.

Correspondence to: Milena Lima de Moraes. Centro de Pesquisa em Tuberculose, Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, 4º andar, Ilha do Fundão, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel. 55 21 2562-2426. Fax: 55 21 2550-0693. E-mail: milena_mila2003@yahoo.com.br

Financial support: This study received financial support from the Brazilian *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq, National Council for Scientific and Technological Development; grant MCT/CNPq/INCT 573548/2008-0 and MCT/CNPq/INCT 478033/2009-5), and from the *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro* (FAPERJ, Foundation for the Support of Research in the State of Rio de Janeiro; grant E 26/110974/2011).

Submitted: 5 August 2013. Accepted, after review: 30 April 2014.

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

Introduction

The World Health Organization considers tuberculosis a serious public health problem. In 2010, 9.4 million new tuberculosis cases occurred, with 1.7 million associated deaths, among which 500,000 were HIV-positive patients. In Brazil, tuberculosis is the leading cause of mortality among patients with HIV/AIDS, a result arising from late diagnosis.⁽¹⁾ Since 2006, the Global Plan to Stop TB has been prioritizing the critical points in the field of tuberculosis, especially the development of new diagnostic tests, vaccines, drugs, and biomarkers of therapeutic response, of healing, and of disease recurrence.⁽²⁾

Among the risk factors associated with the occurrence of tuberculosis are precarious working conditions and changes in host defense against the infection by *Mycobacterium tuberculosis*, such as malnutrition, smoking, diabetes mellitus, and alcohol abuse.⁽³⁾

The degree of malnutrition is associated with the severity of pulmonary tuberculosis in adults. Tuberculosis patients usually present malnutrition and a decrease in micronutrient levels, regardless of their HIV status.⁽⁴⁾

Recently, one group of authors⁽⁵⁾ reported that a two-month intervention with vitamin E and selenium supplements reduced oxidative stress and increased total antioxidant capacity in patients with pulmonary tuberculosis undergoing standard treatment. A similar improvement in the immune status of patients with tuberculosis who received selenium supplementation was also reported in another study.⁽⁶⁾

The objective of the present study was to determine whether serum selenium levels are associated with the conversion of bacteriological tests in patients diagnosed with active pulmonary tuberculosis after eight weeks of standard treatment. The conversion (to negative) of cultures of sputum collected eight weeks after treatment initiation has been used as a useful marker of the sterilizing activity of tuberculosis treatment,⁽⁷⁾ and a substantial improvement in serum selenium levels in these patients would indicate that selenium can be a biomarker of therapeutic response.

Methods

Study subjects

Between March of 2007 and March of 2008, we included male patients with pulmonary tuberculosis

admitted to either of the two referral hospitals for tuberculosis in the city of Rio de Janeiro, Brazil, namely the *Hospital Estadual Santa Maria* and the *Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras*. We decided to include only male patients in the study because the great majority of the patients treated in these hospitals are males, and the inclusion of very few female patients could become a confounding factor in the data analysis. The patients enrolled in the present study had been hospitalized for clinical reasons; however, in most cases, the duration of hospital stay was prolonged for at least 60 days due to social reasons. The inclusion criteria were as follows: being 19-60 years of age; having a positive culture for *M. tuberculosis* or positive smear microscopy in spontaneous sputum in association with chest X-rays and symptoms indicative of tuberculosis; receiving treatment with first-line antituberculosis drugs; not having diabetes mellitus or renal disease (undergoing peritoneal dialysis or hemodialysis); having tested negative for HIV; and reporting no comorbidities.

Because there are no established reference values for selenium levels in serum for the Brazilian population, we determined the serum selenium levels of 35 HIV-negative healthy subjects residing in the city of Rio de Janeiro (using similar inclusion criteria) in order to define a cut-off point. All subjects gave written informed consent. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Rio de Janeiro (Protocol no. 004/05, of April 28, 2005). The patients enrolled in the pilot study were not included in the present study.

Data collection

A pilot study was conducted in order to determine the adequacy of the questionnaire applied to the study subjects. The interviewers were trained regarding data collection. Anthropometric measurements taken by different interviewers showed a high level of inter-rater agreement (> 95%).

The pulmonary tuberculosis patients completed a questionnaire regarding demographic data, socioeconomic data, and tobacco use, as well as the criteria used in the Cut down, Annoyed, Guilty, and Eye-opener (CAGE) questionnaire.⁽⁸⁾ Anthropometric measurements were collected at baseline, as well as at 30 and 60 days after antituberculosis treatment initiation. Blood and

sputum samples were also collected at the same time points. At 30- and 60-day sample collection time points, some of the patients no longer presented sputum production, and therefore no sputum smear microscopy/culture were performed for those patients. The healthy subjects also completed the questionnaire, underwent anthropometric assessment, and had their blood samples collected.

The anthropometric evaluation consisted of two body weight measurements using a calibrated platform scale with a stadiometer (Filizola, São Paulo, Brazil) with a sensitivity of 100 g and maximum weight of 150 kg. The subjects were weighed barefoot and wearing light clothing. Height was measured twice (stadiometer with a sensitivity of 0.5 cm and maximum height of 191 cm).

The body mass index (BMI) was calculated by the formula weight/height^2 and classified according to the World Health Organization recommendations: underweight, $< 18.5 \text{ kg/m}^2$; normal weight, $18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$; and overweight, $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$.⁽⁹⁾ All measurements were collected in accordance with the techniques recommended by Gibson⁽¹⁰⁾ in order to avoid possible bias. The patients with pulmonary tuberculosis also reported their usual weight (in the last 6 months) so that their weight loss until the beginning of the study (baseline) could be estimated.

The triceps skinfold thickness (TST) was measured three times with an adipometer (Lange Beta Technology Inc., Cambridge, MD, USA) with a sensitivity of 0.5 mm. Measurements were taken at the midpoint of the back of the non-dominant arm, between the acromion and olecranon, with the subjects standing with their arms relaxed and extended alongside the body.

The measurement of arm circumference (AC) was performed twice, with a flexible and inelastic millimeter tape at the same height as the midpoint used for the TST measurement. After that, the arm muscle area (AMA) was calculated using the following equation⁽¹¹⁾:

$$\text{AMA (cm}^2\text{)} = [(\text{AC(cm)} - \pi \times \text{TST(mm)} \div 10)^2 - 10]/4\pi.$$

Mean TST and AMA results were calculated, and the cut-off values used were those by Frisancho.⁽¹²⁾

Peripheral blood samples were collected in the morning with subjects fasting for 12 h. The samples were collected in metal- and EDTA-free

tubes. The samples were centrifuged at 3,000 g for 15 min for further quantification of albumin, C-reactive protein (CRP), and selenium. All quantifications were performed immediately after sample collection, except for the determination of selenium levels. In this case, a portion of the serum obtained was stored at -70°C for later quantification.

Albumin quantification was determined colorimetrically (Advia®; Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Germany). According to the manufacturer, normal albumin values should range from 3.4 to 4.8 g/dL. CRP was measured by nephelometry using a CardioPhase hsCRP assay (Dade Behring Holding GmbH, Liederbach, Germany) and a BNII nephelometer (Siemens Healthcare, Indianapolis, IN, USA). According to the manufacturer, normal values lay below 0.3 mg/dL.

In the present study, we evaluated the CRP/albumin ratio as a substitute for the prognostic inflammatory nutritional index because it maintains the same diagnostic sensitivity regarding the levels of complication risks.⁽¹³⁾ According to one study, the levels of complication risks are as follows: no risk, if the ratio is < 0.4 ; low risk, from 0.4 to 1.1; medium risk, from 1.2 to 2.0; and high risk, > 2.0 .⁽¹³⁾

The determination of selenium levels was performed by graphite furnace atomic absorption spectrometry, using a ZEE nit 60 spectrometer (Analytik Jena, Jena, Germany) equipped with a selenium hollow cathode lamp operating at a wavelength of 196.0 nm. After the thawing and homogenizing of the serum samples, 200 mL aliquots were transferred to polyethylene tubes, free of trace elements, and 1 mL of a 0.1% v/v Triton $\times 100$ solution was added. This solution (10 mL) was used for the instrumental analysis, together with a mixture (10 mL) containing palladium (0.15% m/v) and magnesium (0.10% m/v) as matrix modifier. External calibration was performed with calibration solutions prepared in the stock solution, and the temperature protocol is shown in Table 1. All measurements were conducted at least in triplicate.

Sputum samples of the subjects included in the study were collected in disposable vials. Smear microscopy and cultures for mycobacteria were performed in accordance with the recommendations by the Brazilian National Ministry of Health.⁽¹⁴⁾

Table 1 – Temperature program used in order to determine selenium levels in serum.

Step	Temperature, °C	Ramp, °C/s	Duration, s
Drying	90	10	10
Drying	120	15	20
Pyrolysis	500	10	20
Pyrolysis	1,100	30	30
Auto zero	1,100	0	6
Atomization ^a	2,200	2,000	3
Cleaning	2,300	1,000	3

^aMeasurement.

Cultures contaminated by other microorganisms were designated as contaminated and considered negative in the data analysis. The strains were identified as *M. tuberculosis* on the basis of the characteristics of the colonies (rough, opaque, and creamy) and biochemical testing (ability to produce niacin, nitrate reduction, and thermal inactivation of catalase).⁽¹⁴⁾ In the present study, the individuals were diagnosed with pulmonary tuberculosis at baseline when cultures were positive for *M. tuberculosis* or when there were positive results in sputum smear microscopy associated with X-ray findings and symptoms indicative of tuberculosis. Patients who presented with X-ray findings and symptoms indicative of tuberculosis but negative cultures or smear results at baseline were not included in the study.

Susceptibility testing was performed on the clinical specimens from 28 patients who had positive cultures using the method of proportions, which is considered the gold standard. In addition, we used the indirect proportion method (one strain per patient) in order to determine the susceptibility of the *M. tuberculosis* strains to isoniazid, rifampin, streptomycin, and ethambutol. All of the tested strains were susceptible to the drugs tested.

New sputum samples were collected 30 and 60 days after treatment initiation, and new smear microscopy testing and cultures for mycobacteria were performed. Depending on the results of the tests, the patients could be reallocated to either of the two groups: tuberculosis-positive (TB+) group, when smears or cultures were positive for *M. tuberculosis*; and tuberculosis-negative (TB-) group, when smears and cultures were negative for *M. tuberculosis*. The individuals who were unable to produce sputum spontaneously at the moments of collection were not included in either group.

Statistical analysis

The Kolmogorov-Smirnov test was used in order to verify the normality of the variables, and the Levene test was used in order to determine the equality of variances. A logarithmic transformation was used for the variables that showed non-normal distribution. We used Tukey's test and Games-Howell test to compare pairs of groups with equal and different variances, respectively. When appropriate, ANOVA and Student's t-test were used in order to estimate differences between quantitative variables. To evaluate the association between categorical variables, we used the chi-square test with continuity correction when indicated. A p-value < 0.05 was considered significant. The Statistical Package for the Social Sciences, version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), was used for data analysis.

Results

We included 35 pulmonary tuberculosis patients in the study group at baseline. Among these, 6 were recurrent tuberculosis patients. After 30 days of treatment, only 29 patients presented spontaneous sputum production, and, after 60 days of treatment, 34 patients showed spontaneous sputum production (Figure 1).

The general characteristics of the pulmonary tuberculosis patients are presented in Table 2. The mean age of the patients was 38.4 ± 11.4 years. Among the 35 male study subjects included in the study, 25 (71%) reported alcoholism according to the CAGE questionnaire, and 20 (57%) were smokers. We determined the BMI of 24 of the patients, and 12 (39%) were classified as being severely or moderately emaciated. Of the 35 patients, 21 (60%) and 32 (91%) were found to have with muscle mass depletion on the basis of their TST and AMA, respectively. Of the 24 patients who provided information regarding their weight by 6 months prior to their inclusion in the study, 15 (63%) had lost > 10% of their body weight. Statistically significant differences were found between the pulmonary tuberculosis patients and the healthy controls at baseline.

When we compared the three study time points (baseline, 30 days, and 60 days), we found that the conversion to a negative-culture status was associated with the CRP levels and the CRP/albumin ratio results at 30 and 60 days, as well

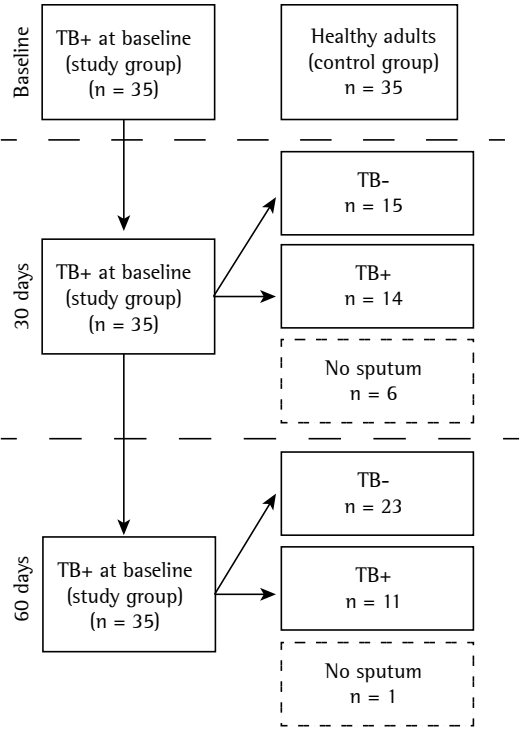


Figure 1 – Study and control groups at baseline, at 30 days after antituberculosis treatment initiation, and at 60 days after antituberculosis treatment initiation. TB+: positive sputum culture or positive sputum smear microscopy results at that study time point; and TB–: negative sputum culture and negative sputum smear microscopy results at that study time point.

as with albumin and selenium levels at 60 days (Table 3). No differences were observed between the TB+ and TB– groups for any of these variables at 30 days.

Table 4 presents the distribution of patients in the TB+ and TB– groups in relation to the results of the biochemical tests and serum selenium levels at the three study time points in order to determine the existence of any associations. In order to evaluate the association between the results of bacteriological tests (culture and smear microscopy) and serum selenium levels, we used the cut-off point based on the median of the results obtained in the healthy control group.

Discussion

In the present study, the clinical characteristics of the patients are similar to those described in other studies carried out in referral hospitals for the treatment of tuberculosis in developing nations, with high rates of alcoholism and tobacco use.⁽¹⁵⁾

Table 2 – General characteristics of the patients with pulmonary tuberculosis (N = 35).^a

Characteristic	Result
Age, years ^b	38.43 ± 11.42
Alcoholism	25 (71)
Smoking status	
Smokers	20 (57)
Former smokers	7 (20)
Never smokers	8 (23)
Weight loss, kg ^{b,c}	11.03 ± 9.69
Weight loss, % ^c	
> 10	15 (63)
5-10	4 (17)
< 5%	2 (8)
No loss	3 (12)
Classification according to BMI ^d	
Severe thinness	6 (19.4)
Moderate thinness	6 (19.4)
Mild thinness	6 (19.4)
Normal weight	12 (38.7)
Overweight or obese	1 (3.2)
Classification according to TST	
Depletion	21 (60.0)
Normal	14 (40.0)
Classification according to AMA	
Depletion	32 (91.4)
Normal	3 (8.6)

BMI: body mass index; TST: triceps skinfold thickness; and AMA: arm muscle area. ^aValues expressed as n (%), except where otherwise indicated. ^bValues expressed as mean ± SD. ^cn = 24. ^dn = 31

The relationship between tuberculosis and malnutrition has been revisited, since malnutrition may predispose to the development of active tuberculosis, and tuberculosis can contribute to malnutrition.⁽¹⁶⁾ The mean weight loss in the study group prior to antituberculosis treatment initiation was 11.03 ± 9.69 kg. This can be considered even more significant when categorized by the percentage of body weight loss, because 63% of the patients presented with a weight loss ≥ 10%, which is considered a predisposing factor for tuberculosis.⁽¹⁷⁾

In the present study, the assessment of the nutritional status based on anthropometric parameters (BMI, TST, and AMA) confirmed the depleted nutritional status in the study group, as described in the literature.⁽¹⁸⁾ For any infection, there is a complex interplay between the host response and the virulence of the microorganism, which modulates the metabolic response, as well as the degree and pattern of

Table 3 – Anthropometric variables, biochemical test results, and serum selenium levels in the groups studied at the three study time points.^a

Variable	Baseline		30 days after treatment initiation			60 days after treatment initiation		
	Control	TB+ group	TB– group	TB+ group	TB+ group at baseline	TB– group	TB+ group	TB+ group at baseline
	(n = 35)	(n = 35)	(n = 15)	(n = 14)	(n = 35)	(n = 23)	(n = 11)	(n = 35)
BMI, kg/m ²	25.27 ± 3.59	18.21 ± 2.53*	19.60 ± 2.18*	19.40 ± 2.46*	19.49 ± 2.86*	20.64 ± 3.25*	20.41 ± 3.10*	20.53 ± 3.11*
TST, mm	12.71 ± 4.99	5.11 ± 2.51*	6.28 ± 2.48*	5.87 ± 1.82*	6.13 ± 2.57*	7.42 ± 4.32*	7.15 ± 2.83*	7.35 ± 3.80*
AMA, cm ²	55.15 ± 12.11	26.10 ± 7.92*	28.54 ± 9.86*	29.07 ± 9.24*	28.74 ± 9.69*	32.29 ± 12.37*	30.52 ± 12.09*	31.77 ± 11.94*
Alb, g/dL	4.86 ± 0.19	3.64 ± 0.62*	3.99 ± 0.38*	4.02 ± 0.60*	4.02 ± 0.47*	4.27 ± 0.50*†	3.95 ± 0.37*	4.16 ± 0.48*†
CRP, mg/dL	0.16 ± 0.16	6.35 ± 4.12*	2.31 ± 1.88*†	4.33 ± 3.36*	3.66 ± 3.55*	1.95 ± 1.70*†	4.43 ± 3.69**	2.68 ± 2.71*†
CRP/alb ratio	0.03 ± 0.03	1.93 ± 1.58*	0.60 ± 0.52*†	1.22 ± 1.20*	0.99 ± 1.11*†	0.48 ± 0.44*†	1.20 ± 1.06**	0.70 ± 0.76
Se, µg/L	100.12 ± 12.11	80.13 ± 46.92*	93.55 ± 56.40*	77.31 ± 40.64*	88.26 ± 54.56*	104.53 ± 55.35	70.89 ± 38.66**	97.60 ± 54.59*†

TB+: positive sputum culture or positive sputum smear microscopy results at that study time point; TB–: negative sputum culture and negative smear sputum microscopy results at that study time point; BMI: body mass index; TST: triceps skinfold thickness; AMA: arm muscle area; Alb: albumin; CRP: C-reactive protein; Se: selenium. ^aValues expressed as mean ± SD. *p < 0.05 vs. control. †p < 0.05 vs. TB+ group at baseline. ‡p < 0.05 TB+ group vs. TB– group. ††p < 0.05 TB+ group vs. TB+ group at baseline. Tukey test (equal variances), Games-Howell test (different variances).

Table 4 – Distribution of the patients in the TB+ and TB– groups in relation to the results of the biochemical tests and serum selenium levels at the three study time points.^a

Variable	Baseline	30 days after treatment initiation			60 days after treatment initiation		
	TB+ group	TB– group	TB+ group	p*	TB– group	TB+ group	p*
	(n = 35)	(n = 15)	(n = 14)		(n = 23)	(n = 11)	
Albumin, g/dL				0.792			0.338
< 3.4	11 (100)	1 (33.3)	2 (66.7)		2 (100)	0 (0.0)	
3.4–4.8 ^b	24 (100)	13 (54.2)	11 (45.8)		19 (63.3)	11 (36.7)	
>4.8	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)		2 (100)	0 (0.0)	
CRP, mg/dL				0.617			0.683
< 0.3 ^b	1 (100)	2 (100)	0 (0.0)		2 (100)	0 (0.0)	
≥ 0.3	34 (100)	13 (50.0)	13 (50.0)		21 (65.6)	11 (34.4)	
CRP/albumin ratio ^c				0.206			0.041
< 0.4	2 (100)	3 (30.0)	7 (70.0)		12 (75.0)	4 (25.0)	
0.4–1.1	11 (100)	5 (50.0)	5 (50.0)		9 (81.8)	2 (18.2)	
1.2–2.0	8 (100)	2 (50.0)	2 (50.0)		2 (50.0)	2 (50.0)	
> 2.0	13 (100)	3 (100)	0 (0.0)		0 (0.0)	3 (100)	
Selenium							
< cut-off point ^d	24 (100)	9 (47.4)	10 (52.6)	0.518	12 (54.5)	10 (45.5)	0.027
≥ cut-off point ^d	11 (100)	6 (60.0)	4 (40.0)		11 (91.7)	1 (8.3)	

TB–: negative sputum culture and negative sputum smear microscopy results at that study time point; TB+: positive sputum culture or positive sputum smear microscopy results at that study time point; and CRP: C-reactive protein. ^aValues expressed as n (%). ^bNormal values. ^cUsed in order to determine the level of complication risks.⁽¹³⁾ ^dBased on the median of the results obtained in the healthy control group. *Chi-square test.

tissue loss. In tuberculosis patients, reduced appetite, malabsorption of macronutrients and micronutrients, and altered metabolism lead to cachexia.⁽¹⁶⁾ However, no association between the nutritional parameters studied and culture conversion at 60 days of antituberculosis treatment was observed. Nevertheless, we found that low BMI, TST, and AMA persisted in the tuberculosis

patients (even in those whose results converted to negative) after 60 days of treatment.

The use of BMI as an indicator of nutrition in the relationship between nutritional status and tuberculosis has been reported.⁽¹⁹⁾ The evaluation of TST and AMA in patients with tuberculosis, however, is less often described in the literature. Nevertheless, one group of authors⁽²⁰⁾ described differences in lean body mass and fat mass gain in tuberculosis patients after 6 months of treatment. This fact points to the importance of not only evaluating the overall weight gain, but also differentiating it between lean and fat body mass.

Regarding the biochemical tests studied, we found that albumin levels improved during antituberculosis treatment. Patients with newly diagnosed tuberculosis have been described to present with lower albumin levels when compared with healthy control groups,⁽¹⁸⁾ which corroborates the results in the present study. In a study in Tanzania, the albumin levels of patients with tuberculosis also increased significantly after 60 days of antituberculosis treatment, equaling to the levels found in the control group, which is at odds with our findings.⁽²¹⁾ In another study conducted in Brazil, tuberculosis patients were followed for 6 months, and no improvement in albumin levels throughout the study was observed.⁽²²⁾

Higher levels of albumin have been considered as a predictor of a better outcome in patients with pulmonary tuberculosis. Albumin has also been identified as an indicator of protein status when tuberculosis is diagnosed.⁽²³⁾ However, cytokines present during the acute phase response (APR) to the infection can suppress the synthesis of albumin, thereby reducing its circulating levels. Therefore, it is difficult to interpret low albumin levels in patients with active tuberculosis without other parameters to assess APR and malnutrition, since low albumin levels may reflect both APR to infection and protein deficiency. Thus, the discrepancy across studies might be due to variations in nutritional status, the intensity of APR in the studied populations, or the small number of patients included.

Because CRP synthesis is increased in the host systemic response to infection, statistically significant differences were observed between the TB+ and TB- groups at baseline, at 30 days of treatment, and at 60 days of treatment,

confirming the association between bacteriological conversion and decreased in CRP levels.

One group of authors evaluated CRP levels in patients with pulmonary tuberculosis during 6 months of treatment; at 3 and 6 months after treatment initiation, there was a significant reduction in CRP levels.⁽²²⁾ CRP has been identified as an important indicator in the diagnosis of individuals with suspected tuberculosis and positive smear microscopy.⁽²⁴⁾ In our study, a statistically significant association between lower CRP/albumin ratio values and negative cultures for mycobacteria was also found. The CRP/albumin ratio has been described to be increased in patients with other APR-related diseases.⁽¹⁴⁾

The tuberculosis infection is a condition known to induce oxidative stress in the infected organism, such as the production of reactive oxygen species (ROS) derived from free radicals. These ROS are associated with dysfunction in pulmonary tuberculosis. A way of suppressing these ROS is by means of antioxidant enzymes, which scavenge free radicals and protect cells from oxidative damage. Various of these enzymes, such as glutathione peroxidase, have selenium as an essential element.⁽²⁵⁾ Thus, a reduction in micronutrient intake (such as vitamins, zinc, and selenium) leads to impaired immune responses.

Studies show that patients with active tuberculosis have lower concentrations of various micronutrients, including selenium, in blood.⁽²⁶⁾ In the present study, the healthy subjects showed higher selenium levels when compared with the study group at baseline. Among the pulmonary tuberculosis patients, we found an association between positive culture results and low selenium levels even after 60 days of treatment. Micronutrient deficiency is a frequent cause of secondary immunodeficiency and morbidity due to related infections, including tuberculosis. This trace element has an important role in the maintenance of immune processes and, therefore, may have a fundamental role in the defense against the mycobacteria. Low selenium levels have been considered a significant risk factor for the development of mycobacterial disease in HIV-positive patients.⁽²⁷⁾ In one study with 22 pulmonary tuberculosis patients who were newly diagnosed with positive sputum,⁽²⁸⁾ the authors found a significant difference between selenium levels between the control and study groups at baseline, as we found in the present

study. However, in that study, no bacteriological tests were performed 60 days later. In the present study, it is noteworthy that the selenium levels remained low in the TB+ group individuals. One group of authors in India evaluated the circulating concentrations of antioxidant enzymes that have selenium as an essential component and are markers of oxidative stress in patients with pulmonary tuberculosis.⁽²⁹⁾ The results showed lower antioxidant potential as determined by low levels of superoxide dismutase, catalase, and glutathione, as well as increased lipid peroxidation (malonaldehyde), in the patients with tuberculosis. However, the antioxidant potential and selenoenzymes levels increased with the treatment, as observed in the present study.

In another study, conducted in Malawi⁽³⁰⁾ and involving 500 newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients (including 370 coinfecting with HIV), it was observed that micronutrient deficiencies were common in all patients, and 88% of the sample was deficient in selenium. These decreased selenium concentrations were also associated with the severity of anemia, which is common in active tuberculosis patients. It is thus suggested that selenium deficiency might contribute to anemia via increased oxidative stress in tuberculosis patients. According to one group of authors,⁽⁵⁾ a two-month intervention with vitamin E and selenium supplementation reduced oxidative stress and increased the total antioxidant capacity in patients with treated pulmonary tuberculosis. However, in that study,⁽⁵⁾ the association between selenium supplementation and negative smear microscopy results or cultures at the end of 2 months of treatment was not reported.

In summary, in our study, we found poor nutritional status (based on BMI, TST, and AMA) in patients with pulmonary tuberculosis, but these parameters were not associated with sputum culture conversion at 60 days of antituberculosis treatment. The relationship between CRP and albumin levels might be a useful tool for assessing the bacteriological conversion in patients with tuberculosis. In addition, low serum selenium levels after 60 days of treatment were associated with positive sputum culture and positive sputum smear microscopy. Our results corroborate the findings in other studies that showed improvement of the immune status of tuberculosis patients who received selenium supplementation.^(27,30) Thus,

despite the limitations of the present study (small sample of tuberculosis patients and inclusion of male patients only), our results suggest that selenium levels and CRP/albumin ratio can be used as biomarkers of therapeutic response in pulmonary tuberculosis. Further studies are necessary in order to confirm or refute our results. In addition, studies on the interaction between *M. tuberculosis* and serum selenium levels are needed in order to help us understand whether (and how) tuberculosis modulates selenium levels.

References

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2013 May 8]. Global tuberculosis control: WHO report 2011. [Adobe Acrobat document, 258p.]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf
2. Wallis RS, Kim P, Cole S, Hanna D, Andrade BB, Maeurer M, et al. Tuberculosis biomarkers discovery: developments, needs, and challenges. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(4):362-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70034-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70034-3)
3. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Ravigione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med*. 2009;68(12):2240-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.03.041>
4. van Lettow M, Harries AD, Kumwenda JJ, Zijlstra EE, Clark TD, Taha TE, et al. Micronutrient malnutrition and wasting in adults with pulmonary tuberculosis with and without HIV co-infection in Malawi. *BMC Infect Dis*. 2004;4(1):61. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-4-61>
5. Seyedrezaazadeh E, Ostadrahimi A, Mahboob S, Assadi Y, Ghaemmagami J, Pourmogaddam M. Effect of vitamin E and selenium supplementation on oxidative stress status in pulmonary tuberculosis patients. *Respirology*. 2008;13(2):294-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01200.x>
6. Villamor E, Mugusi F, Urassa W, Bosch RJ, Saathoff E, Matsumoto K, et al. A trial of the effect of micronutrient supplementation on treatment outcome, T cell counts, morbidity, and mortality in adults with pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis*. 2008;197(11):1499-505. <http://dx.doi.org/10.1086/587846>
7. Wilson D, Nachege J, Morroni C, Chaisson R, Maartens G. Diagnosing smear-negative tuberculosis using case definitions and treatment response in HIV-infected adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(1):31-8.
8. Ewing JA. Detecting alcoholism: the CAGE questionnaire. *JAMA*. 1984;252(14):1905-7. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1984.03350140051025>
9. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization; 1995.
10. Gibson RS. Principles of nutritional assessment. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2005. p. 245-93.
11. Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr*. 1982;36(4):680-90. PMID: 7124671

12. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981;34(11):2540-5. PMID: 6975564
13. Corrêa CR, Angeleli AY, Camargo NR, Barbosa L, Burini RC. Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice prognóstico inflamatório nutricional (IPIN). *J Bras Patol Med Lab*. 2002;38(3):183-90. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442002000300004>
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
15. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lönnroth K, et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health*. 2009;9:450 <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-9-450>
16. Macallan DC, McNurlan MA, Kurpad AV, de Souza G, Shetty PS, Calder AG, et al. Whole body protein metabolism in human pulmonary tuberculosis and undernutrition: evidence for anabolic block in tuberculosis. *Clin Sci (Lond)*. 1998;94(3):321-31. PMID: 9616267
17. American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1169-227. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2508001>
18. Wiid I, Seaman T, Hoal EG, Benade AJ, Van Helden PD. Total antioxidant levels are low during active TB and rise with anti-tuberculosis therapy. *IUBMB Life*. 2004;56(2):101-6. <http://dx.doi.org/10.1080/15216540410001671259>
19. Lönnroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):149-55. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyp308>
20. Schwenk A, Hodgson L, Wright A, Ward LC, Rayner CF, Grubnic S, et al. Nutrient partitioning during treatment of tuberculosis: gain in body fat mass but not in protein mass. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(6):1006-12.
21. Mugusi FM, Rusizoka O, Habib N, Fawzi W. Vitamin A status of patients presenting with pulmonary tuberculosis and asymptomatic HIV-infected individuals, Dar es Salaam, Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(8):804-7.
22. Peresi E, Silva SM, Calvi SA, Marcondes-Machado J. Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2008;34(11):942-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001100009>
23. Mehta JB, Fields CL, Byrd RP Jr, Roy TM. Nutritional status and mortality in respiratory failure caused by tuberculosis. *Tenn Med*. 1996;89(10):369-71.
24. Wilson D, Badri M, Maartens G. Performance of serum C-reactive protein as a screening test for smear-negative tuberculosis in an ambulatory high HIV prevalence population. *PLoS One*. 2011;6(1):e15248. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0015248>
25. Kassu A, Yabutani T, Mahmud ZH, Mohammad A, Nguyen N, Huong BT, et al. Alterations in serum levels of trace elements in tuberculosis and HIV infections. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(5):580-6. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602352>
26. Papathakis PC, Piwoz E. Nutrition and tuberculosis: a review of the literature and consideration for TB control programs. Washington (DC): U.S. Agency for International Development; 2008. p. 46.
27. Shor-Posner G, Miguez MJ, Pineda LM, Rodriguez A, Ruiz P, Castillo G, et al. Impact of selenium status on the pathogenesis of mycobacterial disease in HIV-1-infected drug users during the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29(2):169-73. <http://dx.doi.org/10.1097/00042560-200202010-00010>
28. Ciftci TU, Ciftci B, Yis O, Guney Y, Bilgihan A, Ogretensoy M. Changes in serum selenium, copper, zinc levels and cu/zr ratio in patients with pulmonary tuberculosis during therapy. *Biol Trace Elem Res*. 2003;95(1):65-71. <http://dx.doi.org/10.1385/BTER:95:1:65>
29. Reddy YN, Murthy SV, Krishna DR, Prabhakar MC. Role of free radicals and antioxidants in tuberculosis patients. *Indian J Tuberc*. 2004;51:213-8.
30. van Lettow M, West CE, van der Meer JW, Wieringa FT, Semba RD. Low plasma selenium concentrations, high plasma human immunodeficiency virus load and high interleukin-6 concentrations are risk factors associated with anemia in adults presenting with pulmonary tuberculosis in Zomba district, Malawi. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(4):526-32. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602116>

About the authors

Milena Lima de Moraes

Postdoctoral Student. McGill University, Montreal, QC, Canada.

Daniela Maria de Paula Ramalho

Doctoral Student. Graduate Program in Clinical Medicine, Federal University of Rio de Janeiro School of Medicine, Rio de Janeiro, Brazil.

Karina Neves Delogo

Master's Student in Science. Graduate Program in Clinical Medicine, Federal University of Rio de Janeiro School of Medicine, Rio de Janeiro, Brazil.

Priscila Fernandes Campino Miranda

Doctoral Student in Science. Graduate Program in Clinical Medicine, Federal University of Rio de Janeiro School of Medicine, Rio de Janeiro, Brazil.

Eliene Denites Duarte Mesquita

Physician. Tuberculosis Research Center, Academic Program in Tuberculosis, Federal University of Rio de Janeiro School of Medicine, Rio de Janeiro, Brazil.

Hedi Marinho de Melo Guedes de Oliveira

Physician. Tuberculosis Research Center, Academic Program in Tuberculosis, Federal University of Rio de Janeiro School of Medicine, Rio de Janeiro, Brazil.

Antônio Ruffino-Netto

Full Professor. University of São Paulo at Ribeirão Preto School of Medicine, Ribeirão Preto, Brazil.

Paulo César de Almeida

Adjunct Professor. Graduate Course in Nutrition, Ceará State University, Fortaleza, Brazil.

Rachel Ann Hauser-Davis

Biologist. Pontifical Catholic University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

Reinaldo Calixto Campos

Associate Professor. Department of Chemistry, Pontifical Catholic University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

Afrânio Lineu Kritski

Full Professor. Academic Program in Tuberculosis, Federal University of Rio de Janeiro School of Medicine, Rio de Janeiro, Brazil.

Martha Maria de Oliveira

Researcher. Tuberculosis Research Center, Academic Program in Tuberculosis, Federal University of Rio de Janeiro School of Medicine, Rio de Janeiro, Brazil.

Tuberculose em pacientes hospitalizados: características clínicas dos pacientes que iniciaram tratamento nas primeiras 24 h de permanência hospitalar*

Tuberculosis in hospitalized patients: clinical characteristics of patients receiving treatment within the first 24 h after admission

Denise Rossato Silva, Larissa Pozzebon da Silva, Paulo de Tarso Roth Dalcin

Resumo

Objetivo: Comparar as características clínicas e os desfechos de pacientes hospitalizados por tuberculose que iniciaram tratamento nas primeiras 24 h de permanência hospitalar com as daqueles que iniciaram tratamento após 24 h. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo de casos novos de tuberculose com idade ≥ 18 anos que necessitaram internação hospitalar após atendimento no setor de emergência. **Resultados:** Foram incluídos 305 pacientes hospitalizados, dos quais 67 (22,0%) iniciaram o tratamento nas primeiras 24 h (grupo ≤ 24 h), e 238 (88,0%) o iniciaram após (grupo >24 h). Ser do sexo feminino (OR = 1,99; IC95%: 1,06-3,74; $p = 0,032$) e ter pesquisa de BAAR positiva no escarro espontâneo (OR = 4,19; IC95%: 1,94-9,00; $p < 0,001$) se associaram com o tratamento nas primeiras 24 h. Na comparação dos grupos ≤ 24 h e >24 h, a taxa de internação em UTI foi de, respectivamente, 22,4% e 15,5% ($p = 0,258$), enquanto a ventilação mecânica foi utilizada em 22,4% e 13,9% ($p = 0,133$), a taxa de óbito hospitalar foi de 22,4% e 14,7% ($p = 0,189$), e a taxa de cura foi de 44,8% e 52,5% ($p = 0,326$). **Conclusões:** Embora o tratamento antituberculose tenha sido iniciado rapidamente em uma proporção considerável dos pacientes hospitalizados, as taxas de mortalidade hospitalar, internação em UTI e uso de ventilação mecânica permaneceram elevadas. Estratégias para o controle de tuberculose na atenção primária devem considerar que pacientes atendidos em hospitais chegam muito tardiamente e com doença avançada, sendo necessário implementar medidas de busca ativa na comunidade para o diagnóstico e o tratamento mais precoce.

Descritores: Tuberculose; Hospitalização; Tempo para o tratamento; Medicina de emergência; Diagnóstico tardio.

Abstract

Objective: To evaluate clinical characteristics and outcomes in patients hospitalized for tuberculosis, comparing those in whom tuberculosis treatment was started within the first 24 h after admission with those who did not. **Methods:** This was a retrospective cohort study involving new tuberculosis cases in patients aged ≥ 18 years who were hospitalized after seeking treatment in the emergency room. **Results:** We included 305 hospitalized patients, of whom 67 (22.0%) received tuberculosis treatment within the first 24 h after admission (≤ 24 h group) and 238 (88.0%) did not (>24 h group). Initiation of tuberculosis treatment within the first 24 h after admission was associated with being female (OR = 1.99; 95% CI: 1.06-3.74; $p = 0.032$) and with an AFB-positive spontaneous sputum smear (OR = 4.19; 95% CI: 1.94-9.00; $p < 0.001$). In the ≤ 24 h and >24 h groups, respectively, the ICU admission rate was 22.4% and 15.5% ($p = 0.258$); mechanical ventilation was used in 22.4% and 13.9% ($p = 0.133$); in-hospital mortality was 22.4% and 14.7% ($p = 0.189$); and a cure was achieved in 44.8% and 52.5% ($p = 0.326$). **Conclusions:** Although tuberculosis treatment was initiated promptly in a considerable proportion of the inpatients evaluated, the rates of in-hospital mortality, ICU admission, and mechanical ventilation use remained high. Strategies for the control of tuberculosis in primary care should consider that patients who seek medical attention at hospitals arrive too late and with advanced disease. It is therefore necessary to implement active surveillance measures in the community for earlier diagnosis and treatment.

Keywords: Tuberculosis; Hospitalization; Time-to-treatment; Emergency medicine; Delayed diagnosis.

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

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

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

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA). Larissa Pozzebon da Silva é bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PIBIC-CNPq).

Recebido para publicação em 8/1/2014. Aprovado, após revisão, em 26/3/2014.

Introdução

A tuberculose permanece um importante problema de saúde pública mundial. Estima-se que um terço da população mundial esteja infectado com o bacilo da tuberculose. Em 2011, foram estimados 9 milhões de casos novos da doença no mundo, com 1,4 milhões de mortes. O Brasil está em 22º lugar entre os 22 países com maior incidência notificada de tuberculose, apresentando 42 casos/100.000 habitantes em 2011.⁽¹⁾

O controle da doença na comunidade depende do diagnóstico e do tratamento precoces. Apesar de os programas de controle de tuberculose preconizarem que o diagnóstico seja feito em nível de atenção básica de saúde, grande parte dos pacientes ainda é diagnosticada em hospitais.^(2,3) Em Porto Alegre (RS), 39% dos casos têm sido diagnosticados em nível hospitalar.⁽⁴⁾

Um estudo prévio realizado em um hospital universitário em Porto Alegre⁽⁵⁾ mostrou que a mediana de tempo entre a admissão hospitalar e o diagnóstico de tuberculose foi de 6 dias, sendo que os principais fatores que se associaram com o atraso diagnóstico hospitalar foram a forma extrapulmonar da doença e a baciloscopia negativa do escarro. A porta de entrada desses pacientes foi sempre o serviço de emergência.

Nesse contexto, seria importante analisar as características dos pacientes com diagnóstico e início de tratamento nas primeiras 24 h de permanência hospitalar. Poderia ser conjecturado que esses pacientes não teriam necessidade de internação hospitalar e que estratégias de triagem e manejo na atenção primária poderiam ser desenvolvidas, a partir dessa análise, evitando o atendimento de emergência e reduzindo o fardo da internação hospitalar por tuberculose.

Assim, o objetivo do presente estudo foi analisar as características clínicas e os principais desfechos de pacientes hospitalizados por tuberculose que iniciaram o tratamento para a doença nas primeiras 24 h de permanência hospitalar.

Métodos

Estudo de coorte, retrospectivo, analisando pacientes com diagnóstico de tuberculose, realizado após atendimento no Serviço de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em Porto Alegre (RS), que necessitaram internação hospitalar.

O estudo foi aprovado pelo comitê institucional de ética em pesquisa. Os autores assinaram um termo de compromisso para a utilização dos dados, responsabilizando-se por manter sigilo das informações dos pacientes estudados.

A população do estudo foi constituída por casos novos de tuberculose diagnosticados após o atendimento no Serviço de Emergência do HCPA. Foram incluídos no estudo pacientes com idade igual ou maior que 18 anos e diagnosticados como casos novos de tuberculose, de acordo com critérios de consenso.⁽⁶⁾ O diagnóstico de tuberculose pulmonar seguiu os critérios estabelecidos pelas Diretrizes Brasileiras para tuberculose⁽⁶⁾: a) detecção de BAAR pela coloração de Ziehl-Neelsen (duas amostras positivas); b) detecção de BAAR pela coloração de Ziehl-Neelsen (uma amostra positiva e uma cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis*); c) detecção de BAAR pela coloração de Ziehl-Neelsen e achados radiológicos compatíveis para tuberculose pulmonar; d) somente uma cultura positiva para *M. tuberculosis*; ou e) presença de achados epidemiológicos, clínicos e radiológicos compatíveis com tuberculose pulmonar, associados com uma resposta favorável ao tratamento com tuberculostáticos. O diagnóstico de tuberculose extrapulmonar foi baseado em exames clínicos e complementares de acordo com a localização da doença. Os critérios de exclusão foram os seguintes: casos notificados nos quais posteriormente houve mudança de diagnóstico e pacientes que iniciaram o tratamento antes da hospitalização.

Os pacientes foram identificados retrospectivamente através das fichas individuais de notificação de tuberculose do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), e os prontuários foram revisados. Em nosso hospital, a prescrição eletrônica dos medicamentos antituberculose gera automaticamente a ficha de notificação do SINAN; sendo assim, todos os pacientes que começam o tratamento puderam ser identificados.

A revisão dos prontuários foi realizada pelos investigadores, que preenchiam um questionário padronizado, incluindo os seguintes itens: dados demográficos (idade, sexo, cor e escolaridade), presença de comorbidades, tabagismo, uso de bebidas alcoólicas, uso de drogas injetáveis, uso de medicamentos imunossupressores, tuberculose prévia, forma clínica da tuberculose, sintomas na admissão, métodos de diagnóstico, esquema de

tratamento utilizado, infecção pelo HIV, intervalo entre a admissão e o início do tratamento, tempo de hospitalização, admissão em UTI, necessidade e duração de ventilação mecânica, desfecho da hospitalização (alta ou óbito) e desfecho após a alta hospitalar (cura, abandono ou óbito). Os dados após a alta foram obtidos através da revisão dos prontuários, do banco de dados do SINAN e/ou através de contato telefônico com as unidades de saúde ambulatoriais responsáveis pelo tratamento do paciente após a alta.

Os dados foram digitados em uma planilha no programa Microsoft Excel® 2010, sendo processados e analisados com auxílio do programa Statistical Package for the Social Sciences, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Foi realizada uma análise descritiva para as variáveis estudadas. Os dados quantitativos foram apresentados como média $\pm$ dp ou como mediana (intervalo interquartilico). Os dados qualitativos foram expressos em número de casos e proporção.

Para a análise estatística, os pacientes foram classificados em dois grupos: grupo ≤ 24 h (pacientes que iniciaram tratamento para tuberculose nas primeiras 24 h de permanência hospitalar) e grupo > 24 h (pacientes que começaram o tratamento após as primeiras 24 h de permanência hospitalar).

A comparação das variáveis entre os grupos foi realizada utilizando o teste t para amostras independentes ou o teste U de Mann-Whitney para dados contínuos, assim como o teste do qui-quadrado para as variáveis qualitativas (quando necessário, utilizou-se a correção de Yates ou o teste exato de Fisher).

As variáveis não colineares que atingiram significância ($p < 0,01$) na análise univariada foram incluídas em um modelo de regressão logística binária, para cada desfecho, pelo método *forward conditional*, controlada por sexo e idade.

Todos os testes estatísticos utilizados foram bicaudais, sendo estabelecido um nível de significância de 5%.

Resultados

Durante o período entre janeiro de 2008 e janeiro de 2011, foram incluídos no estudo 305 pacientes com diagnóstico de tuberculose.

A Tabela 1 apresenta as características dos pacientes estudados e a comparação entre os grupos de pacientes quanto ao tempo de início de tratamento. A média de idade foi de $42,0 \pm 17,2$ anos, e a maioria (64,6%) era do sexo

masculino e da raça branca (75,4%). A forma pulmonar isolada da doença estava presente em 110 pacientes (36,1%), enquanto 143 (46,9%) apresentavam forma extrapulmonar, e 52 (17,0%) apresentavam concomitância das formas pulmonar e extrapulmonar. Eram HIV positivos 191 pacientes (62,6%). A média do tempo de internação foi de $27,7 \pm 21,8$ dias, sendo que nenhum paciente recebeu alta nas primeiras 24 h de permanência hospitalar, 6 pacientes (2%) receberam alta entre 24 e 48 h, e 9 (3%) receberam alta entre 24 e 72 h. A média do tempo hospitalar até início do tratamento foi de $8,8 \pm 10,8$ dias. O tratamento foi iniciado sempre no mesmo dia do diagnóstico. Dessa forma, os pacientes permaneceram hospitalizados, em média, mais $18,9 \pm 19,1$ dias após o diagnóstico e o início de tratamento. O tempo de permanência hospitalar não diferiu entre pacientes HIV positivos e negativos ($p = 0,921$); porém, esse foi maior nos pacientes que tinham uma ou mais comorbidades relatadas quando comparados com aqueles sem comorbidades ($29,3 \pm 23,1$ dias vs. $23,2 \pm 16,9$ dias; $p = 0,030$).

O tratamento para tuberculose nas primeiras 24 h de permanência hospitalar foi iniciado em 67 pacientes (22,0%). Na comparação entre os grupos, a proporção de pacientes do sexo masculino foi maior no grupo > 24 h do que no grupo ≤ 24 h (68,5% vs. 50,7%; $p = 0,011$). A proporção de pacientes com a forma pulmonar isolada foi maior no grupo ≤ 24 h do que no grupo > 24 h (61,2% vs. 29,0%; $p < 0,001$), enquanto a proporção da forma extrapulmonar isolada foi maior no grupo > 24 h do que no grupo ≤ 24 h (54,2% vs. 20,9%; $p < 0,001$). A presença do sintoma tosse foi mais frequente no grupo ≤ 24 h do que no grupo > 24 h (64,2% vs. 37,4%; $p < 0,001$), assim como a presença de sudorese noturna (35,8% vs. 21,0%; $p = 0,019$). A proporção de pacientes com BAAR positivo no escarro espontâneo foi significativamente maior no Grupo ≤ 24 h do que no grupo > 24 h (53,7% vs. 14,7%; $p < 0,001$). Na avaliação radiológica convencional do tórax, a proporção de doença cavitária foi significativamente maior no grupo ≤ 24 h do que no grupo > 24 h (22,4% vs. 7,6%; $p = 0,001$), enquanto a proporção de exames normais foi significativamente maior no grupo > 24 h do que no grupo ≤ 24 h (16,4% vs. 4,5%; $p = 0,015$). O tempo total de hospitalização foi menor no grupo ≤ 24 h do que no grupo > 24 h ($19,6 \pm 22,6$

Tabela 1 – Características dos pacientes e comparação entre os grupos de pacientes que iniciaram tratamento para tuberculose nas primeiras 24 h de permanência hospitalar e aqueles que iniciaram após 24 h de permanência hospitalar.^a

Características	Total N = 305	Grupo ≤24h n = 67	Grupo >24h n = 238	p
Idade, anos ^b	42,0 ± 17,2	38,5 ± 16,5	42,9 ± 17,5	0,067
Idade > 60 anos	42 (13,8)	7 (10,4)	35 (14,7)	0,428
Sexo				
Masculino	197 (64,6)	34 (50,7)	163 (68,5)	0,011
Feminino	108 (35,4)	33 (49,3)	75 (31,5)	
Raça				
Branco	230 (75,4)	48 (71,6)	182 (76,5)	0,516
Não branco	75 (24,6)	19 (28,4)	56 (23,5)	
Tabagismo				
Não tabagista	162 (53,1)	33 (49,3)	129 (54,2)	0,285
Ex-tabagista	52 (17,0)	9 (13,4)	43 (18,1)	
Tabagista	91 (29,8)	25 (37,3)	66 (27,7)	
Alcoolismo	89 (29,2)	20 (29,9)	69 (29,0)	1,000
Uso de drogas ilícitas	81 (26,6)	21 (31,3)	60 (25,2)	0,397
Forma da doença				
Forma pulmonar isolada	110 (36,1)	41 (61,2)	69 (29,0)	< 0,001
Forma extrapulmonar isolada	143 (46,9)	14 (20,9)	129 (54,2)	< 0,001
Forma pulmonar e extrapulmonar	52 (17,0)	12 (17,9)	40 (16,8)	0,977
Sintomas				
Tosse	132 (43,3)	43 (64,2)	89 (37,4)	< 0,001
Emagrecimento	151 (49,5)	40 (59,7)	111 (46,6)	0,080
Sudorese noturna	74 (24,3)	24 (35,8)	50 (21,0)	0,019
Febre	190 (62,3)	39 (58,2)	151 (63,4)	0,523
Dispneia	46 (15,1)	11 (16,4)	35 (14,7)	0,879
Dor torácica	34 (11,1)	9 (13,4)	25 (10,5)	0,512
BAAR positivo no escarro espontâneo				
Sim	71 (23,3)	36 (53,7)	35 (14,7)	< 0,001
Não	93 (30,5)	14 (20,9)	79 (33,2)	
Sem escarro	141 (46,2)	17 (25,4)	124 (52,1)	
Radiografia de tórax				
Doença cavitária	33 (10,8)	15 (22,4)	18 (7,6)	0,001
Consolidação	52 (17,0)	16 (23,9)	36 (15,1)	0,134
Derrame pleural	58 (19,0)	7 (10,4)	51 (21,4)	0,065
Normal	42 (13,8)	3 (4,5)	39 (16,4)	0,015
Padrão miliar	37 (12,1)	10 (14,9)	27 (11,3)	0,405
Comorbidades				
Diabete mellitus	19 (6,2)	2 (3,0)	17 (7,1)	0,266
Insuficiência renal crônica	8 (2,6)	0 (0,0)	8 (3,4)	0,207
Transplante	7 (2,3)	0 (0,0)	7 (2,9)	0,354
Doença hepática crônica	6 (2,0)	1 (1,5)	5 (2,1)	0,744
Neoplasia	13 (4,3)	2 (3,0)	11 (4,6)	0,740
HIV	191 (62,6)	39 (58,2)	152 (63,9)	0,482
Qualquer comorbidade	224 (73,4)	47 (70,1)	177 (74,4)	0,593
Tempo de hospitalização, dias ^b	27,7 ± 21,8	19,6 ± 22,6	29,9 ± 21,1	0,001
Internação em UTI	52 (17,0)	15 (22,4)	37 (15,5)	0,258
Ventilação mecânica	48 (15,7)	15 (22,4)	33 (13,9)	0,133
Desfechos				
Óbito no hospital	50 (16,4)	15 (22,4)	35 (14,7)	0,189
Óbito após 1 ano	97 (31,8)	23 (34,3)	74 (31,1)	0,723
Cura	155 (50,8)	30 (44,8)	125 (52,5)	0,326

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

dias vs. $29,9 \pm 21,1$; $p = 0,001$). Os desfechos internação em UTI, ventilação mecânica, óbito no hospital, óbito após 1 ano e taxa de cura não diferiram entre os dois grupos ($p > 0,05$).

A Tabela 2 mostra a análise de regressão logística binária para as características associadas ao início do tratamento para tuberculose nas primeiras 24 h de permanência hospitalar. Observa-se que as variáveis sexo feminino (OR = 1,99; IC95%: 1,06-3,74; $p = 0,032$) e pesquisa de BAAR positiva no escarro espontâneo (OR = 4,19; IC95%: 1,94-9,00, $p < 0,001$) se associaram de forma independente com o início de tratamento nas primeiras 24 h de permanência hospitalar.

Discussão

O presente estudo de coorte retrospectivo avaliou os casos novos de tuberculose atendidos no serviço de emergência de um hospital universitário e que tiveram necessidade de internação hospitalar. Foi identificado que uma proporção de 22,0% dos pacientes teve o diagnóstico de tuberculose e o início do tratamento nas primeiras 24 h de permanência hospitalar. As variáveis que se associaram com esse grupo de diagnóstico e tratamento nas primeiras 24 h foram o sexo feminino e a pesquisa de BAAR positiva no escarro espontâneo. Entretanto, a despeito do rápido diagnóstico e tratamento hospitalar nesse grupo de pacientes, os desfechos internação em UTI, ventilação mecânica, óbito no hospital, óbito após 1 ano e taxa de cura não diferiram daqueles dos pacientes com diagnóstico e tratamento depois de 24 h de permanência hospitalar. Ainda, para o grupo total de pacientes, a média do tempo de internação foi longo (27,7 dias), e 97% dos

pacientes necessitaram permanecer mais de 3 dias internados. O fato de os pacientes terem permanecido hospitalizados, em média, por mais 18,9 dias após o diagnóstico e o início de tratamento reforça a gravidade da situação clínica em decorrência da tuberculose ou das comorbidades.

No presente estudo, a pesquisa de BAAR positiva no escarro foi significativamente associada com o diagnóstico nas primeiras 24 h de internação. Diversos estudos já demonstraram que a baciloscopia de escarro negativa é associada com o atraso no diagnóstico.⁽⁷⁻¹²⁾ Um estudo transversal de pacientes adultos com diagnóstico recente de tuberculose demonstrou que pacientes com baciloscopia negativa tinham uma maior probabilidade de serem hospitalizados e de ter atraso no início do tratamento.⁽¹²⁾ Em um hospital de referência em Ruanda, a baciloscopia de escarro negativa foi considerada um fator de risco para um atraso maior relacionado ao sistema de saúde.⁽⁹⁾ Estudos prévios evidenciaram que, além do atraso no diagnóstico, indicadores de manifestações atípicas, como a baciloscopia negativa, estariam associados com o aumento de mortalidade.^(13,14)

O sexo feminino se associou com o diagnóstico nas primeiras 24 h de internação hospitalar. Em um estudo transversal realizado na Etiópia,⁽¹⁵⁾ foi demonstrado que as mulheres demoravam mais tempo que os homens para buscar atendimento, mas tinham um menor atraso no diagnóstico depois de entrarem no sistema de saúde, o que corrobora nosso achado. Outros estudos demonstraram que o sexo feminino é um fator de risco para o atraso na busca por atendimento

Tabela 2 – Regressão logística binária para características associadas ao início do tratamento para tuberculose nas primeiras 24 h de permanência hospitalar.

Variável	b	Wald	Significância	OR	IC95%
Idade	0,01	2,26	0,133	1,02	1,00-1,03
Sexo feminino	0,69	4,60	0,032	1,99	1,06-3,74
Forma pulmonar isolada	0,73	2,88	0,090	2,08	0,89-4,83
Forma extrapulmonar isolada	0,04	0,005	0,942	1,04	0,36-3,00
Tosse	0,34	0,94	0,333	1,40	0,71-2,76
Sudorese noturna	0,41	1,30	0,254	1,50	0,75-3,00
BAAR positivo no escarro espontâneo	1,43	13,37	< 0,001	4,19	1,94-9,00
Doença cavitária	-0,10	0,05	0,828	0,90	0,36-2,26
Derrame pleural	-0,50	1,00	0,317	0,61	0,23-1,62
Radiografia de tórax normal	-0,57	0,63	0,428	0,57	0,14-2,31
Constante	-0,57	0,26	0,611	0,57	-

médico (atraso do paciente).⁽¹⁶⁻²¹⁾ Dessa forma, é possível que, no presente estudo, a procura tardia do sistema de saúde pelas mulheres esteja associada com uma apresentação mais grave e mais avançada da doença, facilitando a suspeita diagnóstica ainda na sala de emergência.

Apesar de ser preconizado que o diagnóstico da tuberculose seja oferecido em nível primário de atenção em saúde, uma parcela significativa da população ainda é diagnosticada em hospitais públicos.^(10,22) Em Porto Alegre, no ano de 2007, 38,98% dos casos foram notificados pelos hospitais.⁽²³⁾ Considera-se muitas vezes que essa procura elevada pelo diagnóstico em hospitais seja devida à falta de recursos na rede básica de saúde ou à necessidade de exames mais especializados para o diagnóstico. De fato, estudos demonstram que o atraso no diagnóstico é intimamente relacionado com o pobre acesso ao sistema de saúde pela distância dos serviços de saúde, dificuldades na realização de exames e prescrição de outras medicações que não tuberculostáticos.^(2,11) Entretanto, em nosso estudo, 22% dos pacientes tiveram o diagnóstico e o início de tratamento nas primeiras 24 h de internação, e a baciloscopia de escarro positiva foi um fator associado com o início de tratamento nas primeiras 24 h. Ou seja, o diagnóstico foi rápido e muitas vezes através da baciloscopia de escarro, exame simples e disponível nos locais de atenção primária. Outra possível explicação para esse achado seria a falta de reconhecimento dos sintomas de tuberculose pelos profissionais da atenção primária, que acabaria retardando o processo diagnóstico. Um estudo prévio demonstrou que tosse, expectoração e hemoptise foram menos comuns em mulheres do que em homens,⁽²⁴⁾ o que poderia levar os médicos a suspeitar menos de tuberculose nessas pacientes. Além disso, como anteriormente exposto, o sexo feminino costuma estar associado com o atraso na busca de atendimento, por questões relacionadas à dupla jornada de trabalho ou ao estigma da doença, e mesmo quando já no sistema de saúde, dificuldades na coleta de escarro podem impedir um diagnóstico mais precoce na rede básica de saúde.⁽²⁵⁻²⁹⁾

A principal limitação do presente estudo é o seu delineamento retrospectivo, já que acurácia da coleta de dados é sempre menor que nos estudos prospectivos. Outra limitação é que o estudo envolveu apenas um centro. Apesar

disso, o estudo dos fatores associados com um diagnóstico mais tardio é importante, uma vez que isso tem um impacto na transmissão da tuberculose. Portanto, a identificação das fontes de atraso no diagnóstico é um ponto crucial para ser avaliado nos programas de controle hospitalar da tuberculose.

Concluindo, o presente estudo demonstrou que embora uma proporção de 22,0% de casos novos de tuberculose atendidos em um serviço de emergência e com necessidade de internação hospitalar tiveram o diagnóstico de tuberculose e iniciaram tratamento nas primeiras 24 h de permanência hospitalar, a mortalidade e as taxas de internação em UTI e de ventilação mecânica permaneceram elevadas. O sexo feminino e a pesquisa de BAAR positiva no escarro espontâneo se associaram com o diagnóstico e o tratamento nas primeiras 24 h. Estratégias para o controle de tuberculose na atenção primária devem considerar que os pacientes atendidos no hospital chegam muito tardiamente e com doença avançada, sendo necessário antecipar medidas de busca ativa na comunidade para um diagnóstico mais precoce.

Referências

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2010. Geneva: World Health Organization; 2012.
2. 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. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-5-25>
3. 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. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-9-91>
4. Prefeitura Municipal de Porto Alegre [homepage on the Internet]. Porto Alegre: a Prefeitura [cited 2014 Jan 8]. Boletim epidemiológico no. 45 de maio de 2011. [Adobe Acrobat document, 8p.]. Available from: [http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/cgvs/usu_doc/10018-boletim_epidemiologico_setembro_2011_45\[1\].pdf](http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/cgvs/usu_doc/10018-boletim_epidemiologico_setembro_2011_45[1].pdf)
5. Rossato Silva D, Müller AM, Dalcin Pde T. Factors associated with delayed diagnosis of tuberculosis in hospitalized patients in a high TB and HIV burden setting: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:57. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-12-57>
6. 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.
7. Farah MG, Rygh JH, Steen TW, Selmer R, Heldal E, Bjune G. Patient and health care system delays in the start of tuberculosis treatment in Norway. *BMC Infect Dis*. 2006;6:33. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-6-33>
8. Lin CY, Lin WR, Chen TC, Lu PL, Huang PM, Tsai ZR, et al. Why is in-hospital diagnosis of pulmonary

- tuberculosis delayed in southern Taiwan? J Formos Med Assoc. 2010;4(4):269-77. [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-6646\(10\)60052-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-6646(10)60052-6)
9. Lorent N, Mugwaneza P, Mugabekazi J, Gasana M, Van Bastelaere S, Clerinx J, et al. Risk factors for delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis at a referral hospital in Rwanda. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(4):392-6.
10. Sherman LF, Fujiwara PI, Cook SV, Bazerman LB, Frieden TR. Patient and health care system delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 1999;3(12):1088-95.
11. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. BMC Public Health. 2008;8:15. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-8-15>
12. Whitehorn J, Ayles H, Godfrey-Faussett P. Extra-pulmonary and smear-negative forms of tuberculosis are associated with treatment delay and hospitalisation. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(6):741-4.
13. Naalsund A, Heldal E, Johansen B, Kongerud J, Boe J. Deaths from pulmonary tuberculosis in a low-incidence country. J Intern Med. 1994;236(2):137-42. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.1994.tb01275.x>
14. Penner C, Roberts D, Kunimoto D, Manfreda J, Long R. Tuberculosis as a primary cause of respiratory failure requiring mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(3 Pt 1):867-72. http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/151.3_Pt_1.867
15. Wondimu T, Michael KW, Kassahun W, Getachew S. Delay in initiating tuberculosis treatment and factors associated among pulmonary tuberculosis patients in East Wollega, Western Ethiopia. Ethiop J Health Develop 2007;21(2):148-56. <http://dx.doi.org/10.4314/ejhd.v21i2.10043>
16. Lawn SD, Afful B, Acheampong JW. Pulmonary tuberculosis: diagnostic delay in Ghanaian adults. Int J Tuberc Lung Dis. 1998;2(8):635-40.
17. Lienhardt C, Rowley J, Manneh K, Lahai G, Needham D, Milligan P, et al. Factors affecting time delay to treatment in a tuberculosis control programme in a sub-Saharan African country: the experience of The Gambia. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(3):233-9.
18. Ngamvithayapong J, Yanai H, Winkvist A, Diwan V. Health seeking behaviour and diagnosis for pulmonary tuberculosis in an HIV-epidemic mountainous area of Thailand. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(11):1013-20.
19. Pronyk RM, Makhubele MB, Hargreaves JR, Tollman SM, Hausler HP. Assessing health seeking behaviour among tuberculosis patients in rural South Africa. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(7):619-27.
20. Rajeswari R, Chandrasekaran V, Suhadev M, Sivasubramaniam S, Sudha G, Renu G. Factors associated with patient and health system delays in the diagnosis of tuberculosis in South India. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(9):789-95.
21. Xu X, Liu JH, Cao SY, Zhao Y, Dong XX, Liang Y, et al. Delays in care seeking, diagnosis and treatment among pulmonary tuberculosis patients in Shenzhen, China. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(5):615-20. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.12.0231>
22. Zerbini E, Chirico MC, Salvadores B, Amigot B, Estrada S, Algory G. Delay in tuberculosis diagnosis and treatment in four provinces of Argentina. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(1):63-8.
23. Prefeitura Municipal de Porto Alegre [homepage on the Internet]. Porto Alegre: a Prefeitura [cited 2014 Jan 8]. Boletim epidemiológico no. 36 de fevereiro de 2008. [Adobe Acrobat document, 8p.]. Available from: http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/sms/usu_doc/boletim_36_fevereiro_2008.pdf
24. Long NH, Diwan VK, Winkvist A. Difference in symptoms suggesting pulmonary tuberculosis among men and women. J Clin Epidemiol. 2002;55(2):115-20. [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356\(01\)00455-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00455-3)
25. Allebeck P. Delay in tuberculosis care: one link in a long chain of social inequities. Eur J Public Health. 2007;17(5):409. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckm046>
26. Boeree MJ, Harries AD, Godschalk P, Demast Q, Upindi B, Mwale A, et al. Gender differences in relation to sputum submission and smear-positive pulmonary tuberculosis in Malawi. Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4(9):882-4.
27. Gosoni GD, Ganapathy S, Kemp J, Auer C, Somma D, Karim F, et al. Gender and socio-cultural determinants of delay to diagnosis of TB in Bangladesh, India and Malawi. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(7):848-55.
28. Hudelson P. Gender differentials in tuberculosis: the role of socio-economic and cultural factors. Tuberc Lung Dis. 1996;77(5):391-400. [http://dx.doi.org/10.1016/S0962-8479\(96\)90110-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0962-8479(96)90110-0)
29. Karim F, Islam MA, Chowdhury AM, Johansson E, Diwan VK. Gender differences in delays in diagnosis and treatment of tuberculosis. Health Policy Plan. 2007;22(5):329-34. <http://dx.doi.org/10.1093/heapol/czm026>

Sobre os autores

Denise Rossato Silva

Professora Adjunta. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, e Pneumologista. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Larissa Pozzebon da Silva

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

Paulo de Tarso Roth Dalcin

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

Dependência nicotínica e perfil tabágico em pacientes com câncer de cabeça e pescoço*

Nicotine dependence and smoking habits in patients with head and neck cancer

Adriana Ávila de Almeida, Celso Muller Bandeira,
Antonio José Gonçalves, Alberto José Araújo

Resumo

Objetivo: Avaliar o perfil tabágico (PT) e a dependência nicotínica (DN) em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Métodos:** Estudo realizado com 71 pacientes portadores de carcinoma epidermoide de cavidade oral, faringe e laringe, tabagistas ou ex-tabagistas, atendidos em um hospital universitário da cidade de São Paulo entre janeiro e maio de 2010. Utilizou-se o Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina para avaliar PT e DN na amostra. Informações sobre o tratamento oncológico foram coletadas dos prontuários. Foram utilizados os testes do qui-quadrado, exato de Fisher ou t de Student, assim como o teste de correlação de Spearman conforme as variáveis estudadas. **Resultados:** Dos 71 pacientes, 47 (66,2%) apresentavam DN elevada ou muito elevada, 40 (56,3%) fumavam mais de 20 cigarros/dia, e 32 (45,1%) fumavam seu primeiro cigarro até 5 min após acordar. Houve associações significativas do estágio avançado da doença com a quantidade de cigarros fumados por dia ($p = 0,011$) e a carga tabágica ($p = 0,047$). Não houve diferenças significativas da DN em relação a sexo, estágio da doença, cessação tabágica ou tentativas anteriores de cessação, nem como do número de cigarros fumados ao dia em relação a cessação ou sexo. O tratamento do tabagismo não foi rotineiramente oferecido. **Conclusões:** A DN foi elevada ou muito elevada na maioria dos pacientes estudados. A prevalência de grandes fumantes por longos períodos foi alta em nossa amostra. O diagnóstico de câncer é um fator motivador para a cessação tabágica; entretanto, o tratamento intensivo do tabagismo ainda não é rotineiramente oferecido a fumantes diagnosticados com câncer.

Descritores: Neoplasias de cabeça e pescoço; Transtorno por uso de tabaco; Abandono do hábito de fumar.

Abstract

Objective: To assess smoking habits and nicotine dependence (ND) in patients with head and neck cancer. **Methods:** This study involved 71 smokers or former smokers with squamous cell carcinoma in the oral cavity, pharynx, or larynx who were treated at a university hospital in the city of São Paulo between January and May of 2010. We used the Fagerström Test for Nicotine Dependence to evaluate smoking habits and ND in the sample. Data regarding cancer treatment were collected from medical records. Depending on the variables studied, we used the chi-square test, Fisher's exact test, Student's t-test, or Spearman's correlation test. **Results:** Of the 71 patients, 47 (66.2%) presented with high or very high ND, 40 (56.3%) smoked more than 20 cigarettes/day, and 32 (45.1%) smoked their first cigarette within 5 min of awakening. Advanced disease stage correlated significantly with the number of cigarettes smoked per day ($p = 0.011$) and with smoking history ($p = 0.047$). We found that ND did not correlate significantly with gender, disease stage, smoking cessation, or number of smoking cessation attempts, nor did the number of cigarettes smoked per day correlate with smoking cessation or gender. Treatment for smoking cessation was not routinely offered. **Conclusions:** In most of the patients studied, the level of ND was high or very high. The prevalence of heavy smoking for long periods was high in our sample. A diagnosis of cancer is a motivating factor for smoking cessation. However, intensive smoking cessation treatment is not routinely offered to smoking patients diagnosed with cancer.

Keywords: Head and neck neoplasms; Tobacco use disorder; Smoking cessation.

*Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
Endereço para correspondência: Adriana Ávila de Almeida. Avenida dos Astronautas, 1758, CEP 12227-010, São José dos Campos, São Paulo, SP, Brasil.
Tel. 55 12 3208-6140. E-mail: celdrica2003@yahoo.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.
Recebido para publicação em 29/8/2013. Aprovado, após revisão, em 8/5/2014.

Introdução

O tabagismo é considerado pela Organização Mundial de Saúde a principal causa de morte evitável em todo o mundo e uma doença crônica e recorrente causada pela dependência nicotínica (DN).⁽¹⁾ A maioria dos usuários desconhece os danos causados pelo uso crônico do tabaco, e quase a metade morrerá de alguma doença relacionada ao seu uso.⁽¹⁾ O tabaco é o mais importante fator de risco para o câncer e para mais de 50 doenças. Na fumaça do tabaco já foram identificadas mais de 5.300 componentes, dentre eles, ao menos 70 carcinógenos.⁽²⁾

O carcinoma epidermoide de cavidade oral, faringe e laringe estão entre os 10 tipos de câncer mais frequentes entre os homens.^(3,4) O câncer de cavidade oral é considerado um problema de saúde pública em todo o mundo. No Brasil, ocupa a quinta posição entre os homens, com estimativas para 2014 de 11.280 casos novos entre os homens e de 4.010 para as mulheres. No mundo, o câncer de laringe é o segundo entre os tumores do aparelho respiratório, com 160.000 casos novos por ano. No Brasil, ocupa a sétima posição entre os homens, com incidência maior a partir da quarta década de vida. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer de 2014, estimam-se 6.870 casos novos de câncer de laringe entre os homens e 770 entre as mulheres.⁽⁵⁾

Entre os principais fatores de risco destacam-se o tabagismo e o etilismo. Estudos mostram um risco muito maior de se desenvolver câncer de cavidade oral e laringe em indivíduos tabagistas e etilistas, em função do tempo que se fuma, do número de cigarros fumados ao dia e da frequência de ingestão de etílicos.⁽³⁻⁵⁾

Continuar fumando após o diagnóstico do câncer contribui para um maior risco de complicações durante o tratamento, diminuição das respostas a radioterapia e quimioterapia, além de possibilitar o agravamento de outras doenças relacionadas ao tabaco. A manutenção do uso do tabaco aumenta o risco de recidiva e do aparecimento de um segundo tumor primário, com diminuição da qualidade de vida e sobrevida global.⁽⁶⁻⁹⁾

A DN é um comportamento complexo, influenciado por fatores genéticos, sociais e ambientais e, por isso, é considerada uma doença crônica que necessita de repetidas intervenções.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Alguns estudos têm mostrado que, em pacientes com câncer, a DN é mais elevada.⁽¹³⁻¹⁶⁾

O Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina (TFDN) surgiu como um instrumento rápido e de fácil aplicação para a avaliação da DN, sendo amplamente utilizado no mundo e já validado em diversos idiomas e populações.^(13,17,18)

A avaliação da DN em pacientes com câncer atribuído ao tabaco possibilita identificar quais pacientes poderão apresentar dificuldades para deixar de fumar.^(8,18,19)

Considerando-se que a imensa maioria dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço são grandes fumantes e que parar de fumar traz benefícios concretos no tratamento oncológico, decidimos realizar um estudo sobre o perfil e a DN nessa população com o intuito de promover informações para intervenções e abordagens mais eficazes na cessação tabágica em pacientes oncológicos.

Métodos

Estudo observacional envolvendo pacientes portadores de carcinoma epidermoide de cavidade oral, faringe e laringe atendidos no Ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, em São Paulo (SP). O projeto foi submetido e aprovado pelo comitê de ética da instituição.

Foram recrutados consecutivamente 71 indivíduos que preenchiam os critérios de elegibilidade atendidos entre janeiro e maio de 2010. Todos os participantes foram entrevistados por um mesmo examinador e informados sobre os objetivos do estudo. Após lerem o termo de consentimento livre e esclarecido, concordaram em responder ao questionário sobre DN e perfil tabágico.

Informações sobre o estadiamento e o tratamento oncológico foram coletados dos prontuários médicos. Os pacientes laringectomizados não falantes preencheram o questionário mediante a leitura das perguntas e sinalização ou apontamento das respostas. Os pacientes foram operados na Santa Casa de São Paulo em um intervalo de tempo que variou de um mês a 15 anos. Foram excluídos pacientes portadores de tumores de rinofaringe ou de lábio por não terem o tabagismo como fator de risco principal.

Foram considerados tabagistas ou fumantes ativos os indivíduos que fumaram no mínimo 100 cigarros na vida e que, durante a entrevista, permaneciam fumando diariamente

ou ocasionalmente. A quantificação da carga tabágica foi feita com o cálculo de maços-ano.

Para fins de análise estatística, os indivíduos foram separados em dois grupos de acordo com a pontuação do TFDN: de 0 a 5 pontos (dependência muito baixa a moderada) e de 6 a 10 pontos (dependência elevada ou muito elevada).

Na análise do perfil tabágico, foram incluídas perguntas referentes ao uso atual do cigarro, idade de início do tabagismo, tipo de consumo de tabaco, sua quantidade e tempo de uso. Foram feitas perguntas relativas ao número de tentativas anteriores de cessação tabágica e auxílio medicamentoso para tanto. Foram avaliados os fatores emocionais (ansiedade, tristeza e alegria) associados ao ato de fumar, assim como fatores comportamentais (café, álcool, refeições, falar ao telefone e ambiente de trabalho). Também foram obtidas informações sobre sintomas de abstinência após a cessação, contato com fumantes e número de recaídas.

Em relação à presença de sintomas de abstinência, adotamos como critério positivo a presença de um ou mais dos sintomas incluídos nas definições de síndrome de abstinência do tabaco pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4a edição (irritabilidade, depressão, agitação, insônia, ansiedade, fome e falta de concentração).⁽²⁰⁾

Foram feitas perguntas sobre o uso regular de álcool, e o instrumento utilizado para avaliar o consumo de risco pelo uso do álcool foi o questionário *Cut down, Annoyed, Guilty, and Eye-opener* (CAGE).⁽²¹⁾ Consideramos positivo para abuso e dependência do álcool quem respondesse afirmativamente a duas ou mais questões.

Para fins estatísticos, os pacientes foram classificados em dois grupos: estágios iniciais (estádios I e II) e estágios avançados (estádios III e IV). Pelo mesmo motivo, em relação às tentativas anteriores de cessação, reunimos os indivíduos em dois grupos: os que não haviam feito tentativa alguma anteriormente (nenhuma tentativa anterior) e os que haviam feito ao menos uma tentativa (uma ou mais tentativas anteriores). Em relação à primeira pergunta do TFDN, que avalia o primeiro cigarro fumado do dia, as respostas foram divididas em “até 30 min” e “após 30 min”.

As informações foram analisadas pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 13 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os resultados

foram avaliados pelos testes do qui-quadrado, exato de Fisher e t de Student, assim como pelo teste de correlação de Spearman. Todos os testes adotaram um nível de significância de 5%.

Resultados

Foram incluídos 71 pacientes portadores de carcinoma epidermoide de cavidade oral, faringe e laringe no presente estudo. A Tabela 1 mostra as características gerais dos pacientes estudados. Em nossa amostra, 59 pacientes (83,1%) eram do sexo masculino e 52 (73,2%) eram da raça branca. A média de idade da amostra foi de $61,4 \pm 8,1$ anos. A média de idade do início do uso do tabaco foi de $15,6 \pm 3,7$ anos (variação, 6-30). A duração média do consumo do tabaco foi de $40,4 \pm 10,7$ anos. Dos 71 pacientes, 50 (70,4%) estavam em estágios avançados da doença. O cigarro industrializado foi o tipo de tabaco mais consumido (98,6%), 70 pacientes (98,6%) referiram convívio com fumantes em casa ou no trabalho, e 31 (43,7%) nunca haviam tentado parar de fumar anteriormente.

A média do TFDN foi de $5,8 \pm 2,3$ pontos para toda a amostra. Dentre os participantes, 47 (66,2%) apresentaram TFDN elevado ou muito elevado (Tabelas 1 e 2). Em relação à DN, não foram observadas diferenças significativas em comparação com as seguintes variáveis: sexo ($p = 0,970$), estágio da doença ($p = 0,620$), cessação ($p = 0,251$) ou tentativas anteriores de cessação ($p = 0,792$; Tabela 3).

Dentre os 63 pacientes (88,7%) que cessaram o tabagismo, 43 (60,5%) o fizeram após o diagnóstico ou durante o tratamento. Entre os que cessaram, 40 (63,5%) apresentavam TFDN elevado ou muito elevado.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quando comparamos a cessação tabágica com o grau de DN ($p = 0,251$), com a quantidade de cigarros fumados ao dia ($p = 0,507$) ou com o tempo para fumar o primeiro cigarro ($p = 0,673$; Tabelas 3 e 4).

Em nossa amostra, 40 pacientes (56,3%) fumavam acima de 20 cigarros/dia, e a média da carga tabágica foi de $60,5 \pm 29,8$ maços-ano. Não houve associação entre a quantidade de cigarros fumados com o sucesso da tentativa de cessação ($p = 0,507$) ou com o sexo ($p = 0,261$); contudo, essa associação foi significativa quando comparada com os estágios da doença ($p = 0,011$; Tabela 4).

Tabela 1 – Características gerais dos 71 pacientes do estudo.^a

Características	Resultados
Idade, anos ^b	61,4 ± 8,1
Sexo	
Masculino	59 (83,1)
Feminino	12 (16,9)
Raça	
Branca	52 (73,2)
Não branca	19 (26,8)
Sítio da doença	
Laringe	38 (53,5)
Faringe	22 (31,0)
Boca	11 (15,5)
Estádio da doença	
I	15 (21,1)
II	6 (8,5)
III	17 (23,9)
IV	33 (46,5)
Tratamento oncológico	
Cirurgia + radioterapia	10 (14,0)
Cirurgia + radioterapia + quimioterapia	18 (25,4)
Cirurgia	27 (38,0)
Quimioterapia	1 (1,4)
Radioterapia + quimioterapia	9 (12,7)
Radioterapia	6 (8,5)
Idade do início do uso de tabaco, anos ^b	
Geral	15,6 ± 3,7
Homens	15,5 ± 3,6
Mulheres	16,1 ± 4,5
Duração do tabagismo, anos ^b	40,4 ± 10,7
TFDN, pontos	5,8 ± 2,3
DN baixa a moderada (0-5)	24 (33,8)
DN elevada ou muito elevada (6-10)	47 (66,2)
Tratamento medicamentoso	
Adesivo de nicotina	2 (2,8)
Bupropiona	1 (1,4)
Nenhum	68 (95,8)
Quantidade de cigarros fumados	
Até 20 cigarros/dia	31 (43,7)
Acima de 20 cigarros/dia	40 (56,3)
Fatores associados ao uso do tabaco	
Trabalho	66 (93,0)
Café	60 (84,5)
Refeições	64 (90,1)
Falar ao telefone	19 (26,8)
Ansiedade	65 (91,5)
Alegria	58 (81,7)
Tristeza	54 (76,1)
Álcool	61 (85,9)
Tentativas anteriores de cessação	
Nenhuma	31 (43,7)
Uma	25 (35,3)
Duas	5 (7,0)
Três ou mais	10 (14,0)
Tipo de cigarro consumido	
Industrializado	70 (98,6)
Artesanal	1 (1,4)
Convívio com fumantes	70 (98,6)
Carga tabágica, maços-ano ^b	60,5 ± 29,8
Ingestão diária de álcool	66 (93,0)

TFDN: Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina; e DN: dependência de nicotina. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± dp.

Encontramos diferença significativa quando comparamos a carga tabágica com os estágios da doença ($p = 0,047$); porém, não houve significância em relação ao primeiro cigarro fumado no dia ($p = 0,270$) e à cessação ($p = 0,960$; Tabela 5). Quando utilizamos o teste de correlação de Spearman entre a carga tabágica e o estadiamento da doença, não encontramos uma correlação significativa ($r = 0,184$; $p = 0,125$).

Entre os 71 participantes do estudo, apenas 3 usaram medicação para tratar o tabagismo. Dois foram tratados com terapia de reposição de nicotina com sucesso e um utilizou bupropiona mas teve recaída. Dentre os 61 indivíduos que não utilizaram medicação, 43 (70,5%) relataram algum sintoma de abstinência durante a cessação e, dentre esses, 29 (46%) apresentavam dependência elevada ou muito elevada. A ansiedade foi o sintoma de abstinência mais frequente entre os que cessaram.

Em relação ao consumo de álcool, 66 indivíduos (93%) responderam afirmativamente ao menos duas das quatro questões do questionário CAGE.

Foram considerados gatilhos associados ao hábito de fumar o local de trabalho, o período das refeições e o consumo café ou álcool para a grande maioria dos entrevistados, enquanto a ansiedade foi o fator emocional mais associado ao ato de fumar (Tabela 1).

Discussão

O carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço é um dos tipos mais frequentes de câncer no mundo, e a prevalência de grandes fumantes nesse grupo é alta.^(3,13,15) Considerando-se que continuar fumando após o diagnóstico de câncer contribui para um maior risco de complicações no tratamento e de aparecimento de um segundo tumor primário,^(6-8,22) o presente estudo foi idealizado para a avaliação da DN e do perfil tabágico nessa população.

A avaliação da DN em pacientes oncológicos pode contribuir para uma abordagem mais efetiva e com resultados mais prolongados em relação à cessação tabágica.^(8,15,22,23) Apesar de não avaliar componentes motivacionais ou emocionais, o TFDN é capaz de prever os sintomas de abstinência e direcionar o tratamento medicamentoso durante a cessação.^(22,24)

Em nossa casuística, observamos 47 indivíduos (66,2%) com DN elevada ou muito elevada. Esses resultados confirmam os achados de outros

Tabela 2 – Distribuição dos 71 pacientes com câncer de cabeça e pescoço segundo o Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina⁽¹⁷⁾ segundo as respostas fornecidas.

Perguntas	Pontos	Respostas ^a
1. Quanto tempo depois de acordar você fuma seu primeiro cigarro?		
Dentro de 5 minutos	3	32 (45,1)
Entre 6 e 30 minutos	2	23 (32,4)
Entre 31 e 60 minutos	1	5 (7,0)
Após 60 minutos	0	11 (15,5)
2. Você acha difícil não fumar em lugares proibidos como igrejas, bibliotecas, etc.?		
Sim	1	33 (46,5)
Não	0	38 (53,5)
3. Qual o cigarro do dia lhe traz mais satisfação?		
O primeiro da manhã	1	36 (50,7)
Outros	0	35 (49,3)
4. Quantos cigarros você fuma por dia?		
31 ou mais	3	32 (45,1)
21 a 30	2	8 (11,2)
11 a 20	1	22 (31,0)
10 ou menos	0	9 (12,7)
5. Você fuma mais frequentemente pela manhã?		
Sim	1	13 (18,3)
Não	0	58 (81,7)
6. Você fuma mesmo doente, quando precisa ficar na cama a maior parte do dia?		
Sim	1	42 (59,2)
Não	0	29 (40,8)

^aValores expressos em n (%).**Tabela 3** – Distribuição dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço segundo a dependência nicotínica e as variáveis sexo, estágio da doença, cessação tabágica e tentativas anteriores de cessação.

Variáveis	Categorias	Dependência Nicotínica		Total	p
		Muito baixa/baixa	Elevada/muito elevada		
Sexo	Feminino	4 (33,3)	8 (66,7)	12 (100,0)	0,970*
	Masculino	20 (33,9)	39 (66,1)	59 (100,0)	
Estágio da doença	Inicial	8 (38,1)	13 (61,9)	21 (100,0)	0,620**
	Avançado	16 (32,0)	34 (68,0)	50 (100,0)	
Cessação	Sim	23 (36,5)	40 (63,5)	63 (100,0)	0,251*
	Não	1 (12,5)	7 (87,5)	8 (100,0)	
Tentativas anteriores	Nenhuma	11 (35,5)	20 (64,5)	31 (100,0)	0,792**
	≥ 1	13 (32,5)	27 (67,5)	40 (100,0)	

*Teste exato de Fisher. **Teste do qui-quadrado.

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço segundo a quantidade de cigarros fumados ao dia e as variáveis sexo, estágio da doença e cessação tabágica.

Variáveis	Categorias	Quantidade de cigarros/dia		Total	p
		Até 20 cigarros	≥ 20 cigarros		
Sexo	Feminino	7 (58,3)	5 (41,7)	12 (100,0)	0,261**
	Masculino	24 (40,7)	35 (59,3)	59 (100,0)	
Estágio	Inicial	14 (66,3)	7 (33,3)	21 (100,0)	0,011**
	Avançado	17 (34,0)	33 (66,0)	50 (100,0)	
Cessação	Sim	28 (44,5)	35 (55,5)	63 (100,0)	0,507*
	Não	3 (37,5)	5 (62,5)	8 (100,0)	

*Teste exato de Fisher. **Teste do qui-quadrado.

Tabela 5 – Distribuição dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço segundo a carga tabágica e as variáveis primeiro cigarro fumado no dia, estágio da doença e cessação tabágica.

Variáveis	Categorias	Carga tabágica, anos/maço		Total	p
		≤ 40	> 40		
Primeiro cigarro	Até 30 min	13 (23,6%)	42 (76,4%)	55 (100%)	0,270**
	Após 30 min	6 (37,5%)	10 (62,5%)	16 (100%)	
Estágio	Inicial	9 (42,9%)	12 (57,1%)	21 (100%)	0,047**
	Avançado	10 (20,0%)	40 (80,0%)	50 (100%)	
Cessação	Sim	17 (27,0%)	46 (73,0%)	63 (100%)	0,960*
	Não	2 (25,0%)	6 (75,0%)	8 (100%)	

*Teste exato de Fisher. **Teste do qui-quadrado.

estudos que também encontraram elevada DN nessa mesma população.^(13,19) Em relação à DN, não houve diferenças quanto ao sexo, estágio da doença, cessação ou tentativas anteriores de cessação. Não foram encontradas associações significativas da quantidade de cigarros fumados ao dia com cessação ou sexo.

As perguntas de número 1 e 4 do TFDN são as de maior peso.^(17,24) Na nossa casuística, 55 indivíduos (77,5%) relataram fumar o primeiro cigarro em até 30 min após acordar, e 32 (45,1%) fumavam mais de 30 cigarros ao dia. Esses dados estão de acordo com um estudo⁽²⁴⁾ com 301 fumantes regulares, que mostrou que quanto menor for o tempo para fumar o primeiro cigarro e quanto maior o número de cigarros fumados ao dia, maior é o grau de DN.

Muitos pacientes permanecem fumando embora sejam informados sobre o tabagismo como um fator de risco e de aumento da morbidade durante o tratamento.^(8,9,13-16,22) Contudo, em nossa amostra, 63 pacientes (88,7%) cessaram o uso do tabaco. Dentre esses, apenas 2 utilizaram tratamento medicamentoso (adesivo de nicotina). Esse resultado comprova os dados de literatura que demonstram que o tabagismo após o diagnóstico de câncer ainda não é rotineiramente abordado como uma doença que necessita de tratamento.^(8,9,16,23)

Em relação à idade de início do tabagismo, encontramos números semelhantes aos da literatura mundial – 90% de fumantes iniciando o tabagismo antes dos 19 anos de idade. Sabe-se que quanto mais precoce for o início do uso do tabaco, maiores serão as chances de o fumante tornar-se dependente.⁽²⁵⁾ Em nossa casuística, a média de idade de início do uso do tabaco foi de $15,6 \pm 3,7$ anos, variando de 6 a 30 anos.

O tabagismo é uma doença recorrente e são comuns as múltiplas tentativas de cessação até

a parada definitiva.^(10,26) Em nossa amostra, 40 indivíduos já haviam feito ao menos uma tentativa.

A média da carga tabágica foi de $60,5 \pm 29,8$ maços-ano. Houve uma associação significativa entre a carga tabágica e o estágio da doença ($p = 0,047$; teste do qui-quadrado). No entanto, quando analisamos a correlação entre a carga tabágica e o estadiamento, não encontramos uma correlação significativa pelo teste de correlação de Spearman ($r = 0,184$; $p = 0,125$). Essa diferença pode ser justificada pelo fato de que esse teste necessita de uma correlação linear de distribuição, a qual não pode ser observada quando consideramos os subgrupos de doença em estágio inicial e em estágio avançado.

Ao analisar a carga tabágica, verificou-se que a quantidade de cigarros fumados durante toda a vida não interferiu no sucesso da tentativa de cessação ($p = 0,960$).

Em nosso estudo, 66 indivíduos (93%) foram considerados dependentes de álcool pelo questionário CAGE.⁽²¹⁾ O álcool também foi apontado como um gatilho para o uso do tabaco por 61 indivíduos (85,9%), o que é um fator preocupante especialmente quando há abuso de álcool concomitante ao tabagismo. Por representarem fatores de risco importantes, o tratamento do tabagismo deve ser associado ao do etilismo em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.^(3,4,7,13,22)

O momento do diagnóstico ou o decorrer do tratamento são uma grande oportunidade para promover mudanças de comportamento e devemos incentivar a cessação tanto do tabaco quanto do álcool; entretanto, essa abordagem deve ser adaptada para cada paciente.^(13-15,22) O modelo básico de intervenção deve aumentar progressivamente de intensidade de acordo com as necessidades do paciente, incluindo-se, também, o tratamento medicamentoso adjuvante.^(8,12,13,19,22,23)

O tratamento oncológico não raramente está acompanhado do desconforto do procedimento cirúrgico, da radioterapia e/ou da quimioterapia. Esses fatores por si só já poderiam contribuir para o surgimento ou exacerbação de quadros de ansiedade ou de alteração do humor, que poderiam ser adicionados ou confundidos com os sintomas de abstinência decorrentes da cessação simultânea do uso do tabaco e, muitas vezes, do álcool.⁽¹⁴⁾

As intervenções para a cessação do tabagismo em oncologia devem estar voltadas não somente para os riscos que advêm da permanência do consumo do tabaco, mas principalmente para o apoio à abstinência prolongada e para a diminuição dos riscos de recaída, os quais são muito comuns nessa população.^(8,9,23,27)

É essencial que o oncologista compreenda que o tabagismo, assim como o etilismo, são doenças que devem ser abordadas e tratadas de maneira adequada e que fazem parte do tratamento oncológico como um todo.^(9,16,23,27)

O presente estudo tem algumas limitações a serem consideradas. Em primeiro lugar, apesar da existência de escalas para a avaliação de sintomas de abstinência, concluímos que seria difícil aplicá-las devido ao longo intervalo de tempo de abstinência continuada nos ex-fumantes do presente estudo. Em segundo lugar, apesar de a literatura relatar resultados semelhantes sobre a aplicação do TFDN em fumantes e ex-fumantes, é possível que o longo intervalo de tempo entre a cessação e a aplicação do questionário possa ter influenciado as respostas dos pacientes, diminuindo assim a sensibilidade do teste.⁽²⁸⁻³⁰⁾

Concluímos que a DN foi elevada ou muito elevada na maioria dos pacientes no presente estudo, com uma alta prevalência de pacientes que fumaram mais de 20 cigarros/dia e por um longo período. Apesar de a maioria dos entrevistados terem conseguido a cessação, os sintomas de abstinência foram frequentes e o tratamento medicamentoso não foi rotineiramente oferecido. Houve uma associação significativa entre a carga tabágica e o estágio avançado da doença. A abordagem do paciente com câncer de cabeça pescoço que fuma é uma janela de oportunidades para oferecer o tratamento do tabagismo. O diagnóstico de câncer é um fator motivador para a cessação tabágica; entretanto, o tratamento intensivo do tabagismo ainda não é rotineiramente realizado.

Referências

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2014 Feb 26]. WHO report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco. [Adobe Acrobat document, 164p.]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240687813_eng.pdf
2. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Vol 100E--Tobacco Smoking [monograph on the Internet]. Lyon: IARC; 2012 [cited 2014 Feb 26]. [Adobe Acrobat document, 170p.]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E-6.pdf>
3. Curado MP, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol*. 2009;21(3):194-200. <http://dx.doi.org/10.1097/CCO.0b013e32832a68ca>
4. Wünsch-Filho V. The epidemiology of oral and pharynx cancer in Brazil. *Oral Oncol*. 2002;38(8):737-46. [http://dx.doi.org/10.1016/S1368-8375\(02\)00066-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1368-8375(02)00066-0)
5. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA [cited 2014 Feb 26]. Estimativa 2014 - Incidência de Câncer no Brasil 2014. [Adobe Acrobat document, 126p.]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24012014.pdf>
6. Chen AM, Chen LM, Vaughan A, Sreeraman R, Farwell DG, Luu Q, et al. Tobacco smoking during radiation therapy for head-and-neck cancer is associated with unfavorable outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(2):414-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.10.050>
7. León X, del Prado Venegas M, Orús C, López M, García J, Quer M. Influence of the persistence of tobacco and alcohol use in the appearance of second neoplasm in patients with a head and neck cancer. A case-control study. *Cancer Causes Control*. 2009;20(5):645-52. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-008-9277-8>
8. Toll BA, Brandon TH, Gritz ER, Warren GW, Herbst RS; AACR Subcommittee on Tobacco and Cancer. Assessing tobacco use by cancer patients and facilitating cessation: an American Association for Cancer Research policy statement. *Clin Cancer Res*. 2013;19(8):1941-8. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0666>
9. Pinto FR, Matos LL, Gumz Segundo W, Vanni CM, Rosa DS, Kanda JL. Tobacco and alcohol use after head and neck cancer treatment: influence of the type of oncological treatment employed. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(2):171-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302011000200014>
10. Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CM, Godoy I, Chatkin JM, Sales MP, et al. Smoking cessation guidelines--2008. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):845-80. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001000014>
11. Chatkin JM. The influence of genetics on nicotine dependence and the role of pharmacogenetics in treating the smoking habit. *J Bras Pneumol*. 2006;32(6):573-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000600016>
12. Henningfield JE, Shiffman S, Ferguson SG, Gritz ER. Tobacco dependence and withdrawal: science base, challenges and opportunities for pharmacotherapy. *Pharmacol Ther*. 2009;123(1):1-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.03.011>
13. Gritz ER, Carr CR, Rapkin DA, Chang C, Beumer J, Ward PH. A smoking cessation intervention for head and neck cancer patients: trial design, patient accrual,

- and characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1991;1(1):67-73.
14. Gritz ER, Schacherer C, Koehly L, Nielsen IR, Abemayor E. Smoking withdrawal and relapse in head and neck cancer patients. *Head Neck*. 1999;21(5):420-7. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0347\(199908\)21:5<420::AID-HED7>3.0.CO;2-U](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0347(199908)21:5<420::AID-HED7>3.0.CO;2-U)
 15. Cox LS, Africano NL, Tercyak KP, Taylor KL. Nicotine dependence treatment for patients with cancer. *Cancer*. 2003;98(3):632-44. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.11538>
 16. Duffy SA, Louzon SA, Gritz ER. Why do cancer patients smoke and what can providers do about it? *Community Oncol*. 2012;9(11):344-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmonc.2012.10.003>
 17. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86(9):1119-27. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x>
 18. Mikami I, Akechi T, Kugaya A, Okuyama T, Nakano T, Okamura H, et al. Screening for nicotine dependence among smoking-related cancer patients. *Jpn J Cancer Res*. 1999;90(10):1071-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1349-7006.1999.tb00679.x>
 19. Sharp L, Johansson H, Fagerström K, Rutqvist LE. Smoking cessation among patients with head and neck cancer: cancer as a 'teachable moment'. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008;17(2):114-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2354.2007.00815.x>
 20. Associação Americana de Psiquiatria. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais--DSM-4, 4a edição. Porto Alegre; Artmed; 1994.
 21. Masur J, Monteiro MG. Validation of the "CAGE" alcoholism screening test in a Brazilian psychiatric inpatient hospital setting. *Braz J Med Biol Res*. 1983;16(3):215-8.
 22. Gritz ER, Carr CR, Rapkin D, Abemayor E, Chang LJ, Wong WK, et al. Predictors of long-term smoking cessation in head and neck cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1993;2(3):261-70.
 23. Balogh EP, Dresler C, Fleury ME, Gritz ER, Kean TJ, Myers ML, et al. Reducing tobacco-related cancer incidence and mortality: summary of an institute of medicine workshop. *Oncologist*. 2014;19(1):21-31. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0230>
 24. Halty LS, Hüttner MD, Oliveira Netto IC, Santos VA, Martins G. Análise da utilização do Questionário de Tolerância de Fagerström (QTF) como instrumento de medida da dependência nicotínica. *J Pneumologia*. 2002;28(4):180-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862002000400002>
 25. Lando HA, Hipple BJ, Muramoto M, Klein JD, Prokhorov AV, Ossip DJ, et al. Tobacco is a global paediatric concern. *Bull World Health Organ [serial on the Internet]*. 2010 Jan [cited 2012 Jan 20];88(1):[about 3p.]. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/88/1/09-069583/en/>
 26. 2008 PHS Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care*. 2008;53(9):1217-22.
 27. Gritz ER, Toll BA, Warren GW. Tobacco use in the oncology setting: advancing clinical practice and research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(1):3-9. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0896>
 28. Meneses-Gaya IC, Zuardi AW, Loureiro SR, Crippa JA. Psychometric properties of the Fagerström Test for Nicotine Dependence. *J Bras Pneumol. J Bras Pneumol*. 2009;35(1):73-82. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000100011>
 29. Vink JM, Willemssen G, Beem AL, Boomsma DI. The Fagerström Test for Nicotine Dependence in a Dutch sample of daily smokers and ex-smokers. *Addict Behav*. 2005;30(3):575-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.05.023>
 30. Hudmon KS, Pomerleau CS, Brigham J, Javitz H, Swan GE. Validity of retrospective assessments of nicotine dependence: a preliminary report. *Addict Behav*. 2005;30(3):613-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.08.006>

Sobre os autores

Adriana Ávila de Almeida

Médica Pneumologista. Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Celso Muller Bandeira

Médico Cirurgião de Cabeça e Pescoço. Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Antonio José Gonçalves

Professor Titular Livre-Docente. Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Alberto José Araújo

Médico Pneumologista Coordenador. Núcleo de Estudos e Tratamento do Tabagismo, Instituto de Doenças do Tórax, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Performance of ICU ventilators during noninvasive ventilation with large leaks in a total face mask: a bench study^{*,**}

Desempenho de ventiladores de UTI durante ventilação não invasiva com grandes vazamentos em máscara facial total: estudo em simulador mecânico

Maria Aparecida Miyuki Nakamura, Eduardo Leite Vieira Costa, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho, Mauro Roberto Tucci

Abstract

Objective: Discomfort and noncompliance with noninvasive ventilation (NIV) interfaces are obstacles to NIV success. Total face masks (TFMs) are considered to be a very comfortable NIV interface. However, due to their large internal volume and consequent increased CO₂ rebreathing, their orifices allow proximal leaks to enhance CO₂ elimination. The ventilators used in the ICU might not adequately compensate for such leakage. In this study, we attempted to determine whether ICU ventilators in NIV mode are suitable for use with a leaky TFM. **Methods:** This was a bench study carried out in a university research laboratory. Eight ICU ventilators equipped with NIV mode and one NIV ventilator were connected to a TFM with major leaks. All were tested at two positive end-expiratory pressure (PEEP) levels and three pressure support levels. The variables analyzed were ventilation trigger, cycling off, total leak, and pressurization. **Results:** Of the eight ICU ventilators tested, four did not work (autotriggering or inappropriate turning off due to misdetection of disconnection); three worked with some problems (low PEEP or high cycling delay); and one worked properly. **Conclusions:** The majority of the ICU ventilators tested were not suitable for NIV with a leaky TFM.

Keywords: Ventilators, mechanical; Positive-pressure Respiration; Noninvasive ventilation; Equipment safety; Equipment failure; Masks.

Resumo

Objetivo: O desconforto e a falta de adaptação às interfaces de ventilação não invasiva (VNI) são obstáculos ao sucesso da VNI. A máscara facial total (MFT) é uma interface de VNI considerada muito confortável. No entanto, devido a seu grande volume interno e, conseqüentemente, ao aumento da reinalação de CO₂, a MFT tem orifícios que permitem vazamentos proximais para melhorar a eliminação de CO₂. É possível que os ventiladores usados na UTI não compensem esse vazamento adequadamente. Neste estudo, buscamos determinar se ventiladores de UTI com módulo de VNI podem ser usados com MFT com grandes vazamentos. **Métodos:** Estudo em simulador mecânico conduzido em um laboratório universitário de pesquisa. Oito ventiladores de UTI equipados para realizar VNI e um ventilador específico para VNI foram conectados a uma MFT com grandes vazamentos. Todos foram testados com dois níveis de *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva) e três níveis de pressão de suporte. As variáveis analisadas foram disparo do ventilador, ciclagem, vazamento total e pressurização. **Resultados:** Dos oito ventiladores de UTI, quatro não funcionaram (autodisparo ou desligamento inapropriado por detecção incorreta de desconexão), três funcionaram com alguns problemas (valores baixos de PEEP ou grande atraso na ciclagem do ventilador) e apenas um funcionou adequadamente. **Conclusões:** A maioria dos ventiladores de UTI testados mostrou-se inadequada para VNI com MFT com grandes vazamentos.

Descritores: Ventiladores mecânicos; Respiração com pressão positiva; Ventilação não invasiva; Segurança de equipamentos; Falha de equipamento; Máscaras.

*Study carried out in *Laboratório de Investigação Médica 09* (LIM 09, Laboratory for Medical Research 09), Department of Pulmonology, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

Correspondence to: Mauro R. Tucci. Laboratório de Investigação Médica 09 (LIM-09), University of São Paulo School of Medicine, Avenida Dr. Arnaldo, 455, 2º andar, sala 2144, CEP 01246-903, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 3061-7361. E-mail: mrotucci@gmail.com

Financial support: This study received financial support from the *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo* (FAPESP, São Paulo Research Foundation) and the *Financiadora de Estudos e Projetos* (FINEP, Brazilian Financing Agency for Studies and Projects).

Submitted: 17 September 2013. Accepted, after review: 5 April 2014.

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

Introduction

Noninvasive ventilation (NIV) has been used successfully in order to manage respiratory failure of different etiologies.⁽¹⁾ Adherence to treatment is a major concern and has a profound impact on NIV success. In acute respiratory failure, for example, 40-60% of NIV trials fail due to mask discomfort and patient noncompliance.⁽²⁻⁴⁾

The total face mask (TFM) is an alternative interface designed to increase patient tolerance. It covers the entire face, delivering effective ventilation via nasal and oral routes. By means of its increased contact surface with the skin, it also minimizes gas leakage whilst avoiding pressure sores to the face.⁽⁵⁻⁷⁾ However, TFM has the disadvantage of having a large internal volume (875 mL).⁽⁸⁾ Therefore, in order to minimize CO₂ rebreathing, the mask has two built-in exhalation ports that allow air leakage.^(5,9,10) These intentional air leaks are often adequately compensated by NIV ventilators but might not be handled as well by ICU ventilators.⁽¹¹⁾

The main hypothesis of our study was that ICU ventilators do not perform adequately with TFM with large air leaks. We evaluated the performance of ICU ventilators in delivering NIV via TFM with large air leaks on a bench model and compared the results obtained with a mechanical ventilator dedicated for NIV.

Methods

This was an experimental study conducted in 2008 in the Laboratory for Medical Research 09, specializing in Pulmonology, at the University of São Paulo School of Medicine, in the city of São Paulo, Brazil.

The NIV model (Figure E1, available online at http://www.jornaldepneumologia.com.br/imagebank/images/jbp_v40n3_suplement.pdf) was adapted from previously described models^(12,13) and consisted of a two-chamber test lung (TTL 2600; Michigan Instruments, Grand Rapids, MI, USA) partially connected by a lift bar. The first chamber (drive chamber) was connected to the drive ventilator and, during the inspiratory phase, was insufflated, moving the second chamber (chest chamber) together and producing a negative pressure in its interior, which was transmitted to a second one-chamber test lung (Takaoka, São Paulo, Brazil). This simulator consists of a bellows device in a rigid box, the

bellows representing the “lung”, and the space between the bellows and the box representing the pleural space with direct communication with the chest chamber. The “lung” was connected to a mannequin head made of PVC. A TFM (Philips Respironics, Murryville, PA, USA) was attached to the mannequin head and connected to the test ventilator. The mechanical lung model compliance was 50 mL/cmH₂O at an inspiratory volume of 500 mL.

Two pressure transducers (Valyline, Northridge, CA, USA) were connected to the model (Figure E1): one for proximal pressure (between the mask and the proximal pneumotachograph) and one for pleural pressure (between the two-chamber test lung and the one-chamber test lung). The flow was measured with two pneumotachographs (Hans-Rudolph, Kansas City, MO, USA): one for proximal flow (between the proximal pressure transducer and the Y connector from the ventilator circuit) and one for distal flow (between the upper airway of the mannequin and the one-chamber test lung). The resistance of the proximal pneumotachograph varied with the flow values. For flows of 0.5 L/s, 1.0 L/s, 2.0 L/s, and 3.0 L/s, resistance was 1.29 cmH₂O · L⁻¹ · s⁻¹, 1.44 cmH₂O · L⁻¹ · s⁻¹, 1.91 cmH₂O · L⁻¹ · s⁻¹, and 2.40 cmH₂O · L⁻¹ · s⁻¹, respectively. The analogical signals from the transducers were recorded at 200 Hz and analyzed off-line with a customized Labview software program (National Instruments, Austin, TX, USA).

A Newport e500 ventilator (Newport Medical Instruments, Costa Mesa, CA, USA) was used in order to provide the inspiratory effort for the NIV model. Respiratory rate was 12 breaths/min in pressure control mode. Inspiratory time was 1.0 s, driving pressure was 17 cmH₂O, positive end-expiratory pressure (PEEP) was 0 cmH₂O, and inspiratory slope was +2, developing a tidal volume in the mechanical lung model of 300 mL and an airway occlusion pressure after 0.1 s (P_{0.1}) of 3.4 cmH₂O.

Ventilators tested

One NIV ventilator (BiPAP Vision; Philips Respironics) and eight ICU ventilators, all equipped with noninvasive mode, were tested (Table E1, available online at http://www.jornaldepneumologia.com.br/imagebank/images/jbp_v40n3_suplement.pdf): Puritan Bennett 840 (Covidien, Boulder, CO, USA); Servo-i (Maquet,

Solna, Sweden); Vela (Viasys Healthcare, Palm Springs, CA, USA); Savina (Drägerwerk AG & Co., Lübeck, Germany); Esprit (Philips Respironics); GALILEO Gold (Hamilton Medical, Rhäzuns, Switzerland); Horus (Taëma, Anthony, France); and e500 (Newport Medical Instruments).

Whenever available, the pressure trigger was used and set to the most sensitive level that did not result in autotriggering. When the pressure trigger was unavailable or autotriggering was unavoidable, we used the flow trigger. When adjustable, inspiratory rise time was set, initially, at 50% of the maximum value, expiratory threshold was set at 25% of peak inspiratory flow (PIF), and maximum inspiratory time was set at 1.5 s. The evaluations were performed using pressure support model, with PEEP5 of 5 cmH₂O (PEEP5) and 10 cmH₂O (PEEP10), each with three different pressure support levels: 5 cmH₂O (PS5); 10 cmH₂O (PS10); and 15 cmH₂O (PS15). Initially, each ventilator was tested with a sealed facial mask in order to verify the NIV functionality of the ventilator. The TFM was subsequently tested with the two exhalation ports open to allow air to escape, as recommended by the manufacturer.⁽⁵⁾

Measured variables

First, we evaluated whether each ventilator worked properly with the TFM. The “no operation” of the ventilator was defined as the presence of constant autotriggering or of the inspiratory flow turning off (misinterpretation of disconnection due to massive leakage) even after trying different settings of triggering and inspiratory rise time. If the ventilator worked, we recorded the additional adjustments necessary to make it work properly.

We measured the following variables (Figure 1): proximal inspiratory pressure (PIP) at the end of the inspiratory phase, in cmH₂O, measured at the proximal sensor; PEEP, in cmH₂O; inspiratory leakage, in L/s, determined by the difference between proximal flow and distal flow at PIF; expiratory leakage, in L/s, by measuring proximal flow at the end of the expiratory phase; PIF, in L/s; tidal volume, in L, calculated by the integration of the flow signal from the distal flow transducer; trigger delay, in ms, determined by the time elapsed between the onset of inspiratory effort (in pleural pressure) and the onset of inspiratory flow; cycling-off delay, in ms, measured by the

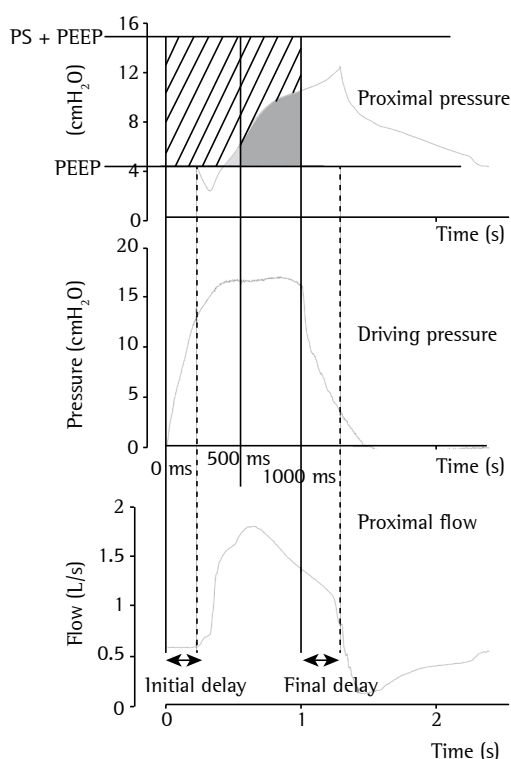


Figure 1 – Representation of the variables measured. Pressure (upper) and flow (lower) tracings of a hypothetical measurement with positive end-expiratory pressure (PEEP) of 5 cmH₂O and pressure support (PS) of 10 cmH₂O. In the middle, tracing of the pressure for the drive ventilator. The upper tracing shows the inspiratory pressure-time product at 500 ms (PTP500; light gray area) and at 1 s (PTPt; dark gray area plus light gray area), both expressed in percentage of ideal area (line-shaded areas).

time from the end of the driving inspiratory effort to the end of the ventilator inspiratory flow; and inspiratory pressure-time product at 500 ms and at 1 s (PTP500 and PTPt, respectively), determined by computing the area under the pressure-time curve between the onset of inspiratory effort and these two times.

Statistical analysis

For each experimental condition, the software calculated a representative mean cycle through a point-by-point averaging of five cycles. Data for each variable are shown as one value (from the mean cycle) for each condition. Data for the various conditions are shown as mean $\pm$ SD.

The cycles were very stable, and the variances for each variable were negligible; therefore, in

our analysis, we did not use formal statistical hypothesis tests but a nominal comparison of the values of each mean cycle, such as in other similar studies.^(13,14) Because of the low variability of the NIV mechanical model, any clinically relevant difference in the measurements would certainly result in a difference of more than 2.8 times the measurement error (standard deviation of various cycles of one condition).⁽¹⁵⁾ The calculated values (2.8 times the measurement error) were as follows: tidal volume, 0.020 L; PIP, 0.17 cmH₂O; PEEP, 0.15 cmH₂O; PTP500, 4.3%; PTPt, 2.5%; PIF, 0.05 L/s; expiratory leak, 0.03 L/s; trigger delay, 9.7 ms; and cycling-off delay, 7.5 ms.

Results

The NIV ventilator and only four of the ICU ventilators equipped with NIV mode worked with

the TFM: Horus, Vela, e500, and Servo-i (Table 1). Of these, all but the Servo-i had problems to trigger or to cycle off. The main problems in the other ventilators, which were considered to be non-operational, were the misinterpretation of disconnection and autotriggering. With the sealed oronasal mask (i.e., in the absence of significant system leakage), all ventilators worked well.

In all ICU ventilators, except for the Horus, we needed to turn the NIV mode on. For the Horus, e500, and Vela to work in some settings, we needed to adjust the expiratory trigger sensitivity, the inspiratory pressure slope, or the inspiratory sensitivity.

The Horus ventilator did not work in NIV mode. Using the default “invasive mode”, we had to set it to pressure support mode, with its expiratory cycling threshold and inspiratory pressure-slope adjusted to maximum (30 L/min and 150 cmH₂O/s, respectively). Inspiratory trigger

Table 1 – Performance of the ventilators tested^a with the total face mask and the major problems observed.

Ventilator	Proper operation	Cause of no operation	Problems during operation
BiPAP Vision	Yes		
Puritan Bennett 840 ^{b,c}	No	AT	
Savina ^{b,d}	No	AT	
GALILEO Gold ^{b,e}	No	FTO	
Servo- <i>i</i> ^{b,f}	Yes		Premature cycling at PEEP5 and PS5 and at PEEP10 and PS5
e500 ^{b,e}	No	FTO (nonoperational at PEEP10)	LCF at PEEP5 and the 3 PS settings
Esprit ^{b,g}	No	AT, FTO	
Horus (NIV deactivated)	No	FTO (nonoperational at PEEP5)	CIT and LCF at PEEP10 and the 3 PS settings
Horus ^{b,e}	No	AT	
Vela ^{b,h}	No		CIT

NIV: noninvasive ventilation; AT: autotriggering (the ventilator tested maintained a respiratory rate larger than that of the drive ventilator (12 breaths/min) and the inspiratory time was variable); FTO: inspiratory flow turning off (inappropriate turning-off after some cycles due to misinterpretation of disconnection); PS5: pressure support of 5 cmH₂O; PEEP5: positive end-expiratory pressure of 5 cmH₂O; PEEP10: positive end-expiratory pressure of 10 cmH₂O; LCF: leakage compensation failure (ventilator cannot maintain PEEP level); and CIT: cycling by maximum inspiratory time adjusted in 1.5 s. ^aBiPAP Vision (Philips Respironics, Murryville, PA, USA); Puritan Bennett 840 (Covidien, Boulder, CO, USA); Savina (Drägerwerk AG & Co., Lübeck, Germany); Galileo Gold (Hamilton Medical, Rhäzuns, Switzerland); Servo-*i* (Maquet, Solna, Sweden); e500 (Newport Medical Instruments, Costa Mesa, CA, USA); Esprit (Philips Respironics); Horus (Taëma, Anthony, France); and Vela (Viasys Healthcare, Palm Springs, CA, USA). ^bNoninvasive ventilation activated. Updates on ventilator capabilities between 2008 and 2013: ^cPuritan Bennett™ has a new optional software with leak compensation up to 65 L/min for adults. ^dNo change in leak compensation. The new model (Savina 300) has improved leak compensation. ^eNo updates for leak compensation. ^fThe new version of the NIV mode compensates for leaks up to 65 L/min for adults. ^gThe new software version and new model (V200) have leak compensation up to 60 L/min and autoadaptive triggering and cycling-off (autotracking). ^hLeak compensation up to 40 L/min in Vela Plus and Vela Comprehensive models.

sensitivity could not be properly adjusted with the pressure-trigger option and worked only within a narrow range with the flow-trigger option (approximately 1.7 L/min).

The e500 inspiratory pressure slope was set to automatic mode, as was the expiratory cycling threshold at 50% of peak flow. To avoid autotriggering, it was necessary to set the pressure trigger at values close to $-3.2 \text{ cmH}_2\text{O}$.

The Vela NIV mode has an automatic selection of inspiratory triggering sensitivity. Expiratory cycling threshold had to be set at maximum (30% of peak flow). However, when PEEP was set at $10 \text{ cmH}_2\text{O}$ and pressure support was set at $15 \text{ cmH}_2\text{O}$, there was a high inspiratory cycling-off delay, creating large tidal volumes that exceeded the lung model capacity.

The Servo-i worked properly. Its NIV mode has automatic inspiratory triggering sensitivity. The inspiratory pressure slope was adjusted to 50% of maximum (0.2 s), and the expiratory cycling threshold was set at 25% of peak flow.

The inspiratory flow slope of the NIV ventilator (BiPAP Vision) was adjusted to 50% of maximum (0.2 s). The inspiratory-triggering and expiratory-triggering sensitivity were automatic.

Regarding PEEP and expiratory leakage, the Servo-i, Vela, and BiPAP Vision compensated for the TFM leaks during exhalation, maintaining PEEP values close to the set values (Figure 2). The mean flows delivered by these ventilators in order to compensate for leaks during exhalation

were $0.65 \pm 0.12 \text{ L/s}$ and $0.89 \pm 0.16 \text{ L/s}$ for PEEP5 and PEEP10, respectively. The e500 and Horus compensated for the leakage poorly and therefore were not able to maintain the target PEEP (Figure 2). The maximum leakage-compensation flows for the e500 and Horus were, respectively, $0.52 \pm 0.01 \text{ L/s}$ (PEEP5 with leakage compensation option switched on) and $0.41 \pm 0.01 \text{ L/s}$ (PEEP10).

The Horus ventilator had the lowest PIP at the mask (Figure E2, available online at http://www.jornaldepneumologia.com.br/imagebank/images/jbp_v40n3_suplement.pdf). All of the other ventilators reached similar PIPs. The BiPAP Vision presented with the highest PTP500 and PTPt values (Figure 3). The e500 and Horus had the lowest values for PTP500.

The PIF values increased in parallel with increases in inspiratory pressures (Figure 4), and the volume of leaks increased in parallel with increases in PEEP and pressure support. The mean values of PIF for all ventilators were $1.69 \pm 0.31 \text{ L/s}$, $2.07 \pm 0.26 \text{ L/s}$, and $2.36 \pm 0.31 \text{ L/s}$, respectively, at PS5, PS10, and PS15. The highest PIFs were reached by the BiPAP Vision and e500 ($2.39 \pm 0.32 \text{ L/s}$ and $2.14 \pm 0.32 \text{ L/s}$, respectively). The Servo-i and the Vela ventilators had intermediate values ($2.00 \pm 0.32 \text{ L/s}$ and $1.82 \pm 0.33 \text{ L/s}$, respectively), and the smallest PIFs were attained by the Horus ($1.60 \pm 0.29 \text{ L/s}$).

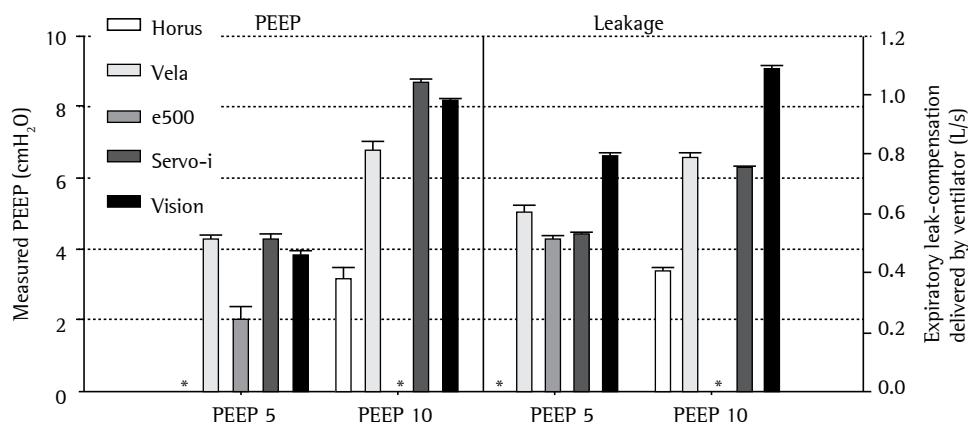


Figure 2 – Measured positive end-expiratory pressure (PEEP; left panel) and expiratory flow delivered by the ventilator (right panel) to compensate for air leakage at PEEP of $5 \text{ cmH}_2\text{O}$ (PEEP5) and $10 \text{ cmH}_2\text{O}$ (PEEP10), expressed as mean $\pm$ SD. As shown, the Horus and the e500 ventilators did not compensate adequately for leaks, delivering less than 0.6 L/s of compensatory flow, and were not capable of keeping the set PEEP level. *Not measured due to autotriggering.

Regarding tidal volumes, they became higher with the increase in pressure support levels (Figure E3, available online at http://www.jornaldepneumologia.com.br/imagebank/images/jbp_v40n3_suplemment.pdf). The mean tidal volumes for all ventilators using PEEP5 at PS5, PS10, and PS15 were 472 ± 25 mL, 609 ± 32 mL, and 726 ± 124 mL, respectively, whereas the mean tidal volumes for the ventilators using PEEP10 at the same three pressure support modes were 489 ± 25 mL, 641 ± 28 mL, and 768 ± 90 mL, respectively.

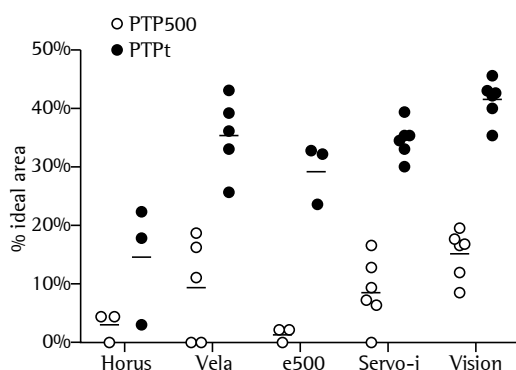


Figure 3 – Pressurization characteristics of five of the ventilators tested, demonstrated by inspiratory pressure-time product at 500 ms (PTP500; open circles) and at 1 s (PTPt; filled circles), expressed in percentage of ideal area. The horizontal dashes indicate the means of all measures (positive end-expiratory pressures of 5 and 10 cmH₂O vs. pressure support of 5, 10 and 15 cmH₂O) available for the ventilators.

The mechanical lung model (without the test ventilators) had an intrinsic baseline delay of 30.5 ms and 24.9 ms, respectively, for trigger delay and cycling-off delay. Only the e500 and Horus presented with trigger delay values higher than 100 ms (276 ± 105 ms and 152 ± 36 ms, respectively). The Servo-i, Vela, and BiPAP Vision, respectively, had trigger delay values of 50 ± 12 ms, 53 ± 6 ms, and 69 ± 27 ms (Figure E4, available online at http://www.jornaldepneumologia.com.br/imagebank/images/jbp_v40n3_suplemment.pdf). Neither PEEP nor pressure support altered the triggering delay. Although the Servo-i ventilator had the lowest cycling-off delay (8.5 ± 67 ms), it presented with premature cycling in some settings (-94 ms for PEEP5 at PS5, as well as -43 ms for PEEP10 at PS5). The BiPAP Vision ventilator had a mean cycling-off delay of 136 ± 92 ms. The Horus and Vela had mean values of 273 ± 231 ms and 228 ± 214 ms, respectively. In both, cycling sometimes occurred by reaching the adjusted maximum inspiratory time of 1.5 s. The e500 ventilator showed the highest cycling-off delay (590 ± 622 ms; Figure E5, available online at http://www.jornaldepneumologia.com.br/imagebank/images/jbp_v40n3_suplemment.pdf).

Discussion

The most important finding in the present study was that only one of the tested ICU ventilators was suitable for NIV using a TFM.

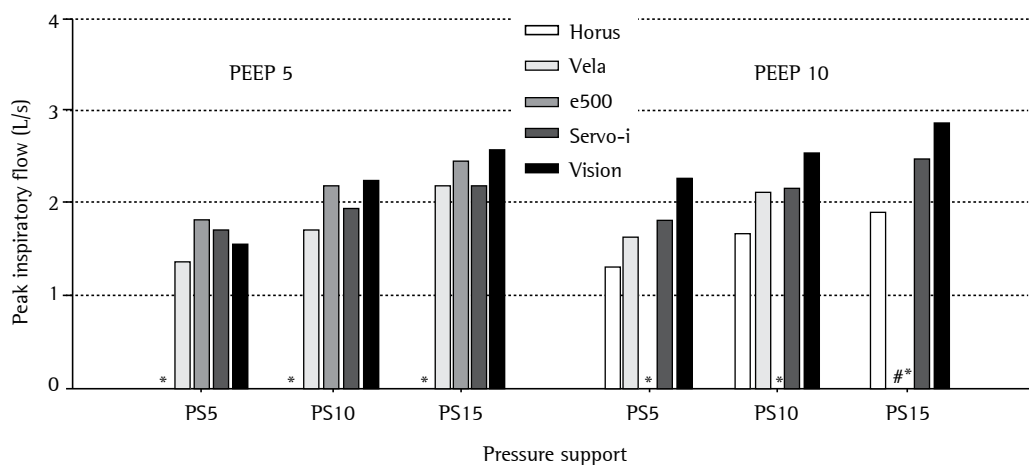


Figure 4 – Peak inspiratory flow of five of the ventilators tested. Measurements with positive end-expiratory pressure of 5 cmH₂O (PEEP5) and 10 cmH₂O (PEEP10) are on the left and right sides, respectively. The measurements were taken at pressure support levels of 5, 10, and 15 cmH₂O (PS5, PS10, and PS15, respectively). *The Horus ventilator at PEEP5 and the e500 ventilator at PEEP10 were not measured due to autotriggering. #Because of the limitation of the lung model, the Vela ventilator was not tested for PEEP10 with PS15.

Of the eight ICU ventilators, four were considered totally non-operational due to inappropriate turning-off (misinterpretation of disconnection) or autotriggering, whereas three of the remaining four had problems to compensate for the large leaks through the exhalation ports, resulting in inability to keep PEEP and inspiratory pressure, delayed inspiratory triggering, or delayed inspiration-to-expiration cycling. Only the Servo-i and the control NIV ventilator (BiPAP Vision) worked properly under all experimental conditions. It is important to emphasize that, in the absence of significant system leakage (sealed oronasal mask), all ventilators worked well (data not shown).

It is expected that TFMs cause large air leaks through their built-in orifices, which can sometimes be of a magnitude comparable to that of a patient disconnection. To increase safety, various manufacturers have limited the leak compensation for ICU ventilators to values equal to or lower than 30 L/min (or 0.5 L/s),⁽¹⁶⁾ values above which the disconnection alarm of the ventilator goes off. In our study, the mean expiratory leak for the three ventilators that were able to maintain PEEP levels (Servo-i, Vela, and BiPAP Vision) was 45.6 ± 10.8 L/min with the smallest PEEP value (PEEP5), which is greater than when an oronasal mask is used.⁽¹⁷⁾ These large air leaks most likely explain why four of the eight ventilators were considered non-operational.

Similar findings have been described previously. Miyoshi et al.⁽¹¹⁾ tested two ICU ventilators and reported that both worked properly with leaks up to 11.3 L/min; however, autotriggering and shutdown of the inspiratory flow occurred with leaks larger than 18 L/min. Another bench study, using an oronasal face mask and three customized leaks, compared nine ICU ventilators equipped with NIV mode and one NIV ventilator (BiPAP Vision).⁽¹⁶⁾ When the air leak was increased to 37 L/min, only one ICU ventilator (Servo-i) and the NIV ventilator worked properly without adjustments, whereas four ICU ventilators either went to backup ventilation or were unable to synchronize.⁽¹⁶⁾

In our study, the e500 and the Horus ventilators were not able to maintain PEEP values with air leaks close to 30 L/min (or 0.5 L/s). Other authors have recognized the importance of the leak magnitude for PEEP maintenance.^(18,19)

Usually, the inspiratory pressurization is evaluated by the PTP within the first 300 ms or 500 ms

(PTP300 and PTP500, respectively), because PIF is reached within the first 250–300 ms and the level of pressure support is reached, in most ventilators, within the first 500 ms.⁽²⁰⁾ Due to the magnitude of the air leak found in our study, pressurization was delayed and PTP300 values were very low, rendering this measurement inappropriate for the evaluation of the quality of pressurization. We therefore chose PTP500 and PTPt as the indices of pressurization. Using these variables, we found that the pressurization capacity in the presence of air leaks varied widely among the ventilators, even after reaching the optimal setting of inspiratory pressure slope. This finding is in agreement with those in previous studies.^(18,19)

Given the importance of the inspiratory pressure slope on the pressurization capacity, it has been suggested that slope adjustment should be automated for better performance.⁽²¹⁾ Unexpectedly, the two ventilators with automatic adjustment of slope (e500 and Vela) were outperformed by Servo-i and BiPAP Vision in their ability to maintain pressurization. Nevertheless, it is true that the e500 showed the highest PIF and PIP, and it was the pressure loss during the expiratory phase that hindered its capacity to achieve optimal pressurization.

The trigger delay was smallest in the Servo-i, Vela, and BiPAP Vision. The ventilators that had the greatest difficulty in compensating for air leakage during the expiratory phase (e500 and Horus) were the ones with the highest trigger delays. Leaks in a suboptimally compensated ventilatory system can interfere with the synchrony between the patient and the ventilator because the ventilator relies on monitored pressure and flow in order to trigger each breath, and air leaks can change these signals. Delays of a magnitude similar to our findings were reported in an evaluation of portable ventilators with two pressure levels in a model with small inspiratory leaks (maximum of 0.16 L/s).⁽²²⁾

In pressure support mode, the ventilator cycles from inspiration to expiration when the inspiratory flow decreases to a given value or, in most cases, to a proportion of PIF. When the ventilator cannot end the inspiration by this criterion, cycling-off occurs by secondary criteria, usually an upper limit threshold for the inspiratory time.⁽²³⁾ In our study, this backup criterion served as the primary mechanism under conditions of high pressures and large air leaks in the Horus,

Vela, and e500. Limitations of the cycling-off criteria in ICU ventilators in the presence of air leakage were previously reported,⁽²⁴⁾ but this problem has been amended in new software versions of some ventilators and new ventilator models⁽²⁵⁾ (see footnotes in Table 1).

Of all tested ICU ventilators, only Servo-i had an acceptable performance with TFM, although it is noteworthy to mention that, in some settings, premature cycling occurred, a finding previously reported regarding this ventilator.⁽²⁶⁾ The use of TFM with the other ICU ventilators led to considerable asynchrony that would likely cause excessive patient discomfort and noncompliance with NIV. In addition, some ventilators did not offer sufficient assistance to satisfy the demands of the model, and this fact might potentially increase the respiratory muscle load and worsen respiratory failure in a clinical setting.

These findings suggest that, in order to adequately handle the air leaks that occur with the TFM, manufacturers will have to improve the algorithms in ICU ventilators,⁽²⁷⁾ allowing the reset of the upper limit of flow compensation, which is already true for some ventilators (see footnotes in Table 1). Because this type of software change might have safety implications (disconnection alarm), one possible solution would be to implement an adjustable upper limit of flow based on whether the patient is connected to a TFM or not. Another important consequence of air leaks, which can get higher than 1.7 L/s (100 L/min) in some instances, is the extra cost of wasted medical gases, especially with the use of high fractions of inspired oxygen. To overcome this problem, the true need of such large proximal leaks when using TFMs should be investigated as a mathematical model, and bench studies have shown that the dead space of a TFM is smaller than is its internal volume.^(28,29)

Recently, new NIV interfaces (PerforMax and Fitlife; Philips Respironics)⁽³⁰⁾ have been marketed with similar characteristics but smaller internal volumes and without the two bores in the mask that act as exhalation valves. These interfaces use two types of elbow: a standard elbow for use with ICU ventilators without air leakage and an entrainment elbow for NIV ventilators. However, it remains unknown whether the use of these masks without leaks (standard elbows) would result in adequate alveolar ventilation even if they were attached to invasive mechanical ventilators (which

have separate inspiratory and expiratory limbs). For example, in one report, patients required a high minute ventilation to avoid CO₂ retention when using a TFM without significant leaks.⁽³¹⁾ In conditions in which high tidal volumes are considered inappropriate, one possible solution would be to combine the use of the entrainment elbow (with leaks) with invasive mechanical ventilators, thus optimizing CO₂ washout.

Some limitations of this study should be outlined. First, this is a bench study, and the results should be extrapolated for clinical practice with caution. Second, due to the large air leakage in the system, the ventilators had to generate high inspiratory flows, causing a significant pressure drop, as measured with the pneumotachograph (placed between the ventilator and the proximal pressure transducer), which led to a slight underestimation of the proximal pressures. However, although it was not possible to precisely estimate the absolute values of PEEP, PIP, and PTP produced in the ventilator circuit, it was possible to compare the ventilators. In addition, because the values of PEEP were inferior to the value generated by the ventilator, the expiratory leakage was likely to be a little higher than that measured. Finally, some ventilators or their NIV modes have been updated (see footnotes in Table 1) after the present study was conducted, and these changes might have affected their performances.

In conclusion, due to the large air leaks associated with the use of TFMs, the majority of the ICU ventilators tested were not suitable for NIV with TFMs.

Acknowledgements

The authors would like to thank the manufacturers of ventilators tested for providing them gratuitously.

References

1. Garpestad E, Brennan J, Hill NS. Noninvasive ventilation for critical care. *Chest*. 2007;132(2):711-20. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-2643>
2. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure outside clinical trials: experience at the Massachusetts General Hospital. *Crit Care Med*. 2008;36(2):441-7. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000300084.67277.90>
3. Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, Lepage E, Brochard L; SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation.

- An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(4):874-80. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.4.2006027>
4. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):540-77. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.2.9906116>
 5. Criner GJ, Travaline JM, Brennan KJ, Kreimer DT. Efficacy of a new full face mask for noninvasive positive pressure ventilation. *Chest*. 1994;106(4):1109-15. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.106.4.1109>
 6. Holanda MA, Reis RC, Winkeler GF, Fortaleza SC, Lima JW, Pereira ED. Influence of total face, facial and nasal masks on short-term adverse effects during noninvasive ventilation. *J Bras Pneumol*. 2009;35(2):164-73. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000200010>
 7. Ozsancak A, Sidhom SS, Liesching TN, Howard W, Hill NS. Evaluation of the total face mask for noninvasive ventilation to treat acute respiratory failure. *Chest*. 2011;139(5):1034-41. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-1905>
 8. Schettino GP, Chatmongkolchart S, Hess DR, Kacmarek RM. Position of exhalation port and mask design affect CO₂ rebreathing during noninvasive positive pressure ventilation. *Crit Care Med*. 2003;31(8):2178-82. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000081309.71887.E9>
 9. Roy B, Cordova FC, Travaline JM, D'Alonzo GE Jr, Criner GJ. Full face mask for noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. *J Am Osteopath Assoc*. 2007;107(4):148-56.
 10. Cuvelier A, Pujol W, Pramit S, Molano LC, Viacroze C, Muir JF. Cephalic versus oronasal mask for noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2009;35(3):519-26. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1327-x>
 11. Miyoshi E, Fujino Y, Uchiyama A, Mashimo T, Nishimura M. Effects of gas leak on triggering function, humidification, and inspiratory oxygen fraction during noninvasive positive airway pressure ventilation. *Chest*. 2005;128(5):3691-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.5.3691>
 12. Schettino GP, Tucci MR, Sousa R, Valente Barbas CS, Passos Amato MB, Carvalho CR. Mask mechanics and leak dynamics during noninvasive pressure support ventilation: a bench study. *Intensive Care Med*. 2001;27(12):1887-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-001-1146-9>
 13. Lucato JJ, Tucci MR, Schettino GP, Adams AB, Fu C, Forti G Jr, et al. Evaluation of resistance in 8 different heat-and-moisture exchangers: effects of saturation and flow rate/profile. *Respir Care*. 2005;50(5):636-43.
 14. Fu C, Caruso P, Lucatto JJ, de Paula Schettino GP, de Souza R, Carvalho CR. Comparison of two flow generators with a noninvasive ventilator to deliver continuous positive airway pressure: a test lung study. *Intensive Care Med*. 2005;31(11):1587-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-2795-x>
 15. Bland JM, Altman DG. Measurement error. *BMJ*. 1996;313(7059):744. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.313.7059.744>
 16. Ferreira JC, Chipman DW, Hill NS, Kacmarek RM. Bilevel vs ICU ventilators providing noninvasive ventilation: effect of system leaks: a COPD lung model comparison. *Chest*. 2009;136(2):448-56. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-3018>
 17. Louis B, Leroux K, Isabey D, Fauroux B, Lofaso F. Effect of manufacturer-inserted mask leaks on ventilator performance. *Eur Respir J*. 2010;35(3):627-36. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00188708>
 18. Vignaux L, Tassaux D, Jolliet P. Performance of noninvasive ventilation modes on ICU ventilators during pressure support: a bench model study. *Intensive Care Med*. 2007;33(8):1444-51. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-007-0713-0>
 19. Mehta S, McCool FD, Hill NS. Leak compensation in positive pressure ventilators: a lung model study. *Eur Respir J*. 2001;17(2):259-67. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.01.17202590>
 20. Tassaux D, Strasser S, Fonseca S, Dalmas E, Jolliet P. Comparative bench study of triggering, pressurization, and cycling between the home ventilator VPAP II and three ICU ventilators. *Intensive Care Med*. 2002;28(9):1254-61. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-002-1421-4>
 21. Chatmongkolchart S, Williams P, Hess DR, Kacmarek RM. Evaluation of inspiratory rise time and inspiration termination criteria in new-generation mechanical ventilators: a lung model study. *Respir Care*. 2001;46(7):666-77.
 22. Battisti A, Tassaux D, Janssens JP, Michotte JB, Jaber S, Jolliet P. Performance characteristics of 10 home mechanical ventilators in pressure-support mode: a comparative bench study. *Chest*. 2005;127(5):1784-92. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.5.1784>
 23. Yamada Y, Du HL. Effects of different pressure support termination on patient-ventilator synchrony. *Respir Care*. 1998;43(12):1048-057.
 24. Calderini E, Confalonieri M, Puccio PG, Francavilla N, Stella L, Gregoretti C. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: the role of expiratory trigger. *Intensive Care Med*. 1999;25(7):662-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340050927>
 25. Carteaux G, Lyazidi A, Cordoba-Izquierdo A, Vignaux L, Jolliet P, Thille AW, et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: a bench and clinical study. *Chest*. 2012;142(2):367-76. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2279>
 26. Vignaux L, Tassaux D, Carteaux G, Roeseler J, Piquilloud L, Brochard L, et al. Performance of noninvasive ventilation algorithms on ICU ventilators during pressure support: a clinical study. *Intensive Care Med*. 2010;36(12):2053-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-1994-2>
 27. Hess DR. Patient-ventilator interaction during noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2011;56(2):153-65; discussion 65-7. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.01049>
 28. Fodil R, Lellouche F, Mancebo J, Shirlea-Apiou G, Isabey D, Brochard L, et al. Comparison of patient-ventilator interfaces based on their computerized effective dead space. *Intensive Care Med*. 2011;37(2):257-62. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-2066-3>
 29. Saatci E, Miller DM, Stell IM, Lee KC, Moxham J. Dynamic dead space in face masks used with noninvasive ventilators: a lung model study. *Eur Respir J*. 2004;23(1):129-35. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00039503>
 30. Belchior I, Gonçalves MR, Winck JC. Continuous noninvasive ventilation delivered by a novel total face mask: a case series report. *Respir Care*. 2012;57(3):449-53. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.01275>
 31. Fraticelli AT, Lellouche F, L'her E, Taillé S, Mancebo J, Brochard L. Physiological effects of different interfaces during noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2009;37(3):939-45. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819b575f>

About the authors

Maria Aparecida Miyuki Nakamura

Research Physical Therapist. *Laboratório de Investigação Médica 09* (LIM 09, Laboratory for Medical Research 09), Department of Pulmonology, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

Eduardo Leite Vieira Costa

Physician. Respiratory ICU, Department of Pulmonology, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*; and Researcher, *Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital Sírio-Libanês*, São Paulo, Brazil.

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

Full Professor of Pulmonology. Department of Cardiorespiratory Diseases, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

Mauro Roberto Tucci

Research Physician. *Laboratório de Investigação Médica 09* (LIM 09, Laboratory for Medical Research 09), Department of Pulmonology, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

Combined pulmonary fibrosis and emphysema: an increasingly recognized condition^{*,**}

Combinação de fibrose pulmonar e enfisema:
uma doença cada vez mais reconhecida

Olívia Meira Dias, Bruno Guedes Baldi, André Nathan Costa,
Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

Abstract

Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) has been increasingly recognized in the literature. Patients with CPFE are usually heavy smokers or former smokers with concomitant lower lobe fibrosis and upper lobe emphysema on chest HRCT scans. They commonly present with severe breathlessness and low DLCO, despite spirometry showing relatively preserved lung volumes. Moderate to severe pulmonary arterial hypertension is common in such patients, who are also at an increased risk of developing lung cancer. Unfortunately, there is currently no effective treatment for CPFE. In this review, we discuss the current knowledge of the pathogenesis, clinical characteristics, and prognostic factors of CPFE. Given that most of the published data on CPFE are based on retrospective analysis, more studies are needed in order to address the role of emphysema and its subtypes; the progression of fibrosis/emphysema and its correlation with inflammation; treatment options; and prognosis.

Keywords: Pulmonary fibrosis; Emphysema; Hypertension, pulmonary; Lung diseases, interstitial.

Resumo

A combinação de fibrose pulmonar e enfisema (CFPE) é cada vez mais reconhecida na literatura. Os pacientes são geralmente fumantes pesados ou ex-fumantes nos quais a TCAR de tórax revela enfisema nos lobos superiores e, concomitantemente, fibrose nos lobos inferiores. Esses pacientes comumente apresentam dispnéia grave e baixa DLCO, não obstante os volumes pulmonares relativamente preservados em exames espirométricos. Hipertensão arterial pulmonar de moderada a grave e aumento da incidência de câncer de pulmão também são comuns nesses pacientes. Infelizmente, ainda não existe um tratamento eficaz para a CFPE. O objetivo desta revisão é discutir o que se sabe atualmente a respeito da patogênese, das características clínicas e dos fatores prognósticos da CFPE. Como a maioria dos dados publicados baseia-se em análise retrospectiva, são necessários mais estudos sobre o papel do enfisema e seus subtipos, a progressão da fibrose/enfisema e sua correlação com a inflamação, as opções de tratamento e o prognóstico em pacientes com CFPE.

Descritores: Fibrose pulmonar; Enfisema; Hipertensão pulmonar; Doenças pulmonares intersticiais.

Introduction

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and pulmonary emphysema are distinct clinicopathological entities that pulmonologists have long been familiar with. Since the advent of HRCT, the combination of these two conditions has been increasingly described and has been proven to be a prevalent and distinct entity rather than a rare coincidence.

The association of IPF and emphysema was initially described in 1990 by Wiggins et al.,⁽¹⁾ who

described eight heavy smokers with fibrosis and upper lobe emphysema on HRCT scans, together with severe breathlessness, strikingly low DLCO, and preserved lung volumes. In 2005, Grubstein et al.⁽²⁾ reported an association of fibrosis with emphysema in eight patients, their clinical and functional findings being similar to those of the aforementioned study. The authors also found moderate to severe pulmonary arterial hypertension (PAH) and postulated that smoking is a factor

*Study carried out in the Department of Pulmonology, *Instituto do Coração* – InCor, Heart Institute – University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

Correspondence to: Olívia Meira Dias. Rua Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º andar, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil. Tel. 55 11 3069-5000. E-mail: meiradias@yahoo.com.br

Financial support: None.

Submitted: 6 May 2014. Accepted, after review: 19 May 2014.

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

linking emphysema, pulmonary fibrosis, and pulmonary vascular disease.⁽²⁾ The term combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) was first used in 2005 by Cottin et al.,⁽³⁾ who characterized a homogeneous group of 61 patients with CT findings of emphysema in the upper zones and interstitial lung disease (ILD) with pulmonary fibrosis in the lower lobes.

When CPFE was first described, patients with other ILDs were excluded from the study.⁽³⁾ Later on, CPFE was described in patients with other ILDs, such as connective tissue disease (CTD)-associated ILD,⁽⁴⁻⁷⁾ as well as in patients with microscopic polyangiitis.⁽⁸⁾

Studies have shown that patients with CPFE associated with CTDs (especially rheumatoid arthritis and systemic sclerosis) are significantly younger than their idiopathic CPFE counterparts, are predominantly female, and have less DLCO impairment.⁽⁴⁾ One group of authors found elevated serum antinuclear antibodies with or without positive perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in CPFE patients when compared with IPF patients without emphysema, those with positive autoimmune markers exhibiting greater infiltration of CD20+ B cells forming lymphoid follicles in fibrotic lung tissue and improved survival when compared with those with negative autoimmune markers.⁽⁹⁾

Given that tobacco exposure seems to modulate an underlying inflammatory response in patients with ILD, CPFE should be categorized as a pattern associated with other pulmonary diseases rather than as a primary idiopathic syndrome, a classification similar to the usual interstitial pneumonia (UIP) pattern in other fibrotic ILDs. In other words, the recognition of a CPFE pattern should also prompt the investigation of secondary autoimmune diseases and CTDs.

Patients with CPFE are predominantly male, with a history of heavy tobacco exposure, and usually present with severe breathlessness and cough. Physical examination reveals “Velcro” crackles at the lung bases and digital clubbing.^(3,10) Pulmonary hypertension is a hallmark of the syndrome and determines poor prognosis.⁽¹⁰⁾ Between January of 2006 and December of 2013, 17 patients were diagnosed with CPFE at our interstitial lung disease outpatient clinic, and the data are summarized in Table 1. In accordance with the literature, our patients were predominantly male (88%), the mean age at diagnosis being 68

years. All of the patients presented with tobacco exposure and dyspnea at diagnosis. Almost half of the patients had pulmonary hypertension diagnosed by echocardiography. Few (6%) had a diagnosis of lung cancer, and 12% died during the follow-up period.

Pathogenesis

The pathogenesis of CPFE has yet to be elucidated. Tobacco exposure per se can be an important fibrogenic stimulus, smoking having been shown to play a key role in the pathogenesis of several ILDs, including respiratory bronchiolitis-associated ILD (RB-ILD), desquamate interstitial pneumonia, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, and, possibly, IPF.

Washko et al. conducted a lung cancer screening study involving a large cohort of COPD patients and found interstitial lung abnormalities on HRCT scans in up to 8% of smokers.⁽¹¹⁾ Likewise, Katzenstein et al. reported frequent and severe interstitial fibrosis in over half of lobectomy specimens excised for lung cancer from smokers with no clinical evidence of ILD, even in those patients in whom emphysema was the only CT finding.⁽¹²⁾

Those histological findings characterized a distinct, non-classifiable ILD, which Katzenstein et al. designated “smoking related-interstitial fibrosis”, characterized by thickening of alveolar septa by fibrosis composed mostly of hyalinized eosinophilic collagen bundles and surrounding enlarged airspaces of emphysema, as well as by signs of respiratory bronchiolitis.⁽¹²⁾ Although follow-up was short, the clinical progression

Table 1 – Characteristics of 17 patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema treated at the Interstitial Lung Disease Outpatient Clinic of the University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas* between 2006 and 2013, together with the clinical manifestations of the disease.^a

Characteristic	Result
Male/Female	15 (88)/2 (12)
Age at diagnosis, years ^b	68 ± 7
Tobacco exposure	17 (100)
Dyspnea at diagnosis	17 (100)
Pulmonary hypertension at diagnosis	8 (47)
Hypoxemia at diagnosis	11 (65)
Lung cancer during follow-up	1 (6)
Deaths during follow-up	2 (12)

^aValues expressed as n (%), except where otherwise indicated.

^bValues expressed as mean ± SD.

seemed to be particularly different from that of IPF, with indolent fibrosis and better survival rates, reinforcing the idea of a different disease.⁽¹²⁾

It is reasonable to assume that the lung parenchyma shows different patterns of injury and repair in response to tobacco exposure. The different phenotypes of lesions secondary to tobacco exposure depend on the balance of apoptosis, proteolysis, and fibrosis. Patients in whom genes related to connective tissue synthesis, structural constituents of the cytoskeleton, and cell adhesion are overexpressed typically display a fibrogenic phenotype, such as that found in patients with UIP; however, a different inflammatory response to smoking-associated cellular damage (destruction and repair of cells, vessels, and pneumocytes) leads to destruction of lung parenchyma, culminating in pulmonary emphysema.⁽¹³⁾ A combination of these two patterns of response can be found in patients with CPFE and has recently been demonstrated by gene expression analysis of fibrotic and emphysematous lesions in such patients.⁽¹³⁾

The role of environmental exposure as a potential trigger of lung injury is also plausible, given that some CPFE patients have had significant exposure to agrochemical compounds that cause airway damage and ILD in genetically susceptible smokers.⁽¹⁴⁾ Some authors have described CPFE as an occupational disease, e.g., in patients exposed to talc⁽¹⁵⁾ and in welders.⁽¹⁶⁾

The signaling pathways to these responses are unknown. Laboratory animal studies have demonstrated that oxidative stress inducing inflammatory cell activation, elevated matrix metalloproteinase levels causing proteolytic activity,^(17,18) and overexpression of other mediators, such as PDGF,⁽¹⁹⁾ TNF- α , and TGF- β ,^(20,21) are potential pathways explaining the lesions that lead to emphysema and fibrosis. A study analyzing inflammatory mediators in BAL fluid from patients with IPF showed significantly higher concentrations of chemokine (C-X-C motif) ligand 5 and chemokine (C-X-C motif) ligand 8 in those with concomitant HRCT findings of emphysema.⁽²²⁾ These chemokines are associated with neutrophil accumulation in airspaces and suggest a different pathway of inflammation leading to the development of emphysematous changes superimposed on pulmonary fibrosis.⁽²²⁾

Genetic mutations have been described in CPFE patients with and without a significant smoking

history.^(6,23) This indicates that risk factors other than tobacco smoking are associated with the development of CPFE or that tobacco smoking can be a triggering factor in susceptible patients. Plausible genetic pathways have been confirmed in case reports in which mutations in the surfactant protein C gene were identified in a 32-year-old female who had never smoked⁽²³⁾ and an ABCA3 mutation was identified in a 41-year-old male nonsmoker,⁽²⁴⁾ with CT findings identical to those in CPFE patients. These mutations are known to cause dysfunction of surfactant homeostasis and, consequently, injury or death of alveolar epithelial type II cells and myofibroblast proliferation.⁽²³⁾ Finally, reports have described CPFE features in a family with inherited telomerase mutations.⁽²⁵⁾

These findings reinforce the idea of a combination of genetic predisposition and a triggering exposure (smoking) in susceptible individuals leading to continued damage to alveolar epithelial cells that cannot be properly repaired, initiating a vicious cycle of attempts at alveolar regeneration and uncontrolled activation of fibrosis proliferation and parenchymal destruction.⁽²⁶⁾

Imaging studies in CPFE

Imaging studies are essential for the diagnosis of CPFE. Although routine chest X-rays are not as sensitive as HRCT scans, they can reveal an interstitial pattern predominantly in the subpleural and basal lung regions, with hyperlucency in the lung apices corresponding to emphysematous areas.

The mainstay of the diagnosis of CPFE, HRCT scans typically show centrilobular or paraseptal emphysema in the upper lobes, as well as reticular opacities, traction bronchiectasis, septal thickening, ground-glass opacities, and honeycombing in the lower lobes⁽³⁾ (Figures 1 and 2). Although UIP is the most common CT pattern, some patients have ground-glass opacities that are more extensive than expected for a UIP pattern and are therefore suggestive of nonspecific interstitial pneumonia, RB-ILD, and even desquamative interstitial pneumonia.⁽³⁾

Brillet et al.⁽²⁷⁾ described patterns of distribution of fibrosis and emphysema in patients with CPFE other than those initially described: a progressive transition from apical emphysema to a zone of transition between bullae and honeycombing; paraseptal emphysema with areas of fibrosis;

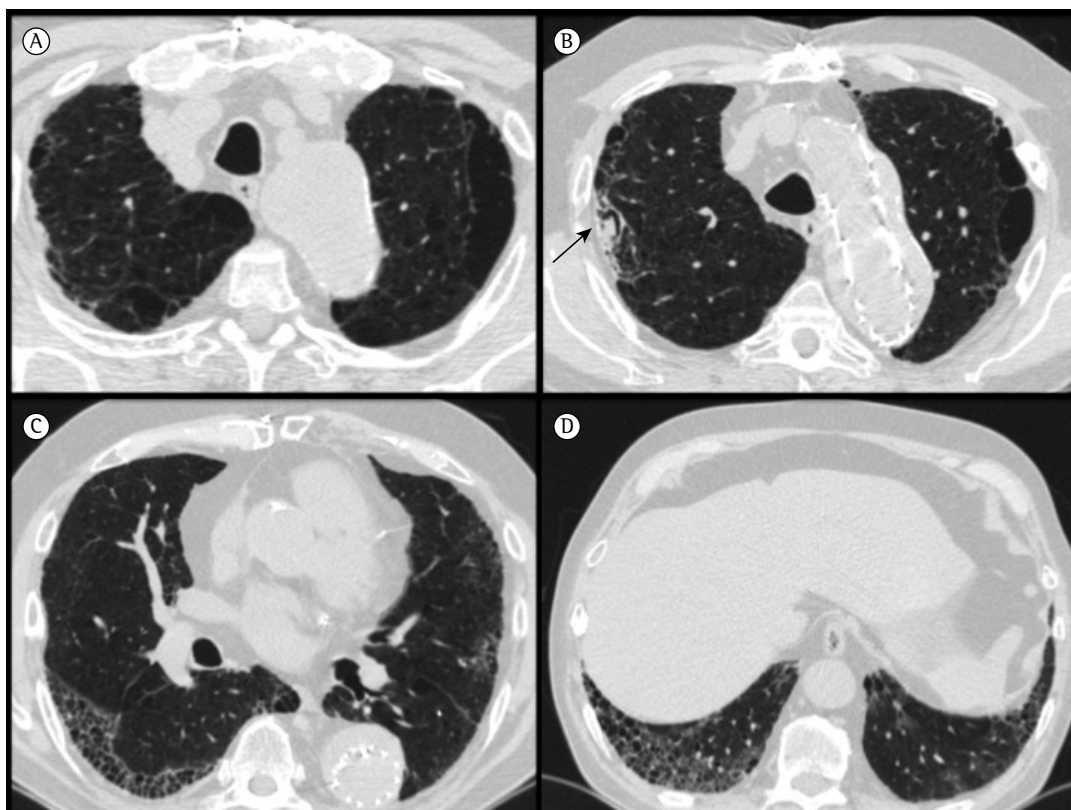


Figure 1 – CT scan of the chest of a 67-year-old female patient with combined pulmonary fibrosis and emphysema, showing centrilobular and paraseptal emphysema in the upper lobes (A and B), as well as ground-glass opacities, traction bronchiectasis, and honeycombing in the lower lobes (C and D). Note an aspergilloma in one of the paraseptal bullae in the right upper lobe (black arrow, in B).

and separate processes with independent areas of fibrosis and emphysema.⁽²⁷⁾

Lung function in CPFE

Regarding the lung function of patients with CPFE, spirometry can be normal or show mild abnormalities, FVC, FEV₁, and TLC values usually being within normal ranges or slightly altered.^(3,28) The FEV₁/FVC ratio can be within or slightly below the normal range. Severely impaired DLCO and hypoxemia during exercise are common.^(3,28)

Silva et al. reported similar findings in a retrospective cohort of 11 Brazilian patients, spirometry having revealed normal lung volumes in 7.⁽²⁹⁾ At our facility, 17 CPFE patients were evaluated, and spirometry showed normal lung function and lung volumes in 12%, an obstructive pattern in 18%, and a restrictive pattern in 47%. All patients had reduced DLCO (Table 2).

In a five-year follow-up study of 16 CPFE patients, the annual decline in FVC, DLCO, and DLCO/alveolar volume was significantly higher than

was that found in a group of COPD patients.⁽³⁰⁾ In another study, the rate of decline in lung volume was found to be considerably lower in patients with CPFE than in those with IPF.⁽³¹⁾ Although DLCO values were lower in the patients with CPFE than in those with IPF, the annual rate of decline in DLCO was also significantly lower in the former. There were no differences between the two groups in terms of survival.⁽³¹⁾

One possible explanation for normal or subnormal spirometry results despite severe impairment in DLCO is that hyperinflation and greater lung compliance as a result of loss of elasticity in the areas of emphysema can compensate for the losses in volume and lung compliance caused by fibrosis. Another plausible explanation is that fibrosis prevents the early small airway closure observed in patients with emphysema.

Although a single spirometry test can underestimate the severity of the disease, Schmidt et al. demonstrated that a progressive approach,

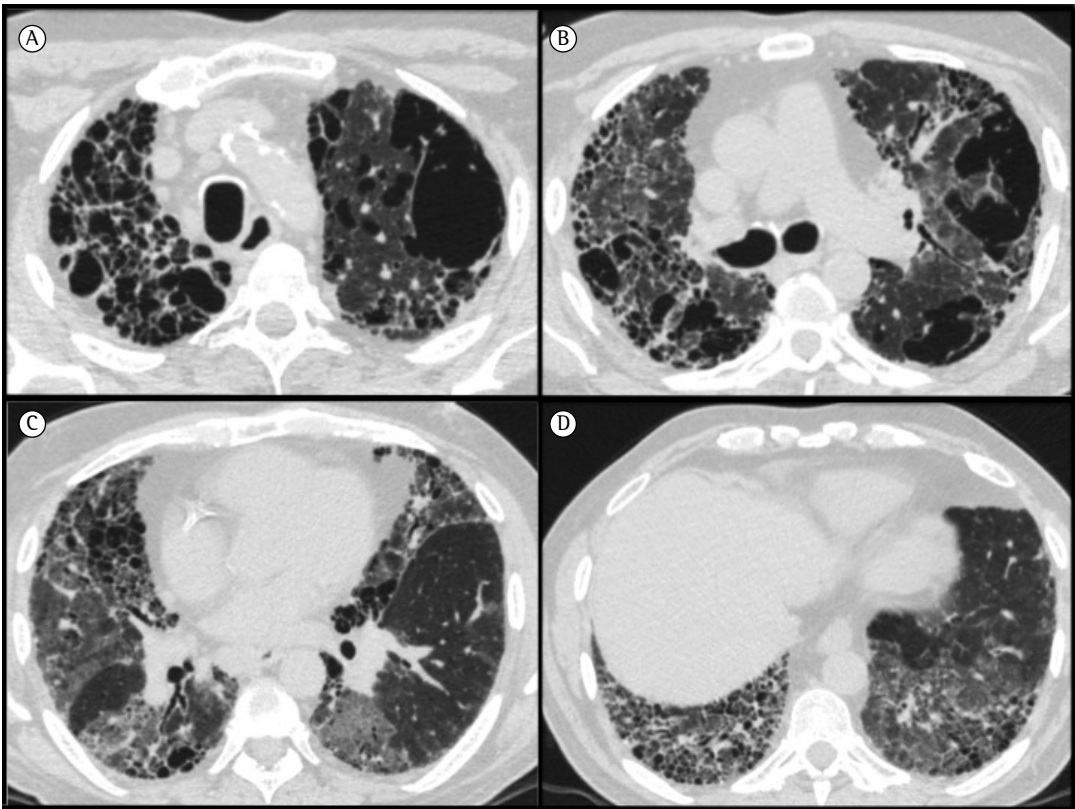


Figure 2 – CT scan of the chest of a 70-year-old male patient with combined pulmonary fibrosis and emphysema and acute exacerbation of interstitial disease. Note predominantly paraseptal emphysema in the lung apices, with architectural destruction of the lung parenchyma (A and B). Extensive areas of ground-glass opacity and honeycombing can be seen in the lower lobes (C and D).

Table 2 – Pulmonary function test results at diagnosis in 17 patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema treated at the Interstitial Lung Disease Outpatient Clinic of the University of São Paulo *Hospital das Clínicas* between 2006 and 2013.^a

Variable	Result
Obstructive pattern	3 (18)
Restrictive pattern	8 (47)
Air trapping	4 (24)
Normal spirometry and pulmonary volumes	2 (12)
Reduced DLCO	17 (100)
FVC, % predicted ^b	79 ± 16
FEV ₁ , % predicted ^b	79 ± 14
FEV ₁ /FVC ^b	0.77 ± 0.08
TLC, % predicted ^b	73 ± 17
RV/TLC ^b	0.36 ± 0.06
DLCO, % predicted ^b	30 ± 14

^aValues expressed as n (%), except where otherwise indicated.
^bValues expressed as mean ± SD.

with a longitudinal decline in FEV₁, can accurately define disease progression and predict mortality in CPFE patients.⁽³²⁾ In addition, the authors found

a correlation between the extent of emphysema on HRCT scans and the decline in FEV₁.⁽³²⁾

PAH in CPFE

The prevalence of PAH is exceedingly high in patients with CPFE, and PAH correlates with worse survival.^(3,33,34) The prevalence of PAH in CPFE patients varies from 47% to 90%, being considerably higher than that in patients with COPD or IPF alone.⁽¹⁸⁾ Indeed, the five-year survival rate in a study involving CPFE patients was 25% in those with PAH (as measured by transthoracic echocardiography), being 75% in those without PAH.⁽²⁸⁾ In another study, the finding of severe PAH on echocardiography was associated with an increased risk of death.⁽³⁵⁾

Mejia et al. conducted a study in Mexico, in which PAH was assessed by transthoracic echocardiography in a cohort of patients with IPF (with and without emphysema). Not only was PAH more prevalent in the patients with CPFE, but it was also responsible for a worse

prognosis. Another important finding was that the amount of emphysema on CT scans was directly correlated with a higher estimated systolic pulmonary artery pressure.⁽³⁴⁾

Although transthoracic echocardiography is an operator-dependent imaging modality and lacks accuracy in the diagnosis of PAH in patients with advanced lung disease, including COPD and IPF, it seems to have a good correlation with right heart catheterization studies in CPFE patients, being therefore an effective screening tool for PAH in such patients.^(18,34)

Cottin et al. retrospectively characterized PAH by means of right heart catheterization in 40 patients with CPFE. Higher pulmonary vascular resistance, higher HR, lower cardiac index, and lower DLCO were associated with a worse prognosis, the one-year survival rate being 60%. Although an evaluation of the effect of treatment was not the primary objective of the study, none of the available treatments improved survival.⁽³³⁾

Novel noninvasive methods for the diagnosis and quantification of PAH in CPFE patients have been proposed, including time-resolved magnetic resonance angiography,⁽³⁵⁾ which allows anatomic imaging of the pulmonary vasculature and evaluation of hemodynamic parameters.⁽³⁵⁾ Using this technique, Sergiacomi et al. prospectively studied 18 CPFE patients using pulmonary arterial mean transit time and time to peak enhancement as surrogate parameters for hemodynamic data (mean pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance), which were obtained through right heart catheterization performed three days before time-resolved magnetic resonance angiography was performed.⁽³⁵⁾ Pulmonary arterial mean transit time and time to peak enhancement showed good correlation with the invasive parameters.⁽³⁵⁾

Treatment and prognosis

As is the case with IPF, there is currently no effective treatment for CPFE, with the exception of smoking cessation and lung transplantation (for patients with advanced disease). Bronchodilators, however, can be prescribed to patients with a positive response to bronchodilators in pulmonary function tests. Cottin et al.⁽⁴⁾ recommended the use of N-acetylcysteine (1.8 g/day) on the basis of the results of studies investigating IPF. Oral corticosteroids and immunosuppressants have been considered an option in the setting of

CTD-associated CPFE; however, no randomized trials have been conducted.⁽⁴⁾ Lung transplantation is the only option that can improve survival.

The major causes of death in patients with CPFE are chronic respiratory failure, PAH,^(25,26) acute exacerbation,^(3,4) and lung cancer.^(36,37) Usui et al. found an 8.9% prevalence of CPFE in 1,143 consecutive patients with primary lung cancer in Japan.⁽³⁶⁾ The authors showed that, in comparison with patients with fibrosis or emphysema alone, CPFE patients had a worse survival and an increased incidence of acute exacerbation after surgery.⁽³⁶⁾

Variations in DLCO, hypoxemia, digital clubbing,⁽¹⁰⁾ mean pulmonary artery pressure,^(26,27) and decline in FEV₁⁽³²⁾ are considered better surrogates for disease progression and higher risk of mortality, allowing earlier evaluation for transplantation. Recently, Chiba et al. demonstrated that two biomarkers of fibrosis, namely KL-6 and surfactant protein D, are good indicators of the extent of fibrosis in patients with CPFE.⁽³⁸⁾ High KL-6 and surfactant protein D levels were found to correlate negatively with all lung volumes and with DLCO.⁽³⁸⁾ Kishaba et al. demonstrated that high levels of KL-6 are predictors of acute exacerbations in patients with CPFE.⁽¹⁰⁾

The prognosis and overall mortality of CPFE patients in comparison with those of IPF and COPD patients is still a matter of debate. Different enrollment criteria, duration of follow-up, heterogeneity of patients (including type of emphysema), retrospective data analysis, and lead-time bias might explain the heterogeneity of results.

Todd et al.⁽³⁹⁾ and Todd & Atamas⁽⁴⁰⁾ examined the extent and type of emphysema in a subset of patients with pulmonary fibrosis and found that patients with a combination of fibrosis with centrilobular or mixed (centrilobular and paraseptal) emphysema had better survival rates than did those with pulmonary fibrosis without emphysema, those with trivial emphysema, and those with advanced paraseptal emphysema.^(39,40) The pattern of emphysema and its extent seem to correlate with disease severity. The reasons for these findings remain unknown. One possible explanation is that patients with CPFE tend to have somewhat preserved lung volumes compared with patients with fibrosis alone; however, no retrospective studies found any correlation between preserved lung volumes

(as determined by pulmonary function tests) and better survival in patients with CPFE. In addition, there were no differences in DLCO among those groups of patients.^(39,40)

Another hypothesis for centrilobular emphysema acting as a “protective factor” is based on the fact that centrilobular emphysema is essentially caused by tobacco exposure. Some in vitro studies have shown that the proinflammatory cytokines seen in cases of cigarette smoking and emphysema have antifibrotic properties; therefore, such patients might have smaller areas of fibrosis and a better prognosis.⁽¹⁹⁾ Paraseptal emphysema might represent another lung response to smoking, leading to severe pulmonary fibrosis, or simply reflect a greater extent of fibrosis in lower lung zones, exerting traction on lung tissue located in the apices. However, the fibrotic areas seen on chest X-rays do not precede the onset of emphysema, indicating that both processes probably occur simultaneously.

Corroborating this theory, Kurashima et al. found that a greater extent of emphysema on CT scans correlated with better pulmonary function parameters and a better prognosis in comparison with those in a group of patients with IPF.⁽⁴¹⁾ The authors did not classify emphysema into subtypes and suggested that emphysema is a protective factor in patients with CPFE.⁽⁴¹⁾ Similar findings were reported by Ando et al.⁽⁴²⁾ in a study examining the relationship between pulmonary function and CT quantification of emphysema and fibrosis in CPFE, the authors having concluded that pulmonary fibrotic changes contribute more to the progression of CPFE than does emphysema.⁽⁴²⁾

The mortality rates for CPFE and IPF are similar.^(43,44) Recently, Ryerson et al. compared CPFE-IPF patients with non-CPFE IPF patients.⁽⁴⁵⁾ Although the patients with CPFE had a more extensive smoking history, greater oxygen requirements, higher pulmonary artery pressure, less restrictive physiology, and lower diffusing capacity, there was no significant difference in mortality between the two groups.⁽⁴⁵⁾

Final considerations

Pulmonologists have been accustomed to recognizing fibrosis and emphysema as two well-defined diseases. However, a large body of evidence has shown that an overlap can exist, CPFE being therefore a new entity, with unique

features. In view of the fact that most studies investigating CPFE have had a retrospective design, more studies are needed to address the role of emphysema and its subtypes, the progression of fibrosis/emphysema and its correlation with inflammation, treatment options (including the treatment of PAH), and prognosis in CPFE patients. A deeper understanding of the pathophysiology and progression of CPFE is urgently required in order to improve its management, given that there is currently no effective treatment for the disease.

References

1. Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med.* 1990;84(5):365-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111\(08\)80070-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111(08)80070-4)
2. Grubstein A, Bendayan D, Schactman I, Cohen M, Shitrit D, Kramer MR. Concomitant upper-lobe bullous emphysema, lower-lobe interstitial fibrosis and pulmonary hypertension in heavy smokers: report of eight cases and review of the literature. *Respir Med.* 2005;99(8):948-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2004.12.010>
3. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 2005;26(4):586-93. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00021005>
4. Cottin V, Nunes H, Mouthon L, Gamondes D, Lazor R, Hachulla E, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):295-304. <http://dx.doi.org/10.1002/art.30077>
5. Lubatti C, Zeni S, Ingegnoli F. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(5):e122-3. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1756-185X.2012.01747.x>
6. Cottin V, Freymond N, Cabane J, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in a patient age 28 years with severe systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2011;38(9):2082-3. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.101365>
7. Cottin V, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in connective tissue disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(5):418-27. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e328356803b>
8. Tzouveleakis A, Zacharis G, Oikonomou A, Koulelidis A, Steiropoulos P, Froudarakis M, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema associated with microscopic polyangiitis. *Eur Respir J.* 2012;40(2):505-7. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00216311>
9. Tzouveleakis A, Zacharis G, Oikonomou A, Mikroulis D, Margaritopoulos G, Koutsopoulos A, et al. Increased incidence of autoimmune markers in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *BMC Pulm Med.* 2013;13:31. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-13-31>
10. Kishaba T, Shimaoka Y, Fukuyama H, Yoshida K, Tanaka M, Yamashiro S, et al. A cohort study of mortality predictors

- and characteristics of patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *BMJ Open*. 2012;15:2(3).
11. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med*. 2011;364(10):897-906. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007285>
 12. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Zanardi C, Dexter E. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Hum Pathol*. 2010;41(3):316-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2009.09.003>
 13. Hanaoka M, Ito M, Droma Y, Ushiki A, Kitaguchi Y, Yasuo M, et al. Comparison of gene expression profiling between lung fibrotic and emphysematous tissues sampled from patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(1):17. <http://dx.doi.org/10.1186/1755-1536-5-17>
 14. Daniil Z, Koutsokera A, Gourgoulis K. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in patients exposed to agrochemical compounds. *Eur Respir J*. 2006;27(2):434. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00124505>
 15. Karkhanis VS, Joshi JM. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in a tyre industry worker. *Lung India*. 2012;29(3):273-6. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-2113.99116>
 16. Roshan R, Gupta M, Kulshrestha R, Menon B, Chhabra SK. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in a welder. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2012;77(1):26-8.
 17. Rogliani P, Mura M, Mattia P, Ferlosio A, Farinelli G, Mariotta S, et al. HRCT and histopathological evaluation of fibrosis and tissue destruction in IPF associated with pulmonary emphysema. *Respir Med*. 2008;102(12):1753-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.07.010>
 18. Portillo Carroz K, Roldán Sánchez J, Morera Prat J. Combined pulmonary fibrosis and emphysema [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(12):646-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2010.06.011>
 19. Hoyle GW, Li J, Finkelstein JB, Eisenberg T, Liu JY, Lasky JA, et al. Emphysematous lesions, inflammation, and fibrosis in the lungs of transgenic mice overexpressing platelet-derived growth factor. *Am J Pathol*. 1999;154(6):1763-75. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65432-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65432-6)
 20. Lundblad LK, Thompson-Figueroa J, Leclair T, Sullivan MJ, Poynter ME, Irvin CG, et al. Tumor necrosis factor- α overexpression in lung disease: a single cause behind a complex phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(12):1363-70. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200410-1349OC>
 21. Lee CG, Cho S, Homer RJ, Elias JA. Genetic control of transforming growth factor- β 1-induced emphysema and fibrosis in the murine lung. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(6):476-7. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200603-040MS>
 22. Tasaka S, Mizoguchi K, Funatsu Y, Namkoong H, Yamasawa W, Ishii M, et al. Cytokine profile of bronchoalveolar lavage fluid in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology*. 2012;17(5):814-20. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02182.x>
 23. Cottin V, Reix P, Khouatra C, Thivolet-Béjui F, Feldmann D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with familial SFTPC mutation. *Thorax*. 2011;66(10):918-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.151407>
 24. Epaul R, Delestrain C, Louha M, Simon S, Fanen P, Tazi A. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with ABCA3 mutations. *Eur Respir J*. 2014;43(2):638-41. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00145213>
 25. Nunes H, Monnet I, Kannengiesser C, Uzunhan Y, Valeyre D, Kambouchner M, et al. Is telomeropathy the explanation for combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome?: report of a family with TERT mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(6):753-4. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201309-1724LE>
 26. Chilosi M, Carloni A, Rossi A, Poletti V. Premature lung aging and cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and COPD/emphysema. *Transl Res*. 2013;162(3):156-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2013.06.004>
 27. Brillet PY, Cottin V, Letoumelin P, Landino F, Brauner MW, Valeyre D, et al. Combined apical emphysema and basal fibrosis syndrome (emphysema/fibrosis syndrome): CT imaging features and pulmonary function tests [Article in French]. *J Radiol*. 2009;90(1 Pt 1):43-51. [http://dx.doi.org/10.1016/S0221-0363\(09\)70077-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0221-0363(09)70077-0)
 28. Cottin V, Cordier JF. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Chest*. 2009;136(1):1-2 <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-0538>
 29. Silva DR, Gazzana MB, Barreto SS, Knorst MM. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema in smokers. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):779-86. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001000005>
 30. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hayashi R, Hanaoka M, Honda T, Kubo K. Annual changes in pulmonary function in combined pulmonary fibrosis and emphysema: over a 5-year follow-up. *Respir Med*. 2013;107(12):1986-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.06.015>
 31. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, Tanaka M, Kuraki T, Fujita M, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009;103(8):1209-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.02.001>
 32. Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, Sundaram B, Han MK, Gross BH, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J*. 2011;38(1):176-83. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00114010>
 33. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010;35(1):105-11. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00038709>
 34. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;136(1):10-5. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-2306>
 35. Sergiacomi G, Bolacchi F, Cadioli M, Angeli ML, Fucci F, Crusco S, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: 3D time-resolved MR angiographic evaluation of pulmonary arterial mean transit time and time to peak enhancement. *Radiology*. 2010;254(2):601-8. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.09081546>
 36. Usui K, Tanai C, Tanaka Y, Noda H, Ishihara T. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology*. 2011;16(2):326-31. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01907.x>

37. Kwak N, Park CM, Lee J, Park YS, Lee SM, Yim JJ, et al. Lung cancer risk among patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respir Med*. 2014;108(3):524-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.11.013>
38. Chiba S, Ohta H, Abe K, Hisata S, Ohkouchi S, Hoshikawa Y, et al. The diagnostic value of the interstitial biomarkers KL-6 and SP-D for the degree of fibrosis in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Pulm Med*. 2012;2012:492960. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/492960>
39. Todd NW, Jeudy J, Lavania S, Franks TJ, Galvin JR, Deepak J, et al. Centrilobular emphysema combined with pulmonary fibrosis results in improved survival. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2011;4(1):6. <http://dx.doi.org/10.1186/1755-1536-4-6>
40. Todd NW, Atamas SP. Survival in pulmonary fibrosis combined with emphysema: likely defined by characteristics of specific patient subpopulations. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2011;4:17. <http://dx.doi.org/10.1186/1755-1536-4-17>
41. Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N, Kanauchi T, Ueda M, Hoshi T, et al. The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2010;15(5):843-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01778.x>
42. Ando K, Sekiya M, Tobino K, Takahashi K. Relationship between quantitative CT metrics and pulmonary function in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Lung*. 2013;191(6):585-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-013-9513-1>
43. Jankowich MD, Polsky M, Klein M, Rounds S. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiration*. 2008;75(4):411-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000107048>
44. Jankowich MD, Rounds S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema alters physiology but has similar mortality to pulmonary fibrosis without emphysema. *Lung*. 2010;188(5):365-73. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-010-9251-6>
45. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013;144(1):234-40. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2403>

About the authors

Olívia Meira Dias

Attending Physician. Department of Cardiorespiratory Diseases, *Instituto do Coração* – InCor, Heart Institute – University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

Bruno Guedes Baldi

Attending Physician. Department of Cardiorespiratory Diseases, *Instituto do Coração* – InCor, Heart Institute – University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

André Nathan Costa

Attending Physician. Department of Cardiorespiratory Diseases, *Instituto do Coração* – InCor, Heart Institute – University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

Full Professor. Department of Cardiorespiratory Diseases, *Instituto do Coração* – InCor, Heart Institute – University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

Case Report

Simultaneous interstitial pneumonitis and cardiomyopathy induced by venlafaxine^{*,**}

Pneumonite intersticial e miocardiopatia
simultâneas induzidas por venlafaxina

Pedro Gonalo Ferreira, Susana Costa, Nuno Dias,
Ant3nio Jorge Ferreira, F3tima Franco

Abstract

Venlafaxine is a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor used as an antidepressant. Interindividual variability and herb-drug interactions can lead to drug-induced toxicity. We report the case of a 35-year-old female patient diagnosed with synchronous pneumonitis and acute cardiomyopathy attributed to venlafaxine. The patient sought medical attention due to dyspnea and dry cough that started three months after initiating treatment with venlafaxine for depression. The patient was concomitantly taking *Centella asiatica* and *Fucus vesiculosus* as phytotherapeutic agents. Chest CT angiography and chest X-ray revealed parenchymal lung disease (diffuse micronodules and focal ground-glass opacities) and simultaneous dilated cardiomyopathy. Ecocardiography revealed a left ventricular ejection fraction (LVEF) of 21%. A thorough investigation was carried out, including BAL, imaging studies, autoimmune testing, right heart catheterization, and myocardial biopsy. After excluding other etiologies and applying the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale, a diagnosis of synchronous pneumonitis/cardiomyopathy associated with venlafaxine was assumed. The herbal supplements taken by the patient have a known potential to inhibit cytochrome P450 enzyme complex, which is responsible for the metabolism of venlafaxine. After venlafaxine discontinuation, there was rapid improvement, with regression of the radiological abnormalities and normalization of the LVEF. This was an important case of drug-induced cardiopulmonary toxicity. The circumstantial intake of inhibitors of the CYP2D6 isoenzyme and the presence of a CYP2D6 slow metabolism phenotype might have resulted in the toxic accumulation of venlafaxine and the subsequent clinical manifestations. Here, we also discuss why macrophage-dominant phospholipidosis was the most likely mechanism of toxicity in this case.

Keywords: Cardiomyopathy, dilated; Lung diseases, interstitial; Antidepressive agents, second-generation/toxicity; Herb-drug interactions.

Resumo

A venlafaxina 3 um inibidor de recapta3o de serotonina e noradrenalina utilizado como antidepressivo. A variabilidade individual ou intera33es entre fitoter3picos e f3rmacos podem causar toxicidade induzida por drogas. Relatamos o caso de uma paciente de 35 anos diagnosticada com pneumonite intersticial e miocardiopatia dilatada atribu3das 3 venlafaxina. A paciente procurou atendimento m3dico devido a dispneia e tosse seca, que comearam tr3s meses ap3s iniciar tratamento com venlafaxina para depress3o. Concomitantemente tomava suplementos fitoter3picos contendo *Centella asiatica* e *Fucus vesiculosus*. A radiografia e a CT de t3rax revelaram doena pulmonar parenquimatosa (micron3dulos difusos e opacidades em vidro fosco) e, simultaneamente, foi diagnosticada uma miocardiopatia por ecocardiograma, que revelou uma fra3o de eje3o ventricular esquerda (FEVE) de 21%. Uma investiga3o ampla foi realizada, incluindo LBA, estudos de imagem, detec3o de doenas autoimunes, cateterismo card3aco direito e bi3psia mioc3rdica. Ap3s a exclus3o de outras etiologias e a aplica3o da Escala de Probabilidade de Rea33es Adversas a Medicamentos de Naranjo, foi assumido o diagn3stico de pneumonite/miocardiopatia s3ncronas associadas 3 venlafaxina. J3 foi demonstrado que os suplementos fitoter3picos utilizados pela paciente podem inibir a isoenzima do complexo enzim3tico citocromo P450, respons3vel pelo metabolismo da venlafaxina. Ap3s a descontinua3o da venlafaxina, verificou-se uma r3pida melhora cl3nica com regress3o das altera33es radiol3gicas e normaliza3o da FEVE. Este 3 um importante caso de toxicidade cardiopulmonar induzida por droga. A administra3o circunstancial de inibidores da isoenzima CYP2D6 e a presena de um fen3tipo de metaboliza3o lenta de CYP2D6 podem ter resultado na acumula3o t3xica da venlafaxina e na manifesta3o cl3nica subsequente. Aqui, 3 discutida a hip3tese de a fosfolipidose macrof3gica ser o mecanismo de toxicidade.

Descritores: Cardiomiopatia dilatada; Doenas pulmonares intersticiais; Antidepressivos de segunda gera3o/toxicidade; Toxicidade de Drogas; Intera33es ervas-drogas.

^{*}Study carried out in the Department of Pulmonology, Department of Cardiology, Advanced Heart Failure Treatment Unit, and Department of Anatomopathology, Coimbra Hospital and University Center, Coimbra, Portugal.

Correspondence to: Pedro Gonalo Ferreira. Avenida Fernando Namora, 89, 33 esquerdo, 3030-185, Coimbra, Portugal.

Tel. 035 196 6523825. E-mail: p_goncalof@hotmail.com

Financial support: None.

Submitted: 8 May 2013. Accepted, after review: 28 August 2013.

^{**}A vers3o completa em portugu3s deste artigo est3 dispon3vel em www.jornaldepneumologia.com.br

Introduction

Drug-induced lung and heart disease can result from individual drug toxicity or drug-to-drug interactions, with impairment of kinetics and metabolism.^(1,2) The causal link between drug intake and an idiosyncratic reaction is usually difficult to recognize, especially in cases of patients treated with multiple medications.^(1,3) Therefore, high clinical suspicion and a thorough study are often necessary. The molecular basis of toxic lung injury is still poorly defined for the majority of the presently known offending drugs.⁽²⁾

We report the third case of a patient with synchronous interstitial pneumonitis and acute cardiomyopathy induced by venlafaxine, with a new insight regarding the potential lesion mechanism.

Case report

A 35-year-old female patient presented with progressive dyspnea over the previous

three months, New York Heart Association (NYHA) functional class III, myalgia, and dry cough. She was hospitalized and submitted to CT angiography of the chest, which excluded pulmonary thromboembolic disease but revealed hazy parenchymal micronodules, thickening of interlobular septa, and subtle bilateral areas of ground-glass attenuation, mainly in the upper lobes, without adenopathies or pleuropericardial effusion (Figure 1). A chest X-ray revealed a mixed (reticular and micronodular) pattern and cardiomegaly (Figure 2). Simultaneously, she was diagnosed with subacute severe heart failure due to a dilated cardiomyopathy.

The patient had a history of depression and was started on a slow-release formulation of venlafaxine three months prior. For the last year, she had been taking *Centella asiatica* and *Fucus vesiculosus* as phytotherapeutic supplements for weight loss. The patient had no history of smoking, alcohol use, or illicit drug use. Previous medical examinations had been negative for heart



Figure 1 – Chest CT scans at admission revealing hazy parenchymal micronodules (short arrows) with thickening of interlobular septa and subtle diffuse areas of ground glass attenuation (long arrows).

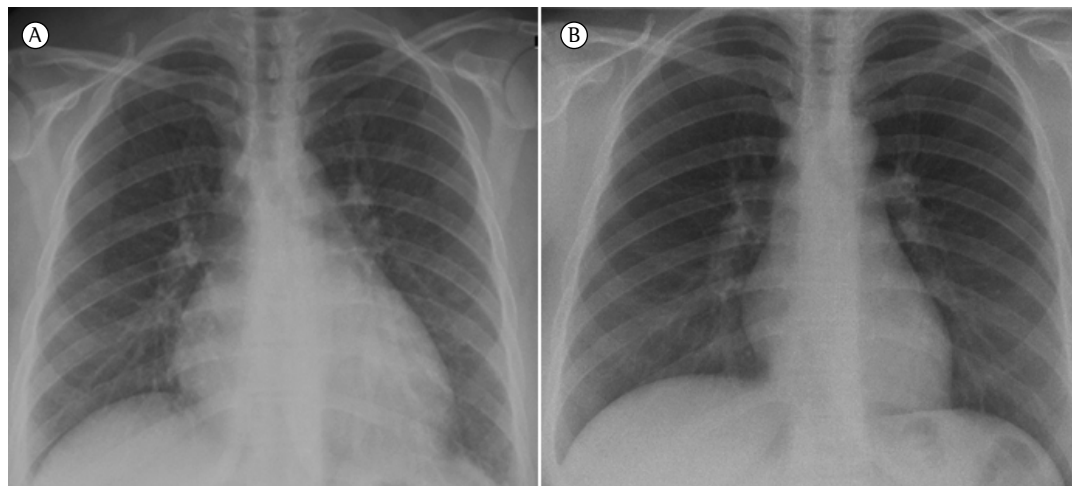


Figure 2 – In A, a chest X-ray taken at admission showing a mixed interstitial pattern (reticular and micronodular) and cardiomegaly. In B, a chest X-ray taken at discharge showing the normalization of the lung fields and of the cardiac silhouette.

disease, and there was neither a relevant family history nor a history of occupational exposure.

Clinical examination revealed apyrexia, mild hypotension, and an SpO₂ of 94%. On auscultation, there were crackles at both lung bases, with a grade II/VI holosystolic murmur typical of mitral regurgitation. The jugular vein was not turgescient, nor was there hepatomegaly or peripheral edema.

Electrocardiography showed a normal sinus rhythm, ventricular premature beats, and T-wave inversion in leads V4-V6, referred to as “strain”; an initial left ventricular ejection fraction (LVEF) of 21% was identified on radionuclide angiography; biatrial dilatation, severe left ventricular enlargement (71/60 mm), and severely impaired global systolic function (LVEF = 20%) were also found; moderate right ventricular enlargement with systolic impairment—tricuspid annular plane systolic excursion of 15 mm (normal value, 15–20 mm), S' velocity of 0.06 m/s (normal value, > 0.15 m/s)—and severe functional mitral and tricuspid regurgitations were found on echocardiography.

Heart catheterization revealed normal coronary arteries and a cardiac index of 2.36 L · min⁻¹ · m⁻² (normal value, 2.6–4.2 L · min⁻¹ · m⁻²). Myocardial biopsies presented mixed cellularity without fibrosis or any other form of infiltration. Tests for DNA detection were negative for herpes simplex virus, human herpesvirus 6 (HHV-6), HHV-8, cytomegalovirus, BK virus, and Epstein-Barr virus.

Pulmonary function test results were normal. However, the diffusion capacity was slightly low (PaO₂/FiO₂ = 320).

Blood workup presented normal inflammatory parameters, euthyroidism, and a brain natriuretic peptide level of 963.6 pg/mL (normal value, < 100 pg/mL). Renal and hepatic parameters, complement proteins, and urinary sediment were all normal. The serological panel was negative for HIV, syphilis, *Mycoplasma* sp., *Coxiella* sp., cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, parvovirus B19, and HHV-6. The results of testing for autoimmune disease were unremarkable.

Bronchoscopy results were normal. The BAL fluid presented normal cellularity, a low CD4/CD8 lymphocyte ratio (0.7), and a massive presence of foamy macrophages (Figure 3). The microbiological study on BAL fluid was negative. No transbronchial lung biopsies were obtained,

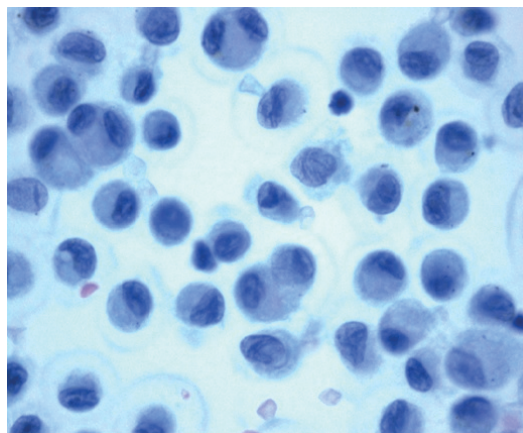


Figure 3 – Photomicrograph showing foamy macrophages in the BAL fluid (May-Grünwald-Giemsa; magnification, ×400).

because of ventricular tachycardia during the examination.

The patient was started on standard therapy without improvement. Inotropic support was then initiated. However, no improvement was seen over the course of a week. At that time, the decision was made to discontinue venlafaxine. Two weeks later, an HRCT revealed notorious improvement, with only a few centrilobular nodules remaining in the right lower lobe. Together with that radiological upswing, there was an overall improvement, and the LVEF was up to 35% at discharge.

Four months later, the patient presented with an LVEF close to normal (50%), NYHA functional class I, maintaining only mild left ventricle enlargement (60/40 mm), and mild mitral regurgitation. Most of the cardiac medications were therefore discontinued.

Discussion

There have been various reports on adverse effects related to venlafaxine. Acute and subacute interstitial pneumonitis have been reported^(4–7) as have cases of eosinophilic pneumonia,^(8,9) although the mechanisms involved have yet to be elucidated.

The diagnosis of drug-induced interstitial lung disease is hindered by its clinical nonspecificity, interindividual variations, the confounding effect of comorbidities, and treatment with multiple medications.⁽⁴⁾ In addition, cases of venlafaxine-induced acute heart failure have been described, some even in previously healthy patients under standard dosing regimens.^(4,10) One group of authors

reported dilated cardiomyopathy and cardiogenic shock in a patient with previously normal heart function, with recovery of the LVEF after the discontinuation of the medication.⁽¹⁰⁾ Using the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale,⁽¹¹⁾ a probable link with venlafaxine was found.⁽¹⁰⁾ Although the mechanism of heart injury is still not fully understood, drug-induced inhibition of myocardial norepinephrine reuptake and blockade of cardiac sodium channels have been reported.⁽¹²⁾

The cytochrome P450 (CYP) superfamily is present in human lung tissue and participates in the enzymatic inactivation of numerous xenobiotics.⁽¹³⁾ Metabolic differences related to CYP polymorphisms contribute to interindividual variability reflected in drug responses and unexpected toxicity.⁽²⁾ One group of authors showed that, among 59 patients with drug-induced interstitial lung disease, 54 (91.5%) had at least one of the studied CYP variant genes.⁽²⁾ In 87% of those patients, the presence of such genes was found to be relevant to their clinical profile.⁽²⁾

Venlafaxine is an antidepressant that is metabolized to O-desmethylvenlafaxine (ODV) by the isoenzyme CYP2D6 and, to a lesser extent, by CYP3A4.⁽¹⁴⁾ For numerous psychotropic drugs, CYP2D6 is a high-affinity/low-capacity enzyme whose polymorphisms can phenotypically determine slow, extended, or rapid metabolism.^(15,16) Because a less functional variant might be able to precipitate severe manifestations,⁽¹⁵⁾ the administration of venlafaxine to CYP2D6 slow metabolizers or the coadministration with CYP2D6 inhibitor drugs carries the risk of drug accumulation and subsequent cellular/organic insult.⁽¹⁶⁾ It has been shown that *Centella asiatica* can induce moderate-to-strong inhibition of CYP2D6⁽¹⁷⁾ and that *Fucus vesiculosus* can also inhibit the cytochrome P450 enzyme complex.⁽¹⁸⁾ Accordingly, although the CYP2D6 profile of our patient had not been tested, we hypothesize that she was a CYP2D6 slow metabolizer or that the inhibitory action of the concomitant use of the herbal drugs contributed to venlafaxine accumulation, leading to cardiopulmonary toxicity.

Drug-induced phospholipidosis (DIP) is characterized by intracellular accumulation of phospholipids in various body tissues and formation of lamellar bodies, leading to a foamy macrophage appearance at light microscopy.⁽¹⁹⁾ It can be caused by over 50 drugs sharing a particular molecular structure, with hydrophobic

and hydrophilic regions, denominated cationic amphiphilic drugs (CADs).⁽²⁰⁾ The venlafaxine formulation used by our patient was analyzed by the Department of Organic Chemistry, University of Coimbra, Portugal. The patient was taking a formulation of the racemic mixture of (R/S)-1-[(2-dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-cyclohexanol hydrochloride. Its structure combines a hydrophilic cationic component (terminal amine and tertiary alcohol groups) with a hydrophobic nonpolar component (aromatic ring methoxylation and cyclohexyl group), conferring amphiphilicity.⁽²¹⁾ In addition, it has a cationic property,⁽²²⁾ because ODV presents an acidic phenol group (from the hydrolysis of the methyl ethers connected to the aromatic ring) and the amine group can undergo extensive intramolecular protonation, becoming a CAD by staying in zwitterion form (negative aromatic-O- and positive H+ amine groups). This fact, supported by the clinical context and the massive presence of foamy macrophages observed in the BAL fluid, strongly suggests a mechanism of venlafaxine-induced phospholipidosis.

Although DIP can occur from hours to months after the beginning of treatment,⁽¹⁹⁾ its precise mechanisms have yet to be completely clarified. Lysosomes act as a place of accumulation of CADs and phospholipids because of their direct connection with CADs and the inhibition of phospholipases.^(19,20) Because lysosomes participate in a wide variety of cellular processes, there might be ionic transport impairment, oxidative phosphorylation, heterophagy, autophagy, organelle recycling, cell membrane repairing, and cell cycle regulation. Three recognized damage patterns can occur: macrophage-dominant phospholipidosis (the commonest), parenchymal-cell-dominant phospholipidosis, and localized phospholipidosis.⁽¹⁹⁾

Another typical feature of DIP is its reversibility after drug discontinuation.⁽¹⁾ Because phospholipid levels normalize and drug efflux occurs, organic, functional, and radiological abnormalities usually improve from weeks to months.⁽¹⁹⁾ Reversibility is usually complete, but permanent damage can subside in cases of more severe organic injury.⁽²⁾

The present case details the occurrence of cardiopulmonary toxicity, which was probably associated with venlafaxine. The case occurred in a previously healthy 35-year-old patient submitted to exhaustive investigation after the exclusion

of other possible causes. Only two similar cases have been reported in the literature.⁽⁴⁾

We recognized the concomitant intake of two herbal drugs known to inhibit the specific metabolizing isoenzyme of venlafaxine, which would explain the accumulation of venlafaxine and ODV to toxic levels. The strong temporal connection between the drug intake and the clinical manifestations and, conversely, between the drug discontinuation and the rapid improvement in lung abnormalities and heart function, provides additional support for that hypothesis. For ethical reasons, rechallenge with venlafaxine was not carried out. After an objective analysis, considering the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale,⁽¹¹⁾ we made a diagnosis of venlafaxine-induced cardiopulmonary toxicity.

A DIP could be the mechanism of toxicity, because venlafaxine is a potential CAD, as well as because there were striking quantities of foamy macrophages in the BAL fluid, a low CD4/CD8 T lymphocyte ratio in the blood and BAL fluid, and features that were consistent with a “macrophage-dominant phospholipidosis” subtype pattern.

The present case highlights the importance of high clinical suspicion for the timely recognition of drug-induced cardiopulmonary toxicity, especially in cases of initially unexplained disease. Prompt discontinuation of the drug usually results in remarkable clinical and prognostic improvement.

Acknowledgments

The authors would like to thank Professor Vítor Sobral of the Department of Chemistry of the University of Coimbra for his vital contribution in the analysis of the chemical structure of venlafaxine.

References

- Nemery B, Bast A, Behr J, Borm PJ, Bourke SJ, Camus PH, et al. Interstitial lung disease induced by exogenous agents: factors governing susceptibility. *Eur Respir J Suppl.* 2001;32:30s-42s.
- Wijnen PA, Drent M, Nelemans PJ, Kuijpers PM, Koek GH, Neef C, et al. Role of cytochrome P450 polymorphisms in the development of pulmonary drug toxicity. *Drug Saf.* 2008;31(12):1125-34. <http://dx.doi.org/10.2165/0002018-200831120-00008>
- Wijnen P, Bekers O, Drent M. Relationship between drug-induced interstitial lung diseases and cytochrome P450 polymorphisms. *Curr Opin Pul Med.* 2010;16(5):496-502. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e32833c06f1>
- Drent M, Singh S, Gorgels AP, Hansell DM, Bekers O, Nicholson AG, et al. Drug-induced pneumonitis and heart failure simultaneously associated with venlafaxine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(7):958-61. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200207-739CR>
- Vázquez MJ, Carretero Quevedo B. Pneumonitis related to venlafaxine. *Psychosomatics.* 2008;49(1):84-5. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.psy.49.1.84>
- Turner RC, Nelson JE, Roberts BT, Gillam DM. Venlafaxine-associated interstitial pneumonitis. *Pharmacotherapy.* 2005;25(4):626-9. <http://dx.doi.org/10.1592/phco.25.4.626.61029>
- Borderías Clau L, Marigil Gómez MA, Val Adán P, Marcén Letosa M, Biescas López R, Garrapiz López FJ. Hypersensitivity pneumonitis due to venlafaxine [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(10):571-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S1579-2129\(08\)60104-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1579-2129(08)60104-4)
- Fleisch MC, Blauer F, Gubler JG, Kuhn M, Scherer TA. Eosinophilic pneumonia and respiratory failure associated with venlafaxine treatment. *Eur Respir J.* 2000;15(1):205-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00.15120500>
- Priou P, Gagnadoux F, Dehé C, Hureauux J, Pearson C, Urban T, et al. Drug-induced pneumonitis in a patient treated with venlafaxine and propranolol [Article in French]. *Rev Mal Respir.* 2008;25(5):610-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0761-8425\(08\)71620-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0761-8425(08)71620-6)
- Charniot JC, Vignat N, Monsuez JJ, Kidouche R, Avramova B, Artigou JY, et al. Cardiogenic shock associated with reversible dilated cardiomyopathy during therapy with regular doses of venlafaxine. *Am J Emerg Med.* 2010;28(2):256.e1-5.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45. <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
- Khalifa M, Daleau P, Turgeon AJ. Mechanism of sodium channel block by venlafaxine in guinea pig ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;291(1):280-4.
- Zhang JY, Wang Y, Prakash C. Xenobiotic-metabolizing enzymes in human lung. *Curr Drug Metab.* 2006;7(8):939-48. <http://dx.doi.org/10.2174/138920006779010575>
- Veeffkind AH, Haffmans PM, Hoencamp E. Venlafaxine serum levels and CYP2D6 genotype. *Ther Drug Monit.* 2000;22(2):202-8. <http://dx.doi.org/10.1097/00007691-200004000-00011>
- Eichelbaum M, Evert B. Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1996;23(10-11):983-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1681.1996.tb01154.x>
- Shams ME, Arneth B, Hiemke C, Dragicevic A, Müller MJ, Kaiser R, et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(5):493-502. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2710.2006.00763.x>
- Pan Y, Abd-Rashid BA, Ismail Z, Ismail R, Mak JW, Pook PC, et al. In vitro modulatory effects on three major human cytochrome P450 enzymes by multiple active constituents and extracts of *Centella asiatica*. *J Ethnopharmacol.* 2010;130(2):275-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2010.05.002>
- Parys S, Kehraus S, Krick A, Glombitza KW, Carmeli S, Klimo K, et al. In vitro chemopreventive potential of fucophlorethols from the brown alga *Fucus vesiculosus* L. by anti-oxidant activity and inhibition of selected cytochrome P450 enzymes. *Phytochemistry.* 2010;71(2-3):221-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2009.10.020>

19. Nonoyama T, Fukuda R. Drug-induced phospholipidosis-pathological aspects and its prediction. *J Toxicol Pathol.* 2008;21(1):9-24. <http://dx.doi.org/10.1293/tox.21.9>
20. Anderson N, Borlak J. Drug-induced phospholipidosis. *FEBS Lett.* 2006;580(23):5533-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2006.08.061>
21. Jamal MA, Bukhari IH, Muneer M, Shahzad K. Influence of external factors on self-aggregation of amphiphilic antidepressant drug: a thermodynamic study. *J Chem Soc Pakistan.* 2013;35(2):262-6.
22. Balasubramaniam J, Bindu K, Rao VU, Ray D, Haldar R, Brzezczko AW. Effect of superdisintegrants on dissolution of cationic drugs. *Dissolut Technol.* 2008;15(2):18-25.

About the authors

Pedro Gonalo Ferreira

Physician. Department of Pulmonology, Coimbra Hospital and University Center, Coimbra, Portugal.

Susana Costa

Physician. Department of Cardiology, Advanced Heart Failure Treatment Unit, Coimbra Hospital and University Center, Coimbra, Portugal.

Nuno Dias

Physician. Department of Anatomopathology, Coimbra Hospital and University Center, Coimbra, Portugal.

Ant3nio Jorge Ferreira

Physician. Department of Pulmonology Coimbra Hospital and University Center, Coimbra, Portugal.

F3tima Franco

Physician. Department of Cardiology, Advanced Heart Failure Treatment Unit, Coimbra Hospital and University Center, Coimbra, Portugal.

Câncer de pulmão e schwannoma – as armadilhas da tomografia por emissão de prótons

Lung cancer and schwannoma – the pitfalls of positron emission tomography

Fernando Luiz Westphal, Luiz Carlos de Lima, José Correa Lima-Netto, Michel de Araújo Tavares, Felipe de Siqueira Moreira Gil

Ao Editor:

Os exames de imagem costumam ter um papel importante no estadiamento pelo sistema tumor-nódulo-metástase das neoplasias pulmonares na avaliação dos fatores tumor e nódulo. A interpretação da *positron emission tomography* (PET, tomografia por emissão de pósitrons) passa por uma curva de aprendizado na avaliação dos achados; essa técnica permite estimar a atividade metabólica da lesão, facilitando assim o diagnóstico diferencial entre doenças malignas e benignas, bem como a extensão de uma doença maligna. A utilização da PET no estudo da neoplasia pulmonar pode induzir a resultados falso-negativos, tais como na presença de hiperglicemia descompensada, lesões pequenas ou lesões de baixa atividade metabólica.^(1,2) Ademais, podem ocorrer resultados falso-positivos, como nos casos de doenças inflamatórias ou na ocorrência de tumores concomitantes.

Relatamos o caso de um paciente do sexo masculino (61 anos) com infecção das vias aéreas que procurou atendimento em nossa unidade de urgência em outubro de 2011. A radiografia de tórax revelou atelectasia do lobo superior direito, confirmada pela TC de tórax. (Figura 1A)

À fibrobroncoscopia, foi evidenciada lesão vegetante em óstio do lobo superior direito, causando oclusão total da luz brônquica e envolvimento da carina secundária, sem acometimento de traqueia. O estudo histopatológico da lesão foi compatível com carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado. Com exceção da glicose sérica aumentada, os demais exames de função sanguínea e renal foram inalterados.

A PET revelou uma lesão paramediastinal sólida em lobo superior direito, de contornos lobulados, medindo 3,0 × 2,4 cm e *standardized uptake value* (SUV, valor padronizado de captação) de 12,2. A lesão determinava oclusão do brônquio para o

lobo superior direito, sendo assim responsável pela atelectasia. Ademais, o exame indicava a presença de uma imagem sugestiva de linfonodomegalia no mediastino superior, à direita, com cerca de 2,0 cm e SUV de 3,8 (Figura 1B).

O paciente foi submetido a uma lobectomia em manga do lobo pulmonar superior direito e linfadenectomia radical, com abordagem da cadeia comprometida (Figura 2A). A análise histopatológica da lesão em ápice pulmonar direito foi carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado, de caráter infiltrativo, medindo 3,2 × 1,6 cm, apresentando infiltração angiolinfática e constando acentuada desmoplasia e focos necróticos, além de esparsos focos de diferenciação escamosa. A análise do nódulo em mediastino superior identificou, em lugar de linfonodomegalia, um schwannoma benigno encapsulado (Figura 2B), bem delimitado, sem atipias celulares ou áreas de necrose. Não houve complicações pós-operatórias, e o paciente foi submetido à quimioterapia. Após um ano, os exames de rastreamento de metástase estavam negativos para doença metastática ou recidiva.

Dentre os tumores neurogênicos benignos que acometem o mediastino, os schwannomas (ou neurilemomas, como também são chamados) dividem com os neurofibromas a incidência de 95% dos casos. O schwannoma é uma neoplasia mesenquimal originada das células de Schwann da bainha dos nervos e comumente afeta o mediastino, podendo também ser encontrado em abdome, pelve e, com acentuada raridade, na parede torácica. Essas neoplasias costumam atingir igualmente homens e mulheres e são benignas em até 90% dos casos. Apresentam-se, em geral, bem delimitados e assintomáticos, sendo diagnosticados incidentalmente, geralmente após os 30 anos de idade.^(3,4) Como a absorção de 18F-fluordesoxiglicose (FDG) pelos schwannomas

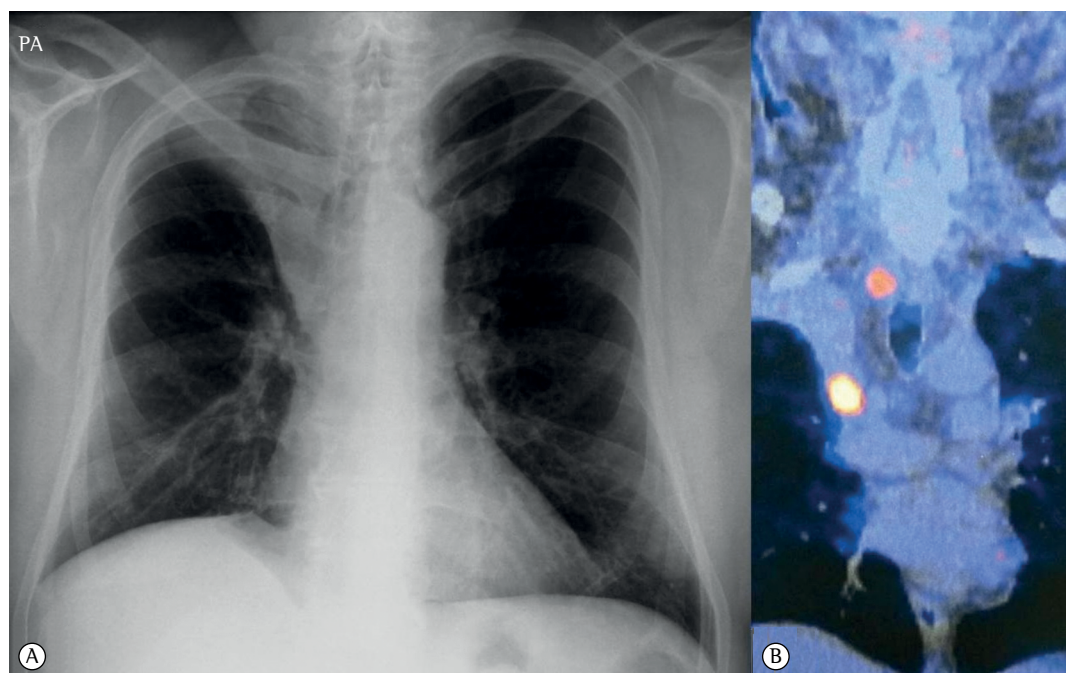


Figura 1 - Em A, radiografia do tórax na incidência posteroanterior demonstrando imagem triangular radiopaca no lobo superior direito que determina retração cranial, fissural e do hilo correspondente, sugerindo atelectasia. Em B, imagem de tomografia por emissão de prótons e TC com fusão de imagens no plano coronal demonstrando duas imagens ovaladas com hipercaptação do radiofármaco, sendo uma paramediastinal em lobo superior direito, que determinava oclusão do brônquio para o lobo superior direito e, consequentemente, atelectasia. A segunda imagem de lesão situava-se na cadeia paratraqueal direita sugerindo linfonodomegalia inicialmente mas confirmada pelo exame histopatológico como schwannoma.



Figura 2 - Em A, fotografia do lobo superior direito e da lesão mediastinal ressecados. Em B, fotografia da lesão mediastinal em destaque.

é variável, com SUV variando de 1,9 a 12,0, a PET possui uma limitação importante na distinção entre o schwannoma e as neoplasias malignas

da bainha de nervos periféricos.⁽⁵⁾ É justamente devido a essa possibilidade de captação de altos valores de FDG que, muitas vezes, o schwannoma não pode ser distinguido de um tumor maligno antes da biópsia ou cirurgia.

O tratamento adequado do câncer pulmonar necessita de estadiamento acurado, que é baseado no tamanho do tumor, no envolvimento linfonodal regional e na presença de metástases. Embora a TC de tórax seja considerada como a modalidade de escolha para o diagnóstico de metástases intratorácicas, não há consenso em relação ao estudo das metástases. A PET-TC foi introduzida e desenvolvida como uma modalidade integrada para o estadiamento nodal acurado e a detecção de lesões metastáticas de corpo inteiro. Comumente, a PET-TC tem uma eficácia maior que a TC de tórax para o estadiamento do câncer pulmonar, ajudando a identificar metástases à distância que não são encontradas por métodos tradicionais em 5-20% dos pacientes, e pode influenciar nas estratégias de tratamento e ajudar a prever a sobrevida.⁽⁶⁾ Apesar de a doença neoplásica ser considerada neoplasia no estágio N2, a cirurgia

foi indicada por tratar-se de um só gânglio comprometido, potencialmente ressecável.

Uma vez que a absorção de FDG pelos schwannomas é amplamente variável, dificultando sua diferenciação apenas por meio de imagens, os achados da PET no estudo de massas pulmonares devem ser analisados com cuidado, assim como os linfonodos com SUV alto que devem ser biopsiados, a fim de evitar um diagnóstico ou estadiamento errôneo e os efeitos deletérios de resultados falso-positivos.

Fernando Luiz Westphal

**Coordenador de Ensino e Pesquisa,
Hospital Universitário Getúlio Vargas,
Faculdade de Medicina, Universidade
Federal do Amazonas, Manaus (AM)
Brasil**

Luiz Carlos de Lima

**Chefe, Serviço de Cirurgia Torácica,
Hospital Universitário Getúlio Vargas,
Faculdade de Medicina, Universidade
Federal do Amazonas, Manaus (AM)
Brasil**

José Correa Lima Netto

**Médico, Serviço de Cirurgia Torácica,
Hospital Universitário Getúlio Vargas,
Faculdade de Medicina, Universidade
Federal do Amazonas, Manaus (AM)
Brasil**

Michel de Araújo Tavares

**Professor Auxiliar de Radiologia,
Departamento de Clínica Médica,
Universidade Federal do Amazonas,
Manaus (AM) Brasil**

Felipe de Siqueira Moreira Gil

**Acadêmico, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Amazonas,
Manaus (AM) Brasil**

Referências

1. Visioni A, Kim J. Positron emission tomography for benign and malignant disease. *Surg Clin North Am.* 2011;91(1):249-66. PMID:21184913 PMCID:PMC3021752. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2010.10.012>
2. Kostakoglu L, Hardoff R, Mirtcheva R, Goldsmith SJ. PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics.* 2004;24(5):1411-31. PMID:15371617. <http://dx.doi.org/10.1148/rg.245035725>
3. Bibas BJ, Madeira M, Gavina R, Hoehl-Carneiro L, Sardinha S. A rare case of synchronous malignant thoracic tumors. *J Bras Pneumol.* 2009;35(2):186-9. PMID:19287923. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000200013>
4. Henn LA, Gonzaga RV, Crestani J, Cerski MR. Intercostal schwannoma simulating pulmonary neoplasms [Article in Portuguese]. *Rev Assoc Med Bras.* 1998;44(2):146-8. PMID:9699334. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42301998000200014>
5. Moon H, Park SJ, Kim SR, Park HS, Lee YC. Benign intercostal schwannoma mimicking a solitary metastasis from lung cancer. *Thorax.* 2010;65(8):753-4. PMID:20530120. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.129189>
6. Yi CA, Shin KM, Lee KS, Kim BT, Kim H, Kwon OJ, et al. Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging. *Radiology.* 2008;248(2):632-42. PMID:18552311. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2482071822>

Agenesia pulmonar unilateral

Unilateral pulmonary agenesis

Nulma Souto Jentzsch

Ao Editor:

Li com bastante interesse e congratulo os autores Malcon et al. que relatam a ocorrência de agenesia pulmonar unilateral em uma criança assintomática do sexo masculino de oito anos de idade, sem outras malformações associadas.⁽¹⁾

Gostaríamos de relatar que atendemos uma criança do sexo feminino, de três meses de idade, procedente da cidade de Belo Horizonte (MG), nascida a termo, com exames pré-natais realizados sem intercorrências. Ela foi conduzida ao serviço de pediatria do Hospital Universitário São José, localizado na mesma cidade, em março de 2012, com queixa de tosse e febre que duravam 4 dias. Os pais negavam quaisquer comorbidades ou internações prévias da criança. A paciente apresentava-se com insuficiência respiratória aguda e necessitava de oxigênio por cateter nasal. Ao exame do aparelho respiratório, encontrou-se murmúrio vesicular diminuído em todo o hemitórax esquerdo, sem ruídos adventícios. Na radiografia de tórax (Figura 1), via-se opacificação total de hemitórax esquerdo, com traqueia e mediastinos desviados para a esquerda. Na TC de tórax, o pulmão esquerdo não foi visualizado (Figura 2). O ecodopplercardiograma revelou agenesia da artéria pulmonar esquerda, sem outras alterações cardíacas, e a broncoscopia demonstrou ausência completa do pulmão esquerdo e inexistência do coto brônquico. Foi estabelecido, então, o diagnóstico de agenesia pulmonar unilateral esquerda. A paciente evoluiu satisfatoriamente e está sendo acompanhada ambulatorialmente.

As malformações congênitas do pulmão são raras e variam muito na sua forma de apresentação clínica e gravidade, dependendo principalmente do grau de envolvimento pulmonar e de sua localização na cavidade torácica.⁽²⁾ O início do desenvolvimento pulmonar ocorre durante os 50 primeiros dias de gestação, período denominado etapa embrionária: ao redor do 26º dia, ocorre invaginação da parte anterior do intestino primitivo e se forma o broto laringotraqueal; a partir daí, são formados os dois brônquios principais. Após 48 dias de gestação se inicia a formação dos

brônquios segmentares e subsegmentares. As artérias pulmonares se formam a partir do sexto arco aórtico, e as veias pulmonares formam-se a partir de invaginação da parte sinoatrial do coração. O desenvolvimento das vias aéreas condutoras se inicia precocemente; já os bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos formam-se posteriormente na gestação, nas etapas denominadas pseudoglandular, canalicular, sacular e alveolar.

Na agenesia pulmonar unilateral, o brônquio fonte de um dos lados não se desenvolve, ocorrendo a ausência de brônquio, parênquima e vasos pulmonares. Tem origem desconhecida e sua prevalência é de 0,5-1,0 para cada 10.000 nascidos vivos, incluindo as formas bilateral e unilateral. A forma bilateral é incompatível com a vida.⁽³⁾

Na agenesia pulmonar unilateral, a taxa de mortalidade no período neonatal é de aproximadamente 50%, principalmente se houver outras malformações associadas, principalmente as cardíacas.⁽⁴⁾ Alterações músculo-esqueléticas, gastrointestinais e renais também podem existir. A taxa de mortalidade é maior quando a agenesia é no pulmão direito. Tal diferença pode ser explicada por um maior desvio mediastinal, levando a compressão traqueal.⁽³⁾ O acometimento da agenesia é mais frequente à esquerda, ocasionando crescimento compensatório do pulmão remanescente e herniação do mesmo no tórax contralateral.⁽⁵⁾

Pacientes assintomáticos não necessitam de intervenção, principalmente na ausência de anomalias associadas; contudo, infecções pulmonares ou outras doenças pulmonares devem ser tratadas precocemente, e o paciente deve ter acompanhamento clínico para detectar possíveis alterações, como a hipertensão pulmonar. Às vezes, o diagnóstico da agenesia pulmonar unilateral é mais tardio, estabelecido na vida adulta em pacientes assintomáticos. Outras malformações associadas e infecções respiratórias de repetição são fatores que auxiliam o diagnóstico mais precoce.



Figura 1 - Radiografia de tórax revelando ausência do pulmão esquerdo.

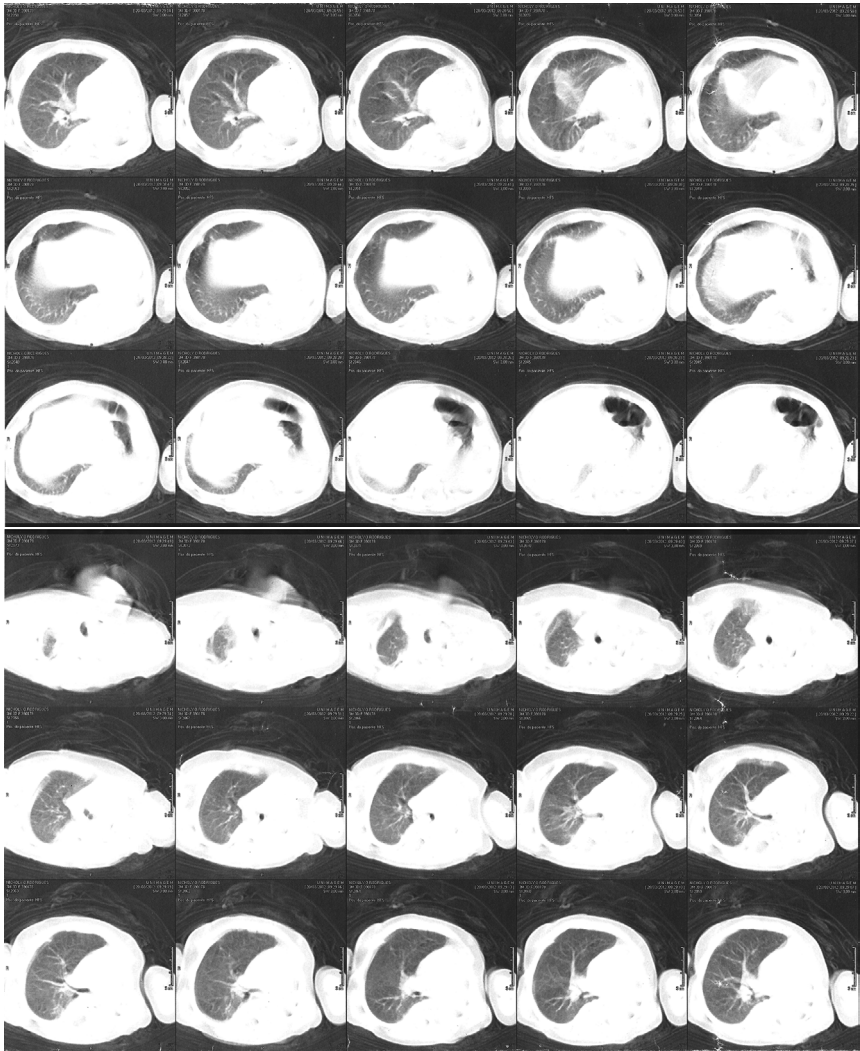


Figura 2 - TCs de tórax revelando ausência do pulmão esquerdo.

O prognóstico é melhor quando a agenesia pulmonar é unilateral à esquerda e quando estão ausentes malformações cardíacas.

Nulma Souto Jentzsch
Professora Adjunta de Pediatria,
Hospital Universitário São José,
e Pesquisadora, Instituto de
Pós-Graduação da Faculdade de
Ciências Médicas de Minas Gerais. Belo
Horizonte (MG) Brasil

Referências

1. Malcon MC, Malcon CM, Cavada MN, Caruso PE, Real LF. Unilateral pulmonary agenesis. *J Bras Pneumol.* 2012;38(4):526-9. PMID:22964938 <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000400016>
2. Chou AK, Huang SC, Chen SJ, Huang PM, Wang JK, Wu MH, et al. Unilateral lung agenesis--detrimental roles of surrounding vessels. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(3):242-8. PMID:17238192 <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20561>
3. Nandan D, Bhatt GC, Dewan V, Pongener I. Complete right lung agenesis with dextrocardia: an unusual cause of respiratory distress. *J Clin Imaging Sci.* 2012;2:81. PMID:23393637 PMID:PMC3551508 <http://dx.doi.org/10.4103/2156-7514.105140>
4. Eroglu A, Alper F, Turkyilmaz A, Karaoglanoglu N, Okur A. Pulmonary agenesis associated with dextrocardia, sternal defects, and ectopic kidney. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40(6):547-9. PMID:16161099 <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20301>
5. Alvarez AJ, Vaccaro MI, Verdejo HP, Villarroel CQ, Puentes RR. Unilateral pulmonary agenesis associated with multiple malformations-a case report [Article in Spanish]. *Rev Chil Pediatr.* 2000;71(1):41-5. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062000000100008>

Edital de Seleção

Brasília, 30 de maio de 2014

No período de 23 de junho a 22 de agosto estarão abertas as inscrições para candidatos a posição de Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia com atuação no quadriênio janeiro de 2015 a dezembro de 2018. Os interessados ao posto deverão enviar à administração da SBPT em Brasília, suas propostas de gestão e curriculum vitae na plataforma Lattes. As propostas dos candidatos deverão abranger o campo administrativo, científico e orçamentário, e deverão ser apresentadas em relação aos quatro anos previstos para a duração do mandato. Experiência prévia em publicações científicas será importante critério para a escolha do candidato. Os candidatos deverão conhecer as normas relativas à seleção do Editor-Chefe e o funcionamento do Jornal Brasileiro de Pneumologia, explícitas em seu regulamento, o qual poderá ser obtido por meio de contato com a secretaria do Jornal em Brasília.

Prof. Dr. Jairo Sponholz Araújo
Presidente da SBPT

Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Carvalho
Editor-Chefe

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, Hertz JL, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo;1998.

Artigos publicados na internet

6. Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Carvalho
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

Email do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpnemo@jornaldepneumologia.com.br
(Assistente Editorial - Luana Campos)

Eventos 2014

NACIONAIS

Simpósio Mineiro de Atualização em Pneumologia

30 e 31 de maio
Belo Horizonte

VIII Fórum Norte Nordeste de DPOC

15 e 16 de agosto
Maceió - AL

1 Jornada de Medicina do Sono

13 de setembro
São Paulo - SP

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.sbpspt.org.br

INTERNACIONAIS

ALAT 2014

31/07 a 02 de agosto
Plaza Mayor, Medellín, Colombia

ERS 2014

06 a 10 de setembro
Munique - Alemanha

Chest 2014

25 a 30 de outubro
Austin - Texas - EUA

XXX Congresso Português de Pneumologia VIII Congresso Luso-Brasileiro de Pneumologia

06 a 09 de novembro
Lisboa - Portugal

IV International Pediatric Sleep Association Congress - IPSA 2014

03 a 05 de dezembro
Porto Alegre/RS - Brasil



TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR? **Easy**

EasyOne



EasyOne PRO



SWISS
MADE

- **ESPIRÔMETRO DIGITAL**
- **ULTRASSÔNICO**
- **CALIBRAÇÃO ANUAL GRATUITA**
- **NÃO PRECISA DE SERINGA DE CALIBRAÇÃO**

Portátil, pesa 300 gramas, cabe no bolso, uso independente do computador.
400 exames com 2 pilhas alcalinas tamanho AA.
4 tipos de testes pulmonares: capacidade vital forçada (FVC), FVC com alça inspiratória (FVL), capacidade vital lenta (SVC) e ventilação voluntária máxima (MVV).
Programa EasyWare com atualização gratuita vitalícia.
Gera relatórios em qualquer impressora.
Memoriza mais de 500 exames no easyone e memória ilimitada no PC.
Exames em tempo real com visualização do sopro no pc.

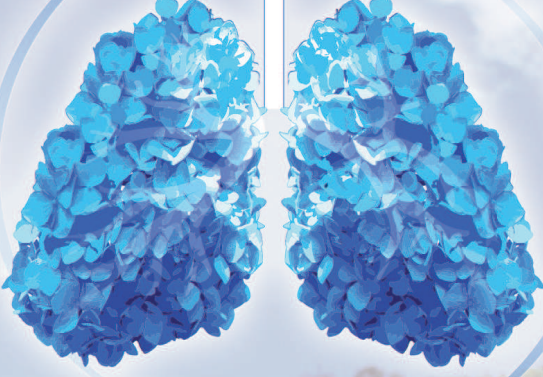
- **SISTEMA PORTÁTIL DE ANÁLISES RESPIRATÓRIAS**
- **INCLUI ESPIROMETRIA E TESTES DE CAPACIDADE PULMONAR POR DIFUSÃO DE MONÓXIDO DE CARBONO (DLCO)**

Segue as diretrizes da ATS, simples, eficiente, rápido e confiável.
Não necessita de gases de calibração.
Realiza um teste completo de DLCO em apenas 3 minutos.
Sem manutenção preventiva, limpeza de sensores, troca de gases, tempo aquecimento e problemas de qualidade.
Tela colorida sensível ao toque.
Manual de operação em português acessível pela tela do aparelho.
Preparado para possível módulo de expansão com a medição da capacidade residual funcional (FRC).



FLEXIMED
COMÉRCIO E SERVIÇOS DE PRODUTOS MÉDICOS HOSPITALARES LTDA

Rua Padre Chico, 85 - Cj84 - Perdizes - São Paulo/SP
Tel.: (11) 3864-6923 / 3864-2666 - Fax: (11) 3864-4875
www.fleximed.com.br - e-mail: vendas@fleximed.com.br



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!



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 epurtações do sono. (para outras reações adversas, vide bula completa do produto).

Posologia: a dose de **VANNAIR** deve ser individualizada conforme a gravidade da doença. Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser titulada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas. **VANNAIR® 6/100 mcg/inalação:** **Adultos (a partir de 18 anos de idade):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Em alguns casos, uma dose máxima de 4 inalações duas vezes ao dia pode ser requerida como dose temporária de manutenção durante a piora da asma. **Adolescentes (12-17 anos):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Durante a piora da asma a dose pode temporariamente ser aumentada para o máximo de 4 inalações duas vezes ao dia. **Crianças (6-11 anos):** 2 inalações duas vezes ao dia. Dose máxima diária: 4 inalações. **VANNAIR® 6/200 mcg/inalação:** **Adultos (a partir de 18 anos de idade):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Em alguns casos, uma dose máxima de 4 inalações duas vezes ao dia pode ser requerida como dose temporária de manutenção durante a piora da asma. **Adolescentes (12-17 anos):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Durante a piora da asma a dose pode temporariamente ser aumentada para o máximo de 4 inalações duas vezes ao dia. **Instruções de Uso:** vide bula completa do produto. **Superdose:** A superdosagem de formoterol irá provavelmente provocar efeitos típicos dos agonistas beta-2-adrenérgicos: tremor, cefaléia, palpitações e taquicardia. Poderá igualmente ocorrer hipotensão, acidose metabólica, hipocalcemia e hiperglicemia. Pode ser indicado um tratamento de suporte e sintomático. A administração de uma dose de 90 mcg durante três horas em pacientes com obstrução brônquica aguda e quando administrada três vezes ao dia como um total de 54 mcg/dia por 3 dias para a estabilidade asmática não suscitou quaisquer problemas de segurança. Não é esperado que uma superdosagem aguda da budesonida, mesmo em doses excessivas, constitua um problema clínico. Quando utilizado cronicamente em doses excessivas, podem ocorrer efeitos glicocorticosteroide sistêmicos (para informações de superdosagem grave vide bula completa do produto).

Apresentações: **VANNAIR® 6/100 mcg/inalação:** Aerossol bucal 6/100 mcg/inalação em embalagem com 1 tubo contendo 120 doses. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO. VANNAIR® 6/200 mcg/inalação:** Aerossol bucal 6/200 mcg/inalação em embalagem com 1 tubo contendo 120 doses. **USO ADULTO. USO POR INALAÇÃO ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. (VAN005). AstraZeneca do Brasil Ltda., Rod. Raposo Tavares, Km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000 Tel.: 0800-0145578. www.astrazeneca.com.br

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

