



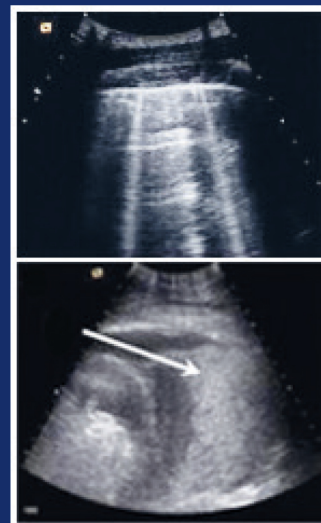
# Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.41, número 1, p. 1-104 Janeiro/Fevereiro 2015

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

## DESTAQUE



Bedside Lung Ultrasound

### ASMA

Programas e centros de atenção a asmáticos no Brasil; uma oficina de trabalho: revisitando e explicitando conceitos

Impacto negativo da asma em diferentes faixas etárias

### BRONCOSCOPIA

Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lung cancer staging: early experience in Brazil

### CIRURGIA

Fatores preditivos pré-operatórios de internação em unidade de terapia intensiva após ressecção pulmonar

### EXPERIMENTAL

Chronic intermittent hypoxia increases encoding pigment epithelium-derived factor gene expression, although not that of the protein itself, in the temporal cortex of rats

### FIBROSE CÍSTICA

Rinossinusite crônica e polipose nasossinusal na fibrose cística: atualização sobre diagnóstico e tratamento

### INFECÇÃO

Community-acquired pneumonia: economics of inpatient medical care vis-à-vis clinical severity

### TUBERCULOSE

Fatores de risco associados às reações adversas a medicamentos antituberculose

### UTI

Diagnostic accuracy of the Bedside Lung Ultrasound in Emergency protocol for the diagnosis of acute respiratory failure in spontaneously breathing patients

Free Full Text in English

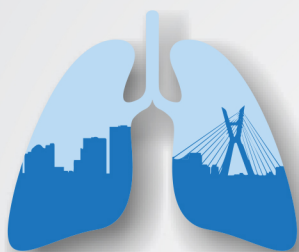
[www.jornaldepneumologia.com.br](http://www.jornaldepneumologia.com.br)

# EVENTOS SBPT 2015

Inscrições abertas

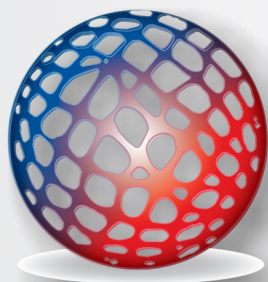


## PROGRAME-SE



### XVI CURSO NACIONAL DE ATUALIZAÇÃO EM PNEUMOLOGIA

Centro de Convenções Rebouças - São Paulo - 16 a 18 de abril de 2015



7<sup>th</sup> International Wasog Conference  
on Diffuse Parenchymal Lung Diseases.

VAGAS  
LIMITADAS

10<sup>th</sup> Brazilian Thoracic Society course on ILD

Rebouças Convention Center • São Paulo - Brazil - June 4<sup>th</sup> - 6<sup>th</sup> - 2015



X CONGRESSO BRASILEIRO DE ASMA  
VI CONGRESSOS BRASILEIROS DE DPOC E TABAGISMO  
XVI CONGRESSO PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

12 a 15 de agosto de 2015

Centro de Convenções João Doria - Campos do Jordão - SP

Mais Informações pelo site: [www.sbpt.org.br](http://www.sbpt.org.br)



# Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.41, número 1, p. 1-104 Janeiro/Fevereiro 2015

Associação Brasileira  
de Editores Científicos



Publicação Indexada em:  
Latindex, LILACS, Scielo  
Brazil, Scopus, Index  
Copernicus, ISI Web of  
Knowledge, MEDLINE e  
PubMed Central (PMC)

Disponível eletronicamente nas  
versões português e inglês:  
[www.jornaldepneumologia.com.br](http://www.jornaldepneumologia.com.br) e  
[www.scielo.br/jbpneu](http://www.scielo.br/jbpneu)



ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>

SCOPUS

SciELO  
Brazil

INDEX COPERNICUS  
INTERNATIONAL



## Editor Chefe

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

## Editores Executivos

Bruno Guedes Baldi - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP  
Caio Júlio Cesar dos Santos Fernandes - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP  
Carlos Viana Poyares Jardim - 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  
André Luis Pereira de Albuquerque - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
Ascedio Jose Rodrigues - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
Bruno Hochhegger - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
Edson Marchiori - Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ  
Fernanda Carvalho de Queiroz Mello - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
Gilberto de Castro Junior - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP  
Irma de Godoy - Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP  
Marcelo Alcântara Holanda - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE  
Oliver Augusto Nascimento - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP  
Pedro Caruso - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
Pedro Rodrigues Genta - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
Renato Tetelbom Stein - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS  
Ricardo de Amorim Corrêa - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG  
Ricardo Mingarini Terra - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
Simone Dal Corso - Universidade Nove de Julho - São Paulo - SP  
Ubiratan de Paula Santos - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP  
Veronica Amado - Universidade de Brasília, Brasília, DF

## 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 Alberto de Castro Pereira - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP  
Carlos M. Luna - Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina  
Carmen Silvia Valente Barbas - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP  
Celso Ricardo Fernandes de Carvalho - 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  
Denis Martinez - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS  
Douglas Bradley - University of Toronto, Toronto, ON, Canada  
Emílio Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC  
Fábio Biscegli Jatene - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP  
Frank McCormack - University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, OH, USA  
Geraldo Lorenzi-Filho - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP  
Gustavo Rodrigo - Departamento de Emergência, Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo, Uruguay  
Ilma Aparecida Paschoal - Universidade de Campinas, Campinas, 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 Alberto Neder - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP  
José Antonio Baddini Martínez - 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  
Marisa Dolnikoff - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP  
Marli Maria Knorst - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS  
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 - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP  
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 Saskatchewan, Saskatoon, Canada  
Rubin Tuder - University of Colorado, Denver, CO, USA  
Sérgio Saldanha Menna-Barreto - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS  
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



# 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](http://www.sbpt.org.br). E-mail: [sbpt@sbpt.org.br](mailto: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 2015-2016):

Presidente: Dr. Renato Maciel - MG

Secretário-Geral: Dr. Paulo Henrique Ramos Feitosa - DF

Diretor de Defesa Profissional: Dr. Jose Eduardo Delfini Cançado - SP

Diretor Financeiro: Dr. Saulo Maia Davila Melo - SE

Diretor Científico: Miguel Abidon Aide - RJ

Diretor de Ensino e Exercício Profissional: Clystenes Odyr Soares Silva - SP

Diretor de Comunicação: Simone Chaves Fagundes - RS

Presidente do Congresso SBPT 2014: Marcus Barreto Conde - RJ

Presidente Eleito (Biênio 2015/2016): Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren - PE

Presidente do Conselho Deliberativo: Jairo Sponholz Araújo - PR

CONSELHO FISCAL (Biênio 2015-2016)

Efetivos: Clóvis Botelho (MT), Benedito Francisco Cabral Júnior (DF), Rafael de Castro Martins (ES)

Membros Suplentes: Maurício Meireles Góes (MG), Alina Faria França de Oliveira (PE), Paulo Cesar de Oliveira (MG)

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Ações Programáticas - Alcindo Cerci Neto (PR)

Cirurgia Torácica - Darcy Ribeiro Pinto Filho (RS)

Distúrbios Respiratórios do Sono - Marcelo Fouad Rabahi (GO)

Endoscopia Respiratória - Mauro Musa Zamboni (RJ)

Função Pulmonar - João Marcos Salge (SP)

Imagem - Bruno Hochhegger (RS)

Patologia Pulmonar - Ester Nei Aparecida Martins Coletta (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 - Emilio Pizzichini (SC)

Câncer Pulmonar - Teresa Yae Takagaki (SP)

Circulação Pulmonar - Carlos Viana Poyares Jardim (SP)

Doença Pulmonar Avançada - Dagoberto Vanoni de Godoy (RS)

Doenças Intersticiais - José Antônio Baddini Martinez (SP)

Doenças Respiratórias Ambientais e Ocupacionais - Ana Paula Scalia Carneiro (MG)

DPOC - Roberto Stirbulov (SP)

Epidemiologia - Frederico Leon Arrabal Fernandes (SP)

Fibrose Cística - Marcelo Bicalho de Fuccio (MG)

Infecções Respiratórias e Micoses - Mauro Gomes (SP)

Pleura - Roberta Karla Barbosa de Sales (SP)

Relações Internacionais - José Roberto de Brito Jardim (SP)

Tabagismo - Luiz Carlos Corrêa da Silva (RS)

Terapia Intensiva - Marco Antônio Soares Reis (MG)

Tuberculose - Fernanda Carvalho de Queiroz Mello (RJ)

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](mailto:jpnemo@jornaldepneumologia.com.br)

Tiragem: 1100 exemplares | Tamanho: 18 x 26,5 cm

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 E PAÍS SEM POBREZA

Expediente



## EDITORIAL

**1 - 2015 – mais um passo em um caminho de 40 anos...**

*2015—another step along the road in a 40-year journey...*

Rogério Souza

## ARTIGO ESPECIAL / SPECIAL ARTICLE

**3 - Programas e centros de atenção a asmáticos no Brasil; uma oficina de trabalho: revisitando e explicitando conceitos**

*A workshop on asthma management programs and centers in Brazil: reviewing and explaining concepts*

Rafael Stelmach, Alcindo Cerci-Neto, Eduardo Vieira Ponte, Gerardo Alves, Ildely Nidia Araujo-Costa, Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar, Luci Keiko Kuromoto de Castro, Maria Lucia Medeiros Lenz, Paulo Silva, Alberto Cukier, Alexssandra Maia Alves, Aline Silva Lima-Matos, Amanda da Rocha Oliveira Cardoso, Ana Luisa Godoy Fernandes, Bruno Piassi de São-José, Carlos Antônio Riedi, Deborah Schor, Décio Medeiros Peixoto, Diego Djones Brandenburg, Elineide Gomes dos Santos Camillo, Faradiba Sarquis Serpa, Heli Vieira Brandão, João Antonio Bonfadini Lima, Jorge Eduardo Pio, Jussara Fiterman, Maria de Fátima Anderson, Maria do Socorro de Lucena Cardoso, Marcelo Tadday Rodrigues, Marilyn Nilda Esther Urrutia Pereira, Marti Antila, Solange Valle, Sonia Maria Martins, Vanessa Gonzaga Tavares Guimarães, Yara Arruda Marques Mello, Wenderson Clay Correia de Andrade, William Salibe-Filho, Zelina Maria da Rocha Caldeira, Zuleid Dantas Linhares Mattar, Álvaro Augusto Souza da Cruz-Filho, Paulo Camargos

## ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLES

**16 - Impacto negativo da asma em diferentes faixas etárias**

*Negative impact of asthma on patients in different age groups*

Marcela Batan Alith, Mariana Rodrigues Gazzotti, Federico Montealegre, James Fish, Oliver Augusto Nascimento, José Roberto Jardim

**23 - Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lung cancer staging: early experience in Brazil**

*Punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico no estadiamento do câncer de pulmão: experiência inicial no Brasil*

Viviane Rossi Figueiredo, Paulo Francisco Guerreiro Cardoso, Márcia Jacomelli, Sérgio Eduardo Demarzo, Addy Lidvina Mejia Palomino, Ascédio José Rodrigues, Ricardo Mingarini Terra, Paulo Manoel Pego-Fernandes, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

**31 - Fatores preditivos pré-operatórios de internação em unidade de terapia intensiva após ressecção pulmonar**

*Preoperative predictive factors for intensive care unit admission after pulmonary resection*

Liana Pinheiro, Ilka Lopes Santoro, João Aléssio Juliano Perfeito, Meyer Izbicki, Roberta Pulcheri Ramos, Sonia Maria Faresin

**39 - Chronic intermittent hypoxia increases encoding pigment epithelium-derived factor gene expression, although not that of the protein itself, in the temporal cortex of rats**

*Hipóxia intermitente crônica aumenta a expressão gênica, mas não proteica, de pigment epithelium-derived factor, no córtex temporal de ratos*

Guilherme Silva Julian, Renato Watanabe de Oliveira, Vanessa Manchim Favaro, Maria Gabriela Menezes de Oliveira, Juliana Cini Perry, Sergio Tufik, Jair Ribeiro Chagas

**48 - Community-acquired pneumonia: economics of inpatient medical care vis-à-vis clinical severity**

*Pneumonia adquirida na comunidade: economia de cuidados médicos em regime de internamento, em relação à gravidade clínica*

Vojislav Cupurdija, Zorica Lazic, Slavica Mojsilovic, Ivan Cekerevac, Nemanja Rancic, Mihajlo Jakovljevic



**58 - Diagnostic accuracy of the Bedside Lung Ultrasound in Emergency protocol for the diagnosis of acute respiratory failure in spontaneously breathing patients**

*Acurácia diagnóstica do protocolo de ultrassom pulmonar à beira do leito em situações de emergência para diagnóstico de insuficiência respiratória aguda em pacientes com ventilação espontânea*

Felipe Leopoldo Dexheimer Neto, Juliana Mara Stormovski de Andrade, Ana Carolina Tabajara Raupp, Raquel da Silva Townsend, Fabiana Gabe Beltrami, Hélène Brisson, Qin Lu, Paulo de Tarso Roth Dalcin

## ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

**65 - Rinossinusite crônica e polipose nasossinusal na fibrose cística: atualização sobre diagnóstico e tratamento**

*Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment*

Suzie Hyeona Kang, Paulo de Tarso Roth Dalcin, Otavio Bejzman Piltcher, Raphaella de Oliveira Migliavacca

**77 - Fatores de risco associados às reações adversas a medicamentos antituberculose**

*Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs*

Laíse Soares Oliveira Resende, Edson Theodoro dos Santos-Neto

## RELATO DE CASO / CASE REPORT

**90 - Implante de marca-passo diafragmático por videotoroscopia em criança com tetraplegia: indicações, técnica e resultados**

*Video-assisted thoracoscopic implantation of a diaphragmatic pacemaker in a child with tetraplegia: indications, technique, and results*

Darcy Ribeiro Pinto Filho, Miguel Lia Tedde, Alexandre José Gonçalves Avino, Suzan Lúcia Brancher Brandão, Iuri Zanatta, Rafael Hahn

## CARTAS AO EDITOR / LETTER TO THE EDITOR

**95 - Nonadherence to treatment in lung transplant recipients: a matter of life and death**

*Falta de adesão ao tratamento em pacientes submetidos a transplante pulmonar: uma questão de vida ou morte*

André Nathan Costa, Elaine Marques Hojaij, Liliane Saraiva de Mello, Felipe Xavier de Melo, Priscila Cilene Leon Bueno de Camargo, Sílvia Vidal Campos, Jose Eduardo Afonso Junior, Rafael Medeiros Carraro, Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira

**98 - Motivação para cessação do tabagismo, ansiedade e depressão em pacientes internados com e sem neoplasia**

*Anxiety, depression, and motivation for smoking cessation in hospitalized patients with and without cancer*

Igor Bastos Polonio, Meiryelle Landim Franco, Marina Angélica Mendes Tegon, Célia Beatriz Gianotti Antoneli

**101 - Incidence of spontaneous subdural hematoma in incident cases of pulmonary arterial hypertension: a registry of cases occurring over a five-year period**

*Incidência de hematomas subdurais espontâneos em casos de pacientes com hipertensão arterial pulmonar: análise de um registro de cinco anos*

Luis Felipe Lopes Prada, Francisca Gavilanes, Rogério Souza

**103 - Hibernoma: an uncommon cause of a pleural mass**

*Hibernoma: uma causa incomum de massa pleural*

Edson Marchiori, Gláucia Zanetti, Bruno Hochhegger

## 2015 – mais um passo em um caminho de 40 anos...

2015—another step along the road in a 40-year journey...

Rogério Souza

Esse é um ano especial para o Jornal Brasileiro de Pneumologia (JBP); em outubro, o JBP completará 40 anos.<sup>(1)</sup> Datas como essa são particularmente significativas pois nos levam a refletir sobre muitos dos aspectos relacionados à existência do JBP: sua história, sua relevância atual e as perspectivas futuras.

O JBP teve seu início em 1975 e, se continua hoje sua jornada, foi, sem dúvida, graças ao esforço contínuo de inúmeros colegas que direta ou indiretamente sempre buscaram que nosso jornal se tornasse um grande elo comum a toda comunidade envolvida com a medicina respiratória. Esse processo foi capitaneado por um conjunto de bravos editores, cujo afincamento levou a grandes conquistas do JBP: Manoel Lopes dos Santos (1975-6), Bruno Carlos Palombini (1976-8), Carlos Frazzatto Junior (1978-82), José Roberto de Brito Jardim (1982-6), Miguel Bogossian (1986-90), Nelson Morrone (1990-4), Carlos Alberto de Castro Pereira (1994-8), Thais Helena Abrahão Tomaz Queluz (1998-2002), Geraldo Lorenzi Filho (2002-4), José Antônio Baddini Martinez (2004-10) e, mais recentemente, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho (2010-4), os quais fizeram do JBP o mais importante periódico científico na área respiratória da América Latina e uma das mais importantes revistas científicas do país. Tal feito dá a dimensão da responsabilidade que todos temos com nosso jornal daqui para frente.

Ao longo das últimas décadas, o JBP foi indexado na plataforma SciELO (2002) e, posteriormente, no PubMed/MEDLINE (2006), aumentando muito a sua visibilidade e, consequentemente, o número de artigos submetidos, em particular após a obtenção do fator de impacto por parte da Thomson Reuters *Institute for Scientific Information (ISI) Web of Science*.<sup>(2)</sup> Recentemente fomos penalizados no que diz respeito à obtenção de nosso fator de impacto, fato que ainda nos afetará na próxima avaliação<sup>(3)</sup>; contudo, temos que ter em mente que a métrica associada à publicação científica deve ser compreendida não como um número isolado mas dentro de todo o contexto que a envolve. Particularmente, o JBP tem duas

funções muito claras: ser um veículo editorial de alta qualidade, dando vazão ao que se produz de ciência na área de medicina respiratória, principalmente no Brasil, mas também no mundo, e ser o grande instrumento de atualização dos pneumologistas brasileiros. Para essa última missão, o compromisso é de aproximar o JBP ao dia a dia de seu leitor através de artigos de revisão que reflitam as necessidades sentidas na prática clínica diária na área respiratória. É para a disseminação científica que utilizaremos as métricas editoriais comumente utilizadas, como o fator de impacto. Elas, mesmo com limitações, permitem o planejamento da política editorial, com alterações de curso quando necessário, a fim de se obter progressiva visibilidade nacional e internacional, atraindo o que há de melhor em ciência na área. Com isso, várias atitudes foram tomadas visando aumentar a exposição internacional do JBP, como, por exemplo, sua disponibilização, desde 2014, no PubMed Central (PMC), que é o arquivo-livre de periódicos do *National Institutes of Health/National Library of Medicine*, tornando o conteúdo integral dos artigos publicados em nosso jornal (em língua inglesa) disponível diretamente a partir da área de pesquisas do PubMed.<sup>(4)</sup>

Agora, faremos com que todos os artigos aceitos no JBP sejam disponibilizados de forma on-line antes mesmo de sua publicação formal (*ahead of print*), a fim de aumentar o máximo possível o tempo de exposição de nossas publicações. Em paralelo, todo o conteúdo do JBP passa a ter verificação de plágio através das mesmas ferramentas utilizadas pelos principais periódicos científicos na área médica. Com isso, junto com a exposição, a confiabilidade do conteúdo do JBP também aumenta significativamente.

Se a responsabilidade em gerir o JBP é enorme, construir sobre os ombros daqueles que tão solidamente o ergueram torna muito melhor o caminho. Essas ações visam nos preparar para crescer ainda mais. Além disso, outra mudança bastante importante merece um especial destaque. O corpo de editores associados do JBP cresceu de forma significativa. De antemão, agradeço

a todos os editores que embarcaram no projeto para os próximos quatro anos de gestão do JBP que ora se inicia. A presença de tão expressivo corpo de pesquisadores na gestão do jornal permite uma maior aproximação entre o JBP e os principais grupos de pesquisa do Brasil e do mundo de forma inequívoca. Também esse grupo permite que o JBP exerça seu mencionado papel na atualização constante dos profissionais de medicina respiratória que atuam no país, em particular aqueles que não estão vinculados a instituições de ensino. A definição dos temas de maior interesse para todos os tipos de leitores do JBP passa a ser compartilhada com um grupo representativo das mais diversas áreas de atuação da medicina respiratória, potencialmente aumentando a abrangência do próprio jornal.

O grande objetivo para os próximos quatro anos é aumentar a representatividade do JBP tanto no seu papel de disseminação científica, a ser medido pelas mais diferentes métricas existentes atualmente, quanto no seu papel na formação dos profissionais brasileiros, a ser medido pelo interesse que as diversas áreas do jornal venham

a despertar nos leitores, através do número de acessos, downloads e reimpressões requisitadas. Que as comemorações e reflexões decorrentes dos 40 anos do JBP nos conduzam a passos sólidos rumo a um 2015 repleto de realizações.

**Rogério Souza**  
**Editor-Chefe do**  
**Jornal Brasileiro de Pneumologia**

## **Referências**

1. Santos ML. Brazilian Journal of Pulmonology: thirty years of history. J Bras Pneumol. 2005;31(5):i. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132005000500001>
2. Carvalho CR. Publications in the Brazilian Journal of Pulmonology. J Bras Pneumol. 2013;39(1):1-4. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000100001>
3. Carvalho CR. The Brazilian Journal of Pulmonology and international databases. J Bras Pneumol. 2013;39(5):529-31. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000500001>
4. Carvalho CR, Baldi BG, Jardim CV, Caruso P, Souza R. New steps for the international consolidation of the Brazilian Journal of Pulmonology. J Bras Pneumol. 2014;40(4):325-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000400001>

## Programas e centros de atenção a asmáticos no Brasil; uma oficina de trabalho: revisitando e explicitando conceitos\*

A workshop on asthma management programs and centers in Brazil: reviewing and explaining concepts

Rafael Stelmach, Alcindo Cerci Neto, Ana Cristina de Carvalho Fernandez Fonseca, Eduardo Vieira Ponte, Gerardo Alves, Ildely Nidia Araujo-Costa, et al.

### Resumo

**Objetivo:** Relatar os resultados de uma oficina de trabalho sobre programas e centros de atenção a asmáticos (PCAAs) no Brasil para que possam servir como instrumento para melhoria e avanço dos PCAAs existentes e criação de novos. **Métodos:** A oficina de trabalho constituiu-se de cinco apresentações e discussões em grupos. Os grupos de trabalho discutiram os seguintes temas: implementação de uma linha de cuidado em asma; recursos humanos necessários para os PCAAs; recursos necessários para financiar os PCAAs; e manutenção do funcionamento dos PCAAs. **Resultados:** A oficina envolveu 39 participantes de todas as regiões do país, representando associações de asmáticos (n = 3), centros universitários (n = 7) e PCAAs (n = 29). Evidenciou-se uma relação direta entre a ausência de planejamento e o insucesso dos PCAAs. Com base nas experiências brasileiras elencadas durante a oficina, as premissas comuns foram a importância da sensibilização do gestor, maior participação da comunidade, interdependência entre a atenção primária e a especializada, observação da regionalização e utilização dos medicamentos disponíveis no sistema público de saúde. **Conclusões:** O Brasil já tem um núcleo de experiências na área programática da asma. A implementação de uma linha de cuidado em doenças respiratórias crônicas e sua inclusão nas redes de saúde parecem ser o caminho natural. Porém, a experiência nessa área ainda é pequena. Agregar pessoas com experiência nos PCAAs na elaboração da linha de cuidado em asma encurtaria tempo na criação de redes de atenção com possível efeito multiplicador, evitando que se partisse do zero em cada local isolado.

**Descritores:** Asma; Centros médicos acadêmicos; Centros educacionais de áreas de saúde; Organizações de planejamento em saúde; Programas médicos regionais; Programas de assistência gerenciada.

### Abstract

**Objective:** To report the results of a workshop regarding asthma management programs and centers (AMPCs) in Brazil, so that they can be used as a tool for the improvement and advancement of current and future AMPCs. **Methods:** The workshop consisted of five presentations and the corresponding group discussions. The working groups discussed the following themes: implementation of asthma management strategies; human resources needed for AMPCs; financial resources needed for AMPCs; and operational maintenance of AMPCs. **Results:** The workshop involved 39 participants, from all regions of the country, representing associations of asthma patients (n = 3), universities (n = 7), and AMPCs (n = 29). We found a direct relationship between a lack of planning and the failure of AMPCs. Based on the experiences reported during the workshop, the common assumptions about AMPCs in Brazil were the importance of raising awareness of managers; greater community participation; interdependence between primary care and specialized care; awareness of regionalization; and use of medications available in the public health system. **Conclusions:** Brazil already has a core of experience in the area of asthma management programs. The implementation of strategies for the management of chronic respiratory disease and their incorporation into health care system protocols would seem to be a natural progression. However, there is minimal experience in this area. Joint efforts by individuals with expertise in AMPCs could promote the implementation of asthma management strategies, thus speeding the creation of treatment networks, which might have a multiplier effect, precluding the need for isolated centers to start from zero.

**Keywords:** Asthma; Academic medical centers; Area health education centers; Health planning organizations; Regional medical programs; Managed care programs.

\*Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC-FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Rafael Stelmach. Avenida Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º andar, Divisão de Pneumologia, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 3285-3407. E-mail: pnerafael@incor.usp.br

Apoio financeiro: Este estudo foi financiado pelo Apoio Educacional Irrestrito da Associação Programa para Controle da Asma na Bahia/Global Initiative for Asthma (ProAR/GINA) e da Chiesi Farmacêutica.

Recebido para publicação em 21/8/2014. Aprovado, após revisão, em 17/11/2014.

## Introdução

Alguns programas e centros de atenção a pacientes com asma em funcionamento estão entrando na maioridade cronológica. Em um editorial, Holanda<sup>(1)</sup> descreveu resultados de questionários sobre Programas e Centros de Atenção a Asmáticos (PCAAs) no Brasil respondidos por 16 associados da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) ou regionais afiliadas. Naquela ocasião, 14 PCAAs (87,5%) confirmaram seu funcionamento regular, 10 deles com início nos anos 90. Vistas de hoje, as respostas relativas à atenção ao asmático parecem alarmantes: não havia disponibilidade de medicação inalada (somente por via oral), a demanda de pacientes era maior que a disponibilidade, e não existiam ambulatórios especializados em asma.

Muitos PCAAs foram criados com a divulgação e a disseminação das primeiras diretrizes nacionais e internacionais para o manejo de asma publicadas na mesma década. Dessa forma, impulsionaram a realização do I e II Congressos Brasileiros de Asma em 1997 e 1999, respectivamente. A ausência de disponibilidade de corticosteroides inalados (CIs) nos órgãos públicos afrontava a pedra angular do tratamento da asma persistente, emanado das diretrizes. São pioneiros daquela época os PCAAs de Belo Horizonte, Fortaleza e São Paulo, que já mostravam que educar pacientes diminuía o número de internações e melhorava da qualidade de vida desses.<sup>(1,2)</sup>

Um grupo de autores<sup>(2)</sup> elaborou uma linha cronológica da evolução das políticas públicas e de PCAAs no Brasil desde 1996, demonstrando que, em 1998, criou-se a Política Nacional de Medicamentos, o que levou a dispensação de medicamentos para o controle da asma. Essa disponibilização deu ânimo e fôlego para a criação de novos programas e exigiu a implementação de centros de referência.<sup>(2)</sup> Não por acaso é de 2001 a Carta de Salvador,<sup>(3)</sup> conclamando pelo Plano Nacional de Controle de Asma. Porto Alegre, Goiânia, Londrina, Niterói, Salvador, Feira de Santana, Rio de Janeiro e Vitória constituíram seus PCAAs ao mesmo tempo em que foram sendo criadas portarias que regulamentavam o financiamento e a transferência de recursos federais para os serviços de saúde.<sup>(2)</sup> Naquele período, além de garantir assistência ao asmático, alguns PCAAs se destacaram pela produção científica; outros, por proporcionar treinamento para profissionais de várias áreas; e outros ainda, por expandir-se

para pequenos municípios, descentralizando as ações.

Em 2007, em um editorial,<sup>(4)</sup> fez-se um balanço da década e destacou-se a necessidade de capacitação profissional e de financiamento para o avanço da qualidade da assistência pelo aprimoramento dos PCAAs. Exemplos de programas brasileiros de asma foram mostrados em 2008, através de repostas a formulários enviados aos associados da SBPT e da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia.<sup>(5)</sup> De 55 serviços que afirmavam ter um programa sistematizado, 11 deles (20%) não responderam aos questionamentos estruturais e outros 27 (49%) foram excluídos da análise (17 tratavam asma grave e 10 não tinham completado dois anos de programa). Todos os 17 programas analisados utilizavam recursos públicos para sua manutenção. Em 4 (23%), o financiamento era exclusivamente do Estado, enquanto os outros 13 (77%) tinham financiamento municipal e estadual. Não existiam programas na região Norte. Todos os 17 programas possuíam centros de referência com médicos especialistas, e, em 47% deles, eram desenvolvidas atividades educacionais direcionadas à comunidade através de palestras ou visitas individuais; também em 47%, havia consultas de enfermagem; e, em 41%, eram adotadas estratégias de saúde pública, como saúde de família, acolhimento, humanização e participação de agentes comunitários. Naquele estudo,<sup>(5)</sup> mostrou-se que, a partir de 2003, o número de programas aumentou de forma significativa, com o financiamento público integral para a compra de medicamentos para asma.

Alguns programas bem sucedidos deixaram de existir em função de mudanças político-administrativas. Entretanto, pode-se afirmar que não se disseminaram pelo país. Continuam em número inferior às cinco dezenas, como mencionado acima. Em grande parte, são sustentados pela dedicação de alguns indivíduos – especialistas em suas áreas de atuação – e muitas vezes com recursos de agências de fomento e/ou de parcerias com a iniciativa privada. Na maioria das localidades não se tornaram programas ou linhas de cuidado das secretarias municipais ou estaduais de saúde, até porque o próprio Ministério da Saúde tampouco priorizou, até agora, as linhas de cuidado em relação a doenças crônicas respiratórias.

Entre 1991 e 2010, o panorama epidemiológico mudou, com o crescimento da população brasileira

a razão de 20 milhões por década. Saltou de 146,8 milhões, em 1991, para 190,7 milhões, em 2010.<sup>(6)</sup> Isso significa que houve um aumento no número de asmáticos. Por outro lado, o número de hospitalizações por asma no Sistema Único de Saúde (SUS) diminuiu de 400 mil/ano para menos de 200 mil/ano entre 2000 e 2012,<sup>(7)</sup> com uma diminuição não proporcional de 30% no gasto bruto com essas hospitalizações (R\$ 110 milhões vs. R\$ 80 milhões). É correto afirmar que os centros e programas de asma ajudaram nessa diminuição de internações. Além disso, esses incentivaram as mudanças que instituíram as leis e normativas nacionais que levaram inicialmente a descentralização do pagamento de medicamentos para asma e rinite, assim como a publicação do Caderno de Atenção Básica de rinite, asma e DPOC<sup>(8)</sup> e, mais recentemente, do já revisado Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Asma.<sup>(9)</sup> Em alguns centros, a assistência a portadores de DPOC foi agregada à de asma em adultos, dada sua alta prevalência e como diagnóstico diferencial obrigatório, além de sua normatização em nível federal.<sup>(10)</sup> Com a regulamentação dos componentes básicos (municipal) e especializados (estadual) da atenção farmacêutica, assim como a distribuição gratuita da medicação básica para asma em farmácias conveniadas desde 2012, pode-se afirmar que já existe um financiamento público adequado.<sup>(2)</sup> Entretanto, as demandas da população por mais recursos/insumos para as doenças respiratórias crônicas tornaram-se reais para a saúde pública e privada, inclusive pela via da judicialização.<sup>(11)</sup> Outra mudança ocorrida na saúde pública foi a valorização da estratégia de saúde da família. Segundo o Ministério da Saúde,<sup>(12)</sup> metade da população brasileira recebe algum atendimento por ela, tendo como um dos desfechos atuais o controverso programa de importação de médicos. Por outro lado, diversos estudos nacionais e internacionais têm demonstrado que mais de 50% dos asmáticos avaliados não estão controlados,<sup>(13)</sup> o que pode ser comprovado pelo ainda baixo consumo de CIs.<sup>(14)</sup>

O que fazer para prover a assistência aos ainda desassistidos e continuar a mudar a morbidade e a mortalidade da asma no Brasil é a questão. A *Global Initiative for Asthma* (GINA)<sup>(15)</sup> propõe que, em 2015, tenhamos menos de 100 mil internações/ano por asma no Brasil. É necessário lembrar que, apesar da diminuição de internações, estatísticas oficiais mostram que o número de

mortes por asma (3.000 mortes/ano) manteve-se inalterado.<sup>(7)</sup> Como manter a história dos PCAAs, tornando-os prioritariamente referência de educação e assistência, é o desafio proposto. Como multiplicá-los (física ou conceitualmente) é um desafio e uma exigência. Para tentar responder essas questões, propôs-se a realização de uma oficina de trabalho de PCAAs no Brasil. O presente estudo teve como objetivo mostrar os resultados dessa oficina, divulgando seus resultados como instrumentos para a melhoria e o avanço dos centros e programas ainda existentes, assim como para o estímulo a criação de novos.

## Métodos

A partir de uma listagem de PCAAs identificados nos levantamentos realizados em 2000, 2008 e 2013 (esse último não publicado), quatro coordenadores de PCAAs existentes desde os anos 90 elencaram profissionais de saúde com atividades relacionadas em todo o Brasil. Levou-se em consideração a distribuição geográfica, o tempo de existência do PCAA (perenidade), sua infraestrutura, produção científica, formação de quadros especializados em doenças respiratórias crônicas e produção de experiências bem sucedidas ou inovadoras na área. Foram indicados também alguns profissionais envolvidos com a atenção terciária (asma grave), bem como responsáveis por associações de pacientes asmáticos com formação na área de saúde. Foram convidados médicos, enfermeiros e farmacêuticos que estivessem diretamente envolvidos com os processos nos PCAAs e que, de preferência, não exercessem a gestão dos programas. Dois coordenadores da oficina de trabalho elaboraram uma lista com 48 convidados após a consulta aos PCAAs, assim como de associações de pacientes nos estados do Rio de Janeiro e São Paulo.

Os objetivos propostos para a oficina de trabalho em asma foram os seguintes:

- Compilar as experiências bem sucedidas brasileiras e as dificuldades em se implementar linhas de atenção para pacientes asmáticos no SUS.
- Traçar um panorama brasileiro de iniciativas em asma em suas diversas fases (planejamento e inserção regional; capacitação profissional e protocolização; financiamento e gestão; expansão e consolidação; e diretrizes nacionais para programas de asma).

- Apontar e propor soluções para problemas associados ao desenvolvimento dos PCAAs já em andamento no país.
- Elaborar um manual prático para a implementação de ações programáticas e de centros de excelência para o tratamento da asma.

A agenda da oficina foi elaborada para privilegiar o trabalho em grupo. Os coordenadores definiram os temas propostos para discussão. Apresentações sobre temas pontuais serviram para embasar as discussões em grupo. Cada grupo possuía dois coordenadores, que ficaram encarregados de registrar as discussões e apresentá-las em plenárias. O Quadro 1 mostra um resumo da programação.

As discussões ocorridas nos grupos foram gravadas em tempo real por uma empresa especializada em edição de eventos. A sistematização dos resultados foi realizada a partir da fusão dos relatórios dos grupos, das

anotações pelos coordenadores (da oficina e de grupo) e do texto elaborado pela empresa de edição. Os resultados estão apresentados de acordo com os eixos de discussão dos grupos.

## Resultados

Dos 48 convidados, 39 compareceram ao evento, realizado na cidade de São Paulo e com duração de oito horas. Todas as regiões do país estiveram representadas (regiões Norte, Centro-Oeste, Nordeste, Sul e Sudeste com 1, 2, 8, 11 e 17 representantes, respectivamente). O grupo profissional constitui-se de 13 pneumologistas, 8 pneumopediatras, 6 alergistas/imunologistas, 6 pediatras (sendo 2 alergologistas), 2 médicos de família/comunidade, 3 farmacêuticos e 1 enfermeiro. As associações de asmáticos tiveram 3 representantes presentes. Sete profissionais representaram centros de referência universitários (secundários/terciários) e 29 representavam

**Quadro 1** – Programa da oficina de trabalho sobre centros e programas de atenção em asma.

| Conteúdo do programa                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| Apresentações                                                                    |
| Conjuntura do momento da realização do evento                                    |
| Asma e Saúde Pública – panorama atual                                            |
| Ações programáticas em asma – linha de conduta                                   |
| Atenção primária nos programas respiratórios: matriciamento em Asma/DPOC         |
| Dificuldades/soluções para um programa de asma de grande demanda                 |
| Formação de grupos de trabalho a partir de eixos norteadores                     |
| Dificuldades em implementar uma linha de cuidado em asma                         |
| Ausência de planejamento                                                         |
| Distanciamento do contexto regional                                              |
| Modelo inadequado de inserção regional                                           |
| Falta de parcerias                                                               |
| Obtenção de recursos humanos para os programas de asma                           |
| Importância da capacitação                                                       |
| Quem deve ser capacitado?                                                        |
| É importante a criação de protocolos regionais?                                  |
| Como envolver a comunidade no processo?                                          |
| O papel do centro de referência na criação de recursos humanos                   |
| Recursos para financiar o programa nos setores público/privado/acadêmico         |
| Quais os financiamentos existentes?                                              |
| Como ter acesso a estes recursos?                                                |
| Como e quem deve administrar os recursos?                                        |
| Onde e como os recursos devem ser gastos? (educação, capacitação, medicamentos?) |
| Como manter o programa de asma funcionando                                       |
| O programa de asma funciona, e agora?                                            |
| Como expandir e reproduzir a ideia?                                              |
| Vale a pena incorporar outras doenças?                                           |
| Apresentação das conclusões dos grupos de trabalho                               |
| Debates                                                                          |

PCAAs. Ainda que três desses centros/PCAAs tivessem gerenciamento privado, todos estavam direcionados ao SUS.

Os resultados dos grupos de estudo foram sistematizados e encontram-se descritos como se segue:

### ***Dificuldades em implementar uma linha de cuidado em asma***

#### ***Ausência de planejamento***

- O planejamento estratégico é fundamental para implementar uma linha de cuidado em asma a fim de minimizar as potenciais dificuldades de execução e maximizar a sensibilização da sociedade e do gestor público.
- Através do planejamento, o gestor público se compromete com o apoio político e financeiro, mesmo quando há mudanças políticas locais.
- Para a manutenção de apoio do gestor público, a linha de cuidado em asma deve ter relação custo-benefício adequada e priorizar o fornecimento de medicação gratuita ambulatorial, pois isso reduz os gastos com internação e melhora a produtividade do paciente e do profissional de saúde.
- É importante estimar o número de pacientes que serão atingidos pela intervenção. As linhas de cuidado que priorizam a atenção básica têm um grande volume de pacientes que, individualmente, utilizam pouco a rede de serviços de saúde. Quando a linha de cuidado prioriza a atenção secundária, atenderá um volume menor de pacientes que individualmente consomem muitos recursos de saúde. Em longo prazo, nenhum dos níveis de atenção deve ser excluído, devendo haver mecanismos para que esses pacientes possam transitar em redes ou teias de atenção de acordo com o comportamento de sua doença.
- O planejamento focado na elaboração de ferramentas de coleta contínua de dados cria indicadores que podem mostrar o benefício e o impacto dessas ações na saúde pública.
- A sociedade civil e as sociedades médicas devem atuar em conjunto para evitar

retrocessos no cuidado do paciente com asma e, para isso, deve haver sensibilização da população.

- As sociedades de especialidades médicas e as de pacientes têm um histórico muito positivo na atuação em prol da implementação de linhas de cuidados em asma.
- Atualmente os programas de asma estão organizados em torno de indivíduos, com grande risco de perda de continuidade.

#### ***Distanciamento do contexto regional/ modelo inadequado de inserção regional***

- Uma linha de cuidado em asma deve respeitar a heterogeneidade do país. Já existe uma rede de saúde mínima com capilaridade em quase todo o país – as Unidades Básicas de Saúde (UBS) e equipes/estratégias de saúde da família – que devem ser priorizadas.
- A linha de cuidado em asma deve aproveitar a estrutura disponível. Centros especializados são indispensáveis para treinar equipes de atenção básica sem experiência em asma e para a retaguarda dos casos refratários ao tratamento, inclusive disponibilizando essa estrutura a municípios menores (regionais).

#### ***Falta de parcerias***

- Para a implementação e a manutenção de uma linha de cuidado em asma é preciso apoio do setor público/estatal, do setor privado (como escolas, indústrias farmacêuticas, mídia e planos de saúde) e do terceiro setor (como universidades, instituições religiosas, ONGs, fundações, associações, etc.).
- A estrutura física, a aquisição de medicamentos e as equipes de saúde são de responsabilidade principalmente dos municípios e dos estados. O setor privado e o terceiro setor podem contribuir com a disseminação de informação, o conhecimento tecnológico e a facilitação das ações do setor público/estatal. Essas contribuições podem ocorrer principalmente na promoção de reuniões científicas para as equipes

de saúde, na doação de espirômetros, no apoio na formação de associações de asmáticos, na disseminação na mídia de informações sobre asma para o leigo e no comprometimento para a venda dos medicamentos ao setor público pelo menor preço possível.

- A utilização de voluntários deve ser estimulada. As palestras em escolas e comunidades feitas pelo voluntariado têm impacto importante, segundo experiências da cidade de São Paulo. Ressalta-se que as atividades dos voluntários não são regulares e devem ser planejadas como de curta duração.

### ***Obtenção de recursos humanos para os PCAAs***

#### ***Importância da capacitação***

- A capacitação contínua de todas as categorias de profissionais da saúde em todos os níveis da atenção se faz necessária para que os profissionais que trabalham no cuidado em asma saibam identificar, classificar e manejar os pacientes de forma adequada, reduzindo assim a morbidade e a mortalidade da doença, melhorando a qualidade de vida do paciente e de seus familiares.
- Além dos profissionais da saúde, é de suma importância a capacitação de pacientes e familiares no reconhecimento da doença, dos períodos de crise e das formas de tratamento, evitando, dessa forma, complicações.
- Atualmente o foco da saúde pública é a Estratégia de Saúde da Família, responsável pelo cuidado integral do indivíduo. O objetivo é capacitar os profissionais da atenção básica para que esses sejam capazes de reconhecer os usuários com asma, classificá-los de acordo com os protocolos clínicos e manejá-los, de forma a reduzir encaminhamentos desnecessários aos centros de referência secundária e não sobrecarregar o sistema de saúde.
- Além das capacitações, é importante uma supervisão continuada da rede para a manutenção de uma assistência adequada, com encaminhamentos qualificados, fluxos

na rede bem definidos e monitoramento dos indicadores locais.

#### ***Quem deve ser capacitado?***

- O treinamento deve ser conjunto para a equipe multiprofissional, utilizando uma informação comum a todas as categorias na qual se exemplifica o papel de cada um dentro do cuidado do paciente. Técnicas como o matriciamento podem aprofundar a função de cada profissional no dia a dia. Qualquer profissional capacitado pode ser um tutor local.
- Os profissionais dos centros de referência também devem ser capacitados para receber, acolher e atender pacientes de acordo com os protocolos de uma atenção especializada.
- A criação de núcleos regionais poderia realizar capacitações e consultorias em qualquer lugar do país através de parcerias, evitando grandes deslocamentos no país. Profissionais pertencentes às sociedades, instituições e universidades que estejam vinculados ao problema da asma na sociedade podem compor estes núcleos.

#### ***É importante a criação de protocolos regionais?***

- Em relação à criação de protocolos regionais, destaca-se que as diretrizes assistenciais nacionais e internacionais já existentes são aplicáveis em todos os locais. De fato, são necessárias a criação de fluxos e a organização do serviço de acordo com as realidades locais.

#### ***Como envolver a comunidade no processo?***

- Uma comunidade que conhece os riscos e custos de uma doença, assim como sabe que existem recursos para reduzi-los, se mobiliza junto aos poderes públicos na tentativa de melhoria da assistência para os usuários.
- O envolvimento da comunidade deve ser amplo, considerando asmáticos e não asmáticos, mas com ênfase na comunidade asmática, que engloba os pacientes e seus familiares.

- A disseminação desse conhecimento (doença e linhas de cuidado) deve ser ampla e pode ocorrer nos conselhos locais de saúde e nos meios de comunicação locais/regionais (televisão, rádios, igrejas e escolas). A divulgação de informações em meios eletrônicos de grande penetração como as redes sociais atinge grandes populações.
- Enfatizar para o paciente que ele é o responsável por reivindicar uma assistência de qualidade e completa, a qual inclui profissionais para o atendimento adequado, fornecimento de insumos necessários e educação permanente. Essa responsabilidade não pode ficar apenas com os profissionais da saúde.
- As crianças devem começar a receber educação em asma desde cedo, o que, além de fortalecer os laços familiares com relação à educação, estimula a adesão ao tratamento.

#### *O papel do centro de referência na criação de recursos humanos*

- Os centros de referência são os responsáveis, nas capacitações, por repassar informações sobre o fluxo de encaminhamento de pacientes e as etapas das linhas de cuidado em asma para todo o sistema. Esse conhecimento deve ser compartilhado por todos os profissionais que atuam no sistema, da atenção primária e dos centros de referência, sejam eles regionais/secundários ou terciários.
- Os centros de referência também são responsáveis por oferecer informações e pactuar com os profissionais da atenção primária os critérios de encaminhamento e acompanhamento dos pacientes para/do centro de referência. Padronizar o seguimento e o manejo dos pacientes, assim como os modelos de referência e contrarreferência, facilita o diálogo.

#### **Recursos para financiar o programa nos setores público/privado/acadêmico**

##### *Quais os financiamentos existentes?*

- O financiamento está parcialmente resolvido dentro de uma concepção ampla,

especialmente quando relacionado com medicamentos. A falta de financiamento implica descontinuidade das ações e perda da motivação.

- O governo federal disponibiliza as medicações para asma através do programa de medicações especiais e do programa “Farmácia Popular”. Alguns municípios contribuem com a disponibilização de Cls e broncodilatadores de curta ação nas UBS.
- Há a necessidade de um alinhamento entre o que está proposto pelas diretrizes/estratégias e o que realmente se tem para tratar o paciente e controlar a asma.

##### *Como ter acesso a esses recursos?*

- A discussão em grupo evidenciou a necessidade de uma melhor explicitação das formas de financiamento existentes e de alternativas através de um documento feito por especialistas em saúde pública com domínio amplo no assunto. Esse documento seria elaborado por sociedades de especialistas ou organizações/associações ligadas à asma.
- Existem formas e fontes de financiamentos desconhecidas pelo grupo.
- A distribuição de medicamentos especiais foi um avanço com o acréscimo dos  $\beta_2$ -agonistas de longa duração; porém, em alguns programas, essa dispensação não tem um grande alcance, pois está focada em pessoas (não sistematizada).

##### *Como e quem deve administrar os recursos?*

- O controle social é muito importante porque é ele que impulsiona a continuidade do programa.
- A captação e a destinação dos recursos devem ser baseadas em critérios técnicos e não políticos.
- Deve-se tentar seguir uma linha de atenção compartilhada com o programa de saúde da família. Com a priorização do atendimento na atenção primária e com os recursos direcionados para esse atendimento, se não houver integralidade do cuidado do paciente, não se consegue pedir recursos para o programa de asma.

Não existe dinheiro específico para a asma, mas existe para a atenção primária.

- Existem também fontes de receitas além do governo federal, como outras fundações, através das quais poderão ser conseguidos recursos adicionais.

### *Onde e como os recursos devem ser gastos?*

- Chegou-se à conclusão de que não há conflito entre as recomendações contidas nas diretrizes nacionais e internacionais e os medicamentos que são fornecidos aos pacientes. Os medicamentos deveriam estar contemplados para todas as etapas das diretrizes planejadas no programa.
- O financiamento para a educação em asma é tão necessário quanto para outras ações. O recurso existe, mas é imprescindível compreender e propor as formas de solicitá-lo.

### ***Como manter o programa de asma funcionando***

O presente grupo de trabalho optou por fundir as três perguntas previstas no programa: “o programa de asma funciona, e agora?”; “como expandir e reproduzir a ideia?”; e “vale a pena incorporar outras doenças?” em um tema único, descrito a seguir.

### *Estratégias para manter, expandir e reproduzir programas de asma*

- Caracteriza-se como PCAA um conjunto de ações, objetivos e metas previamente definidas que venham atender a necessidade de uma população.
- A manutenção de um PCAA implica as seguintes estratégias: conhecimento da realidade local; coordenação multiprofissional e programa institucional; sensibilização e atualização permanente de profissionais; divulgação das ações; e participação da população.
- Identifica-se a importância da integralidade da atenção na assistência individual; no entanto, tratando-se de programas, é fundamental manter o foco na atenção à pessoa com asma.

- A integração com outros programas direcionados para condições como tabagismo e DPOC deve existir; por exemplo, familiares fumantes de crianças com asma devem ser orientados e encaminhados para grupos de cessação de tabagismo. O manejo da rinite alérgica, no entanto, deve ser contemplado nos protocolos clínicos de asma, considerando a prevalente associação entre rinite e asma.
- O conhecimento da realidade local com o delineamento do território de atuação e a população-alvo delimitada favorecem a manutenção do processo. As questões culturais devem ser incluídas nessas pesquisas e se tornar norteadoras de ações que respeitem as diversidades.
- A coordenação dos programas deve ser multiprofissional (farmacêuticos, médicos de família, especialistas, fisioterapeutas, etc.), o que proporciona olhares diferentes sobre o programa e um melhor direcionamento dentro da realidade do local.
- O vínculo pessoal — “o programa do fulano” — deve ser evitado. O programa, sempre que possível, deverá estar vinculado ao nome próprio do mesmo e a diretrizes institucionais.
- Os dados epidemiológicos, como prevalência e impacto da asma, devem ser utilizados na sensibilização e na atualização dos profissionais, fazendo parte do processo educacional.
- Protocolos ou diretrizes devem ser adaptados para sua utilização local, a partir de estratégias existentes, tais como as de GINA e SBPT. Devem-se incluir nesses protocolos os diferentes recursos, quer estruturais, quer humanos, da atenção primária (UBS), secundária (ambulatórios de especialidade) ou terciária (emergência e hospitais), com critérios de encaminhamentos bem definidos e com ênfase na rede de atenção.
- As ações do programa e seus indicadores de avaliação devem ser divulgados para a população, gestores, profissionais envolvidos diretamente, assim como para o meio acadêmico (através de congressos, simpósios e publicações). As informações devem ser claras e objetivas. Considera-se

importante incluir técnicas de comunicação nas capacitações dos profissionais. Esses indivíduos e grupos podem repassar informações técnicas à população tanto na forma individual, quanto na coletiva, em unidades de atendimento, conselhos locais de saúde, escolas, associações de asmáticos, etc. Pode ser realizada através de meio eletrônico, boletins informativos e relatórios mais objetivos.

- É importante fornecer para os gestores os dados epidemiológicos locais atualizados e os resultados relativos a redução de custos e melhora da qualidade de vida dos pacientes e seus familiares, assim como dados referentes ao envolvimento da população.

## Discussão

Os resultados encontrados no presente estudo ratificam a importância do planejamento. Evidenciou-se uma relação direta entre a ausência de planejamento e o insucesso dos programas de asma em suas diversas fases (concepção, implementação e manutenção). Nas experiências brasileiras expostas na oficina, apareceram premissas comuns na fase do planejamento: sensibilização do gestor, maior participação da comunidade, interdependência entre a atenção primária e especializada, observação da regionalização e utilização dos medicamentos disponíveis no sistema público para o tratamento da asma. Isso está em consonância com a literatura médica disponível,<sup>(16,17)</sup> mas há algumas diferenças na hierarquização dessas premissas.

A literatura mostra que uma das condições essenciais para a implementação e a manutenção de programas de asma é o prévio planejamento. Em 2012, um grupo de autores<sup>(16)</sup> ressaltou a importância e a necessidade da criação de um grupo de planejamento que envolva, desde o início, todos os segmentos que atuarão nos programas de asma, inclusive a gestão. Essa etapa fundamental do processo deve ser pautada dentro do conhecimento de eventuais dificuldades do sistema de saúde, acessadas através de índices estabelecidos.<sup>(16,18)</sup>

As diretrizes GINA para a melhoria de cuidados em asma<sup>(16)</sup> e as recomendações publicadas pela SBPT<sup>(17)</sup> se constituem hoje em duas das principais fontes de informações técnicas e de métodos de implementação de programas em

asma. Entretanto, a escuta dos atores em seus processos de trabalho, proporcionada pelo presente estudo, demonstra uma realidade diferente em alguns aspectos e convergente em outros. A metodologia utilizada em formato de oficina no presente trabalho permitiu uma troca de informações muito produtiva entre as diversas iniciativas brasileiras e contribui com a escassez de publicações científicas.

Os resultados do presente estudo deixaram claro que a população se constitui no principal ator nesse processo, porque, além de ser o objeto da ação, é o elemento principal que deve iniciar e fiscalizar o processo de implementação dos programas. Diversos estudos mostraram que intervenções na comunidade, no sentido de oferecer um maior apoio educacional e científico, melhoram seus resultados.<sup>(19)</sup> A participação social não se encerra apenas em sua forma fiscalizadora, mas também em iniciativas conjuntas e multiprofissionais, tais como a disseminação de conhecimento social.

Também fica claro pelos resultados que a sensibilização e a tomada de decisão do gestor público se constituem em um fator de sucesso ou insucesso da atividade programática. Essa é uma característica da sociedade brasileira e não está ligada diretamente a matéria saúde, mas sim a política,<sup>(20)</sup> mesmo porque as intervenções em asma na comunidade, exemplificadas no presente estudo,<sup>(5)</sup> foram concebidas em secretarias municipais ou estaduais de saúde ou em universidades públicas. É indispensável o entendimento de que a atuação dos programas é tanto técnica como política, sendo necessários conhecimentos de legislação, organização dos sistemas, estratégias de saúde pública, entre outros.<sup>(17)</sup> A questão da participação do gestor perpassa soluções de continuidade que podem interferir diretamente na manutenção dos programas. O envolvimento de instâncias colegiadas ou a conversão dos programas em leis ou decretos municipais/estaduais, como o recém-lançado programa Respira Minas,<sup>(21)</sup> reduzem a possibilidade de descontinuidade.

O entendimento de que os diversos níveis de atenção devem atuar de forma conjunta e coordenada foi reforçada. A noção de equipes interdisciplinares e multiprofissionais que atuam nas linhas de cuidado é internacionalmente conhecida, reconhecendo-se as singularidades das categorias profissionais e valendo-se dessas características para a potencialização da equipe.<sup>(18,22,23)</sup>

O centro de referência se constitui no local de suporte ao doente mais grave ou ao que necessita de recursos tecnológicos ou terapêuticos, podendo também se responsabilizar por ações de capacitação e educação continuada e permanente. Nos modelos brasileiros, o centro de referência se constitui também como o local de planejamento e gerenciamento dos programas. Atualmente o gestor investe a maior parte dos recursos em saúde na atenção primária, podendo gerar desequilíbrios nas linhas de atenção. O equilíbrio entre os diferentes níveis de atenção é condição fundamental para qualquer linha de cuidado.<sup>(17)</sup> Em locais onde não existam profissionais especialistas, faz-se necessário que os mesmos sejam disponibilizados regionalmente segundo os resultados apresentados no presente estudo.

Outro destaque na implementação dos PCAAs é o processo de educação através de medidas de capacitação de todos os profissionais de saúde<sup>(24)</sup> e também dos próprios pacientes. Um grupo de autores demonstrou que a implementação de programas de educação leva a redução das crises asmáticas, diminuindo o número de hospitalizações e de visitas ao pronto-socorro, além de proporcionar melhoria da qualidade de vida desses pacientes.<sup>(25)</sup>

Demonstrou-se que a capacitação da atenção primária de forma contínua e multiprofissional tem relação direta com a redução de internações por asma e uma melhor qualificação dos encaminhamentos à especialidade.<sup>(19-22)</sup> A grande maioria dos profissionais de atenção primária no Canadá preferiu a capacitação baseada na combinação de aulas didáticas associadas à discussão de casos clínicos.<sup>(26)</sup> A prescrição mais racional de medicamentos, planos de ação bem estruturados e o uso adequado de espirometria melhoraram a atenção ao asmático. A capacitação profissional também deve abordar as linhas de cuidado, em especial os critérios e os fluxos de encaminhamento de referência e contrarreferência, segundo os participantes do presente estudo.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas<sup>(9)</sup> disponibilizado no SUS, apesar de conter quase a totalidade das classes terapêuticas para o tratamento da asma, tem suas indicações em situações diferentes daquelas reconhecidas pelas diretrizes nacionais e internacionais.<sup>(15,27)</sup> Apesar disso, a oficina de trabalho reiterou a não necessidade de criação de novos protocolos clínicos (chamados também de linhas-guia para

a asma), mas tão somente a sua adaptação às realidades locais e às realidades médicas.

Existem recursos para a aquisição de medicamentos (recursos municipais) e para as especialidades médicas (estaduais em sua maior parte).<sup>(28,29)</sup> A falta de recursos — ou o desconhecimento de sua disponibilidade — são frequentemente citados como fatores limitadores do desenvolvimento da implementação de programas, mas existem diversas ações que podem ser desenvolvidas sem recursos financeiros.<sup>(16)</sup>

O envolvimento de outros profissionais e a transformação dos programas em políticas institucionais e não baseadas em pessoas são fatores primordiais para que isso ocorra. Isso já foi alcançado nos programas de asma das cidades de Belo Horizonte e Salvador,<sup>(30-33)</sup> onde existem diversas publicações de indicadores de qualidade nacionais e internacionais.

Concluiu-se que, mesmo sem uma divulgação adequada, o Brasil já tem um núcleo de experiências na área programática da asma através de ações locais, regionais e nas universidades. Apesar de o movimento de criação de programas de asma ter contribuído para a concepção do financiamento atual para o tratamento da doença e, certamente, ter influído na mudança epidemiológica da doença, a escalada de PCAAs não aconteceu. Desde o ano de 2003, ainda existe praticamente o mesmo número de PCAAs em atividade. Ainda que isso não seja um fenômeno brasileiro,<sup>(16)</sup> a experiência nacional já está madura o suficiente e apresenta uma massa crítica experiente de profissionais para apresentar propostas<sup>(5)</sup> de mudança.

A implementação de uma linha de cuidado nacional em doenças respiratórias crônicas e sua inclusão nas redes de saúde parece ser o caminho natural. Porém, a experiência com linhas de cuidado nessa área ainda é pequena. Agregar pessoas, como os participantes da presente oficina, com experiência e disponibilidade para locais que tenham interesse, que atuem como facilitadores para a elaboração de normas e métodos e que sensibilizem os gestores, encurtaria tempo e teria um papel multiplicador, evitando que se partisse do zero em cada local isolado.

## Referências

1. Holanda MA. Asmáticos brasileiros: o tratamento desejado. *J Pneumol.* 2000;26(3):vii-ix. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862000000300001>
2. Amaral LM, Palma PV, Leite IC. Evolution of public policies and programs for asthma control in Brazil

- from the perspective of consensus guidelines. *J Bras Pneumol.* 2012;38(4):518-25. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000400015>
3. Silva LC, Freire LM, Mendes NF, Lopes AC, Cruz A. Carta de Salvador. *J Pneumol.* 2002;28 Suppl 1:S2. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862002000700002>
  4. Cerci Neto A, Zamboni MM, Holanda MA. Open letter in favor of the creation of asthma programs in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(2):ix-x. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000200001>
  5. Cerci Neto A, Ferreira Filho OF, Bueno T. Brazilian examples of programs for the control of asthma. *J Bras Pneumol.* 2008;34(2):103-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008000200007>
  6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. Brasília: IBGE [cited 2014 Jun 1]. Estatística população 2012. Available from: <http://www.ibge.gov.br/home>
  7. DATASUS [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2014 Jun 1]. Informações epidemiológicas de morbidade (TABNET) e mortalidade. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS>
  8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Doenças Respiratórias Crônicas: cadernos de atenção básica, 25. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
  9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no. 709, de 17 de dezembro de 2010. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Asma. Brasília: Diário Oficial da União, 22 dez 2010; n. 244, Sec 1:99.
  10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no. 609, de 6 de junho de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Brasília: Diário Oficial da União, 6 jun 2013; n. 108, Sec 1:36.
  11. Pepe VL, Figueiredo TA, Simas L, Osorio-de-Castro CG, Ventura M. A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. *Ciê Saude Coletiva.* 2010;15(5):2405-14. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232010000500015>
  12. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. [homepage on the Internet]. Brasília: DAB [cited 2014 Jun 1]. Atenção Básica e a Saúde da Família. Available from: <http://dab.saude.gov.br/atencaobasica.php>
  13. Gold LS, Montealegre F, Allen-Ramey FC, Jardim J, Smith N, Sansores R, et al. Level of asthma control and healthcare utilization in Latin America. *Allergy.* 2013;68(11):1463-6. <http://dx.doi.org/10.1111/all.12237>
  14. Stelmach R. Estimativa do percentual de pacientes tratados com corticosteroide inalado (Beclometasona HFA) pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e no sistema Farmácia Popular em Minas Gerais, São Paulo e Rio Grande do Sul. Comunicação pessoal. São Paulo: Chiesi Farmacêutica; 2014.
  15. Global Initiative for Asthma - GINA [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2014 Jun 1]. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
  16. Boulet LP, FitzGerald JM, Levy ML, Cruz AA, Pedersen S, Haahtela T, Bateman ED. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. *Eur Respir J.* 2012;39(5):1220-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00184511>
  17. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Prática Pneumológica: Ações Programáticas em Pneumologia. Brasília: SBPT/GEN; 2012.
  18. Haahtela 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>
  19. Cerci Neto A, organizador. Asma em saúde pública. São Paulo: Manole; 2007.
  20. Brasil. Poder Legislativo. Lei Orgânica da Saúde no 8080, de 19 de setembro de 1990. Brasília: Diário Oficial da União, 20 set 1990; Sec 1:18055.
  21. Governo do Estado de Minas Gerais. Secretaria do Estado da Saúde. Aprova a instituição do Programa Respira Minas, no âmbito do Estado de Minas Gerais. Deliberação CIB-SUS/MG no 1.861, 01 de julho de 2014. Belo Horizonte: Diário Oficial do Estado de Minas Gerais, 3 jul 2014; Sec 1:17.
  22. Cerci Neto A. Mudança no perfil do manejo da asma em uma cidade brasileira de médio porte após programa estruturado: dados após quatro anos de implantação [thesis]. Londrina: Universidade Estadual de Londrina; 2009.
  23. Lozano P, Finkelstein JA, Carey VJ, Wagner EH, Inui TS, Fuhlbrigge AL, et al. A multisite randomized trial of the effects of physician education and organizational change in chronic-asthma care health: outcomes of the Pediatric Asthma Care Patient Outcomes Research Team II Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(9):875-83. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.158.9.875>
  24. Oliveira MA, Muniz MT, Santos LA, Faresin SM, Fernandes AL. Custo-efetividade de programa de educação para adultos asmáticos atendidos em hospital-escola de instituição pública. *J Bras Pneumol.* 2002;28(2):71-7.
  25. Mendez NH, Moralez DT, Campos JJ, Ortega JM, Vazquez JU, Delgado V, et al. Results of an education program for adult asthmatics [article in Spanish]. *Rev Alerg Mex.* 2001;48(2):42-4.
  26. Loughheed MD, Moosa D, Finlayson S, Hopman WM, Quinn M, Szpiro K, et al. Impact of a provincial asthma guidelines continuing medical education project: The Ontario Asthma Plan of Action's Provider Education I Asthma Care Project. *Can Respir J.* 2007;14(2):111-7.
  27. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma 2012. *J Bras Pneumol.* 2012;38(Suppl 1) S1-S46.
  28. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no 2.982, de 26 de Novembro de 2009. Aprova as normas de execução e de financiamento da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica. Brasília: Diário Oficial da União, 1 dez 2009; no 229, Sec 1:120.
  29. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no 2.981, de 26 de Novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, 1 dez 2009; no 229, Sec 1:71.
  30. Ponte EV, Franco RA, Souza Machado A, Souza Machado C, Cruz AA. Impacto de um programa para o controle da asma grave na utilização de recursos do Sistema Único de Saúde. *J Bras Pneumol.* 2007;33(1):15-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000100006>
  31. Lasmar L, Fontes MJ, Mohallen MT, Fonseca AC, Camargos P. Wheezy child program: the experience of the belo horizonte pediatric asthma management program. *World Allergy Organ J.* 2009;2(12):289-95. <http://dx.doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181c6c8cb>

32. Cruz AA, Souza-Machado A, Franco RA, Souza-Machado C, Ponte EV, Santos PM, et al. The impact of a program for control of asthma in a low-income setting. *World Allergy Organ J.* 2010;3(4):167-74. <http://dx.doi.org/10.1097/VOX.0b013e3181dc3383>
33. Andrade WC, Camargos P, Lasmar L, Bousquet J. A pediatric asthma management program in a low-income setting resulting in reduced use of health service for acute asthma. *Allergy.* 2010;65(11):1472-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02405.x>

## ***Sobre os autores***

---

### ***Rafael Stelmach***

Professor Livre-Docente. Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC-FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

### ***Alcindo Cerci-Neto***

Professor. Universidade Estadual de Londrina; e Coordenador. Programa Respira Londrina, Londrina (PR) Brasil.

Ana Cristina de Carvalho Fernandez Fonseca

Pneumologista Pediátrica. Programa Criança que Chia, Prefeitura de Belo Horizonte, Belo Horizonte (MG) Brasil.

### ***Eduardo Vieira Ponte***

Professor Adjunto. Faculdade de Medicina de Jundiaí, Jundiaí (SP) Brasil.

### ***Gerardo Alves***

Farmacêutico Coordenador. Programa de Atenção Integral à Criança e Adulto com Asma de Fortaleza – PROAICA – Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza, Fortaleza (CE) Brasil.

### ***Ildely Nidia Araujo-Costa***

Coordenadora de Enfermagem. Programa de Assistência ao Paciente Asmático, Hospital Universitário, Universidade Federal do Maranhão, São Luís (MA) Brasil.

### ***Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar***

Professora Adjunta. Universidade Federal de Minas Gerais; e Pneumologista Pediátrica. Centro Multidisciplinar para Asma de Dificil Controle – CEMAD – e Programa Criança que Chia, Prefeitura de Belo Horizonte, Belo Horizonte (MG) Brasil.

### ***Luci Keiko Kuromoto de Castro***

Pediatra. Programa Respira Londrina, Londrina (PR) Brasil.

### ***Maria Lucia Medeiros Lenz***

Médica Coordenadora. Programa Asma, Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Paulo Silva***

Pneumologista Coordenador. Programa de Atendimento ao Paciente Asmático – RESPIRAÇÃO – Montenegro (RS) Brasil.

### ***Alberto Cukier***

Professor Livre-Docente. Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

### ***Alexssandra Maia Alves***

Pneumologista Infantil. Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza, Fortaleza (CE) Brasil.

### ***Aline Silva Lima-Matos***

Médica. Programa para Controle da Asma na Bahia – ProAR – Salvador (BA) Brasil.

### ***Amanda da Rocha Oliveira Cardoso***

Médica. Programa Catavento, Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia, Goiânia (GO) Brasil.

### ***Ana Luisa Godoy Fernandes***

Professora Associada Livre-Docente. Departamento de Pneumologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

### ***Bruno Piassi de São-José***

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

### ***Carlos Antônio Riedi***

Professor Adjunto. Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

### ***Deborah Schor***

Médica. Ambulatório de Alergia, Central de Alergologia do Recife; e Preceptora Voluntária. Ambulatório de Asma, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.

### ***Décio Medeiros Peixoto***

Professor Adjunto. Departamento Materno Infantil, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.

***Diego Djones Brandenburg***

Pneumologista Pediátrico. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil e Programa de Atendimento ao Paciente Asmático – RESPIRAÇÃO – Montenegro (RS) Brasil.

***Elineide Gomes dos Santos Camillo***

Farmacêutica. Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre (RS) Brasil.

***Faradiba Sarquis Serpa***

Médica. Programa de Asma, Escola Superior de Ciências, Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória (ES) Brasil.

***Heli Vieira Brandão***

Professora Assistente. Departamento de Pediatria, Universidade Estadual de Feira de Santana; e Coordenadora. Programa de Controle de Asma e Rinite de Feira de Santana – ProAR-FS – Feira de Santana (BA) Brasil.

***João Antonio Bonfadini Lima***

Médico. Programa da Asma, Secretaria da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

***Jorge Eduardo Pio***

Gerente Médico de Pneumologia Sanitária. Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

***Jussara Fiterman***

Professora. Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

***Maria de Fátima Anderson***

Médica Alergista. Associação Brasileira de Asmáticos – ABRA – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

***Maria do Socorro de Lucena Cardoso***

Médica Pneumologista. Programa de Assistência e Controle da Asma – PACA – e Professora Associada. Universidade Federal do Amazonas – UFAM – Manaus (AM) Brasil.

***Marcelo Tadday Rodrigues***

Professor Adjunto de Pneumologia. Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC – Santa Cruz do Sul (RS) Brasil; e Pneumologista. Pavilhão Pereira Filho, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA – Porto Alegre (RS) Brasil.

***Marilyn Nilda Esther Urrutia Pereira***

Médica Coordenadora. Programa Infantil de Prevenção de Asma – PIPA – Secretaria de Saúde do Município de Uruguai, Uruguai (RS) Brasil.

***Marti Antila***

Alergista. Programa Municipal de Asma de Sorocaba, Sorocaba (SP) Brasil.

***Solange Valle***

Médica. Programa Respira Rio, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

***Sonia Maria Martins***

Coordenadora Médica. Grupo de Trabalho de Problemas Respiratórios, Grupo de Doenças Respiratórias – GRESP – Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade – SBMFC – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

***Vanessa Gonzaga Tavares Guimarães***

Coordenadora. Programa de Atendimento ao Paciente Asmático do Distrito Federal – PAPA-DF – e Supervisora. Programa de Residência Médica de Alergia e Imunologia Pediátrica, Hospital Materno Infantil de Brasília, Brasília (DF) Brasil.

***Yara Arruda Marques Mello***

Diretora. Serviço de Alergia e Imunologia, Complexo Hospitalar Edmundo Vasconcelos; e Diretora. Associação Brasileira de Asmáticos-São Paulo – ABRA-SP – São Paulo (SP) Brasil.

***Wenderson Clay Correia de Andrade***

Pediatra. Projeto Respirai, Secretaria Municipal de Saúde de Itabira, Itabira (MG) Brasil.

***William Salibe-Filho***

Médico Assistente. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP) Brasil; e Professor. Faculdade de Medicina, Centro Universitário São Camilo, São Paulo (SP) Brasil.

***Zelina Maria da Rocha Caldeira***

Pneumologista. Fundação Municipal de Saúde de Niterói, Niterói (RJ) Brasil.

***Zuleid Dantas Linhares Mattar***

Médica Pediatra e Diretora de Políticas Governamentais e Relações Internacionais. Associação Brasileira de Asmáticos-São Paulo – ABRA-SP – São Paulo (SP) Brasil.

***Álvaro Augusto Souza da Cruz-Filho***

Professor Associado. Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia; e Coordenador. Núcleo de Excelência em Asma, Salvador (BA) Brasil.

***Paulo Camargos***

Professor Titular. Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

## Impacto negativo da asma em diferentes faixas etárias\*

Negative impact of asthma on patients in different age groups

Marcela Batan Alith, Mariana Rodrigues Gazzotti, Federico Montealegre,  
James Fish, Oliver Augusto Nascimento, José Roberto Jardim

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar o impacto da asma em pacientes segundo as faixas etárias de 12-17 anos, 18-40 anos e  $\geq 41$  anos no Brasil. **Métodos:** Os dados de 400 pacientes com asma diagnosticada por um médico e residentes de quatro capitais estaduais brasileiras (São Paulo, Rio de Janeiro, Curitiba e Salvador) foram obtidos em um inquérito realizado em países da América Latina em 2011. Os dados foram coletados por meio de um questionário padronizado em entrevista presencial com os pacientes ou com os pais/responsáveis daqueles  $< 18$  anos. As questões abordavam controle da asma, número de hospitalizações, número de consultas de urgência, absenteísmo na escola/trabalho e impactos da asma na qualidade de vida, sono e lazer. Os dados foram estratificados pelas faixas etárias selecionadas. **Resultados:** Em comparação com os grupos de pacientes adultos, houve uma proporção significativamente maior no grupo 12-17 anos em relação a ter ao menos um episódio de asma grave que impediu o paciente a continuar a jogar ou a se exercitar nos últimos 12 meses ( $p = 0,012$ ), absenteísmo escolar/trabalho nos últimos 12 meses ( $p < 0,001$ ), e interrupção de medicação para controle ou prevenção da asma nos últimos 12 meses ( $p = 0,008$ ). Além disso, 30,2% dos pacientes na faixa etária 12-17 anos relataram que esforços físicos normais eram atividades muito limitantes ( $p = 0,010$  vs. outros grupos), enquanto 14% dos pacientes do grupo  $\geq 41$  anos descreveram as atividades sociais como muito limitantes ( $p = 0,011$  vs. outros grupos). **Conclusões:** Nessa amostra, o impacto da asma foi maior nos pacientes com idade entre 12 e 17 anos do que nos adultos, e isso pode ser atribuído à baixa aderência ao tratamento.

**Descritores:** Asma; Grupos etários; Qualidade de vida.

### Abstract

**Objective:** To evaluate the impact of asthma on patients in Brazil, by age group (12-17 years, 18-40 years, and  $\geq 41$  years). **Methods:** From a survey conducted in Latin America in 2011, we obtained data on 400 patients diagnosed with asthma and residing in one of four Brazilian state capitals (São Paulo, Rio de Janeiro, Curitiba, and Salvador). The data had been collected using a standardized questionnaire in face-to-face interviews. For the patients who were minors, the parents/guardians had completed the questionnaire. The questions addressed asthma control, number of hospitalizations, number of emergency room visits, and school/work absenteeism, as well as the impact of asthma on the quality of life, sleep, and leisure. We stratified the data by the selected age groups. **Results:** The proportions of patients who responded in the affirmative to the following questions were significantly higher in the 12- to 17-year age group than in the other two groups: "Have you had at least one episode of severe asthma that prevented you from playing/exercising in the last 12 months?" ( $p = 0.012$ ); "Have you been absent from school/work in the last 12 months?" ( $p < 0.001$ ); "Have you discontinued your asthma relief or control medication in the last 12 months?" ( $p = 0.008$ ). In addition, 30.2% of the patients in the 12- to 17-year age group reported that normal physical exertion was very limiting ( $p = 0.010$  vs. the other groups), whereas 14% of the patients in the  $\geq 41$ -year age group described social activities as very limiting ( $p = 0.011$  vs. the other groups). **Conclusions:** In this sample, asthma had a greater impact on the patients between 12 and 17 years of age, which might be attributable to poor treatment compliance.

**Keywords:** Asthma; Age groups; Quality of life.

---

\*Trabalho realizado na Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.  
Endereço para correspondência: José Roberto Jardim. Rua Botucatu, 740, 3º andar, Pneumologia UNIFESP/EPM, CEP 04021-032, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel. 55 11 5572-4301. E-mail: jardimpneumo@gmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.  
Recebido para publicação em 29/5/2014. Aprovado, após revisão, em 4/9/2014.

## Introdução

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, estima-se que 235 milhões de pessoas no mundo têm asma.<sup>(1)</sup> No Brasil, a prevalência do diagnóstico clínico de asma é de, aproximadamente, 20%, e a frequência da doença ativa é de 10%, números não muito diferentes dos encontrados nos países desenvolvidos.<sup>(2)</sup> Essa doença tem um impacto importante nos sistemas de saúde público e privado do Brasil.

A asma é uma das principais doenças crônicas da infância e é considerada a principal doença crônica respiratória em crianças e adolescentes. É uma afecção potencialmente grave, cuja prevalência tem aumentado no mundo.<sup>(3)</sup> A asma afeta não só crianças, mas também adultos, sendo um problema mundial de saúde. Felizmente, as taxas de hospitalização por asma em maiores de 20 anos diminuíram em 49% entre 2000 e 2010. Em 2011, foram registradas pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde 160 mil hospitalizações em todas as idades, dado que colocou a asma como a quarta causa de internações.<sup>(4)</sup> O risco de persistência dos sintomas até a idade adulta aumenta com a gravidade da doença, presença de atopia, tabagismo e ser do gênero feminino.<sup>(5)</sup>

Devido ao fato de a asma ser uma doença crônica, é necessário que o paciente mantenha boa aderência à medicação e às orientações de automanejo, que compreendem orientações sobre a asma, uso de planos de ação escritos e manutenção de um diário sobre seus sintomas. Esses fatores são muito eficazes na redução da morbidade e mortalidade nesses pacientes.<sup>(6)</sup>

O documento sobre asma da *Global Initiative for Asthma* classifica os pacientes asmáticos em controlados, parcialmente controlados e não controlados, segundo seus sintomas, limitações das atividades, despertares noturnos, uso de medicação de resgate e dados de função pulmonar; além disso, identifica a importância de se atingir e manter o controle clínico da asma como objetivo de tratamento.<sup>(1,7,8)</sup> Para alcançar esses objetivos é necessário conhecer o quanto cada objetivo é cumprido, identificar as barreiras que podem dificultar o controle da asma e verificar se subgrupos, de acordo com a faixa etária dos pacientes, estão em maior risco por mau controle da doença.<sup>(1)</sup>

Com esse conhecimento seria possível identificar o impacto negativo na qualidade de

vida do asmático de diferentes faixas etárias e serem instituídas medidas de orientações adequadas a cada grupo. A nossa hipótese foi que pacientes na faixa etária entre 12 e 17 anos são cuidados e supervisionados pelos seus pais e/ou cuidadores e, portanto, poderiam ter um maior controle da doença. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto da asma na qualidade de vida em pacientes nas faixas etárias de 12-17 anos, 18-40 anos e acima de 41 anos em um grupo de 400 asmáticos provenientes de quatro cidades brasileiras e entrevistados pessoalmente.

## Métodos

O estudo *Latin America Asthma Insight and Management* (LA AIM), conduzido em 2011, foi realizado na Argentina, Brasil, México, Venezuela e Porto Rico com o objetivo de explorar e documentar a percepção do paciente em relação à asma, seus conhecimentos e as formas de tratamento.<sup>(9)</sup> O presente estudo é do tipo transversal, utilizando uma subamostra do estudo multicêntrico LA AIM e avalia somente os pacientes do Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo/Universidade Federal de São Paulo, parecer no. 250.155.

Inicialmente, foram selecionadas, usando uma amostragem probabilística nacional, 4.545 residências em quatro cidades brasileiras (São Paulo, Rio de Janeiro, Curitiba e Salvador). Caso houvesse duas ou mais pessoas asmáticas na casa, uma delas era aleatoriamente selecionada. Foram incluídas todas as pessoas que relatavam ter asma diagnosticada por um médico. Era realizado um agendamento da visita por telefone, e as pessoas eram entrevistadas por um entrevistador profissional treinado para a aplicação do questionário. Foram entrevistados pessoalmente 400 pacientes – diretamente quando os indivíduos tinham  $\geq 18$  anos ou os pais/responsáveis quando esses tinham idade entre 12 e 17 anos. As entrevistas tiveram uma duração de aproximadamente 35 minutos. O questionário consistia de 53 questões relacionadas com cinco domínios principais da asma: sintomas; impacto da asma na vida; percepção do controle da asma; exacerbações; e tratamento/medicação.<sup>(10)</sup>

Para a avaliação do impacto da asma na vida diária dos entrevistados, as questões se relacionavam a frequência de faltas na escola ou no trabalho devido à asma, limitação de atividades

em função da doença, produtividade em dias de crise de asma e influência da asma sobre a qualidade de vida. Os participantes também foram questionados se eles ou seus filhos haviam sido hospitalizados, tido necessidade de internação em UTI e, em caso afirmativo, quantas vezes isso havia ocorrido nos últimos 12 meses. Os participantes ainda eram questionados se haviam procurado um médico devido a exacerbações, sintomas de piora do quadro e crises graves no último ano. Também foram feitas perguntas relacionadas ao tratamento desses pacientes.

Na análise estatística, os dados categóricos são apresentados em valor absoluto e proporção, e os dados numéricos são apresentados em média e desvio-padrão. Para a comparação de dados categóricos entre os grupos estudados (faixas etárias 12-17 anos, 18-40 anos e  $\geq 41$  anos) foi utilizado o teste do qui-quadrado e o nível de significância adotado foi  $p < 0,05$ . O programa estatístico utilizado para análise foi o *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

## Resultados

Foram avaliados 400 pacientes asmáticos em quatro cidades do Brasil: São Paulo (47,8%), Rio de Janeiro (36,0%), Curitiba (7,0%) e Salvador (9,2%). Dos 400 pacientes, 128 (32%) eram do sexo masculino, e 272 (68%) eram do sexo feminino. A maioria dos pacientes com idade  $\geq 41$  anos era do sexo feminino ( $p = 0,011$ ). Dos pacientes avaliados, aproximadamente a metade deles, em todos os subgrupos por faixa etária, possuía animais domésticos ( $p = 0,037$ ). Os três grupos de faixas etárias analisados não apresentaram diferenças significativas em relação à presença de fumantes no domicílio e história de rinite ou alergias (Tabela 1).

Em relação às atividades da vida diária, só o grupo 12-17 anos apresentou uma diferença significativa em relação aos outros de ter tido pelo menos um episódio de asma grave que os impediu de continuar a jogar ou a se exercitar ( $p = 0,012$ ). Dentre os asmáticos com idades entre 12 e 17 anos, 67,4% tiveram necessidade de faltar à escola ou ao trabalho nos últimos 12 meses ( $p < 0,001$ ). Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação às demais atividades de vida diária avaliadas (Tabela 2).

Em relação às atividades limitadas pela asma (Tabela 3) no grupo 12-17 anos ( $n = 43$ ), 13

(30,2%) relataram que praticar esforços físicos normais era uma atividade limitante ( $p = 0,010$ ), enquanto 24 (14,0%) dos participantes do grupo  $\geq 41$  anos ( $n = 172$ ) descreveram as atividades sociais e diárias como limitantes ( $p = 0,011$  e  $p = 0,005$ , respectivamente).

Não houve diferenças entre os grupos em relação a episódios de asma que levaram à hospitalização ou ida ao serviço de emergência (Tabela 4).

Foi constatado que 48,8% dos participantes no grupo 12-17 anos pararam de tomar medicamentos para o controle ou a prevenção da asma nos últimos 12 meses ( $p = 0,008$ ; Tabela 5).

## Discussão

O presente estudo sobre o impacto da asma em três faixas etárias nos permitiu mostrar que o maior impacto ocorreu nos pacientes na faixa etária entre 12 e 17 anos. Esse resultado foi diferente da hipótese levantada pelo nosso grupo, que era a de que pacientes nessa faixa etária eram cuidados e supervisionados pelos seus pais e/ou cuidadores e, portanto, poderiam ter um maior controle da doença.

Em nosso estudo, não verificamos diferenças significativas entre as faixas etárias estudadas em relação à necessidade de ida ao hospital, realizar consultas de emergência ou no consultório devido à crise de asma; entretanto, esse valor foi elevado, de 46,5-51,2% nas três faixas etárias (Tabela 4). Diferentemente do nosso estudo, um estudo multicêntrico, observacional e prospectivo com uma grande coorte realizado nos Estados Unidos, que teve como objetivo entender melhor a história natural da asma em pacientes com asma grave de difícil controle, identificou pelo menos uma hospitalização ou ida ao serviço de emergência em 5-15% dos adultos, em 10-17% dos adolescentes e em 9-22% das crianças.<sup>(11)</sup> Isso mostra que os pacientes asmáticos brasileiros têm um baixo controle da sua doença.<sup>(10)</sup>

Pudemos observar que, dentre os asmáticos entre 12 e 17 anos, 67,4% faltaram à escola ou ao trabalho nos últimos 12 meses ( $p < 0,001$ ). Assim como em nosso estudo, um inquérito procurou avaliar a qualidade do tratamento e do controle da asma na América Latina,<sup>(12)</sup> tanto em relação à aderência às diretrizes para o manejo da asma, quanto em relação a percepção, conhecimento e atitudes relacionadas à asma. Ao final do estudo, constatou-se que 79% dos

**Tabela 1** – Dados demográficos e aspectos clínicos em 400 asmáticos, separados por faixas etárias, entrevistados em quatro cidades brasileiras.<sup>a</sup>

| Variáveis                        | Faixa etária, anos |            |            | p*    |
|----------------------------------|--------------------|------------|------------|-------|
|                                  | 12-17              | 18-40      | ≥ 41       |       |
|                                  | (n = 43)           | (n = 185)  | (n = 172)  |       |
| Gênero                           |                    |            |            |       |
| Feminino                         | 20 (46,5)          | 126 (68,1) | 121 (70,3) | 0,011 |
| Masculino                        | 23 (53,5)          | 59 (31,9)  | 51 (29,7)  |       |
| Animais domésticos no domicílio  | 24 (55,8)          | 86 (46,5)  | 89 (52,0)  | 0,037 |
| Presença de fumante no domicílio | 24 (55,8)          | 80 (43,2)  | 68 (39,5)  | 0,155 |
| História de rinite ou alergias   | 33 (76,7)          | 143 (77,3) | 127 (73,8) | 0,738 |
| Controle da asma <sup>b</sup>    |                    |            |            |       |
| Controlada                       | 3 (7,0)            | 24 (13,0)  | 10 (5,8)   | 0,197 |
| Parcialmente controlada          | 26 (60,5)          | 98 (53,0)  | 102 (59,3) |       |
| Não controlada                   | 14 (32,6)          | 63 (34,1)  | 60 (34,9)  |       |

<sup>a</sup>Valores expressos em n (%). <sup>b</sup>De acordo com a *Global Initiative for Asthma*.<sup>(7)</sup> \*Teste de qui-quadrado.

**Tabela 2** – Atividades de vida diária afetadas pela asma em 400 asmáticos, separados por faixas etárias, entrevistados em quatro cidades brasileiras.<sup>a</sup>

| Variáveis                                                                 | Faixa etária, anos |           |           | p*      |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------|-----------|---------|
|                                                                           | 12-17              | 18-40     | ≥ 41      |         |
|                                                                           | (n = 43)           | (n = 185) | (n = 172) |         |
| Episódio de asma grave que impediu a continuar a jogar ou a se exercitar  | 23 (53,5)          | 76 (41,1) | 52 (30,2) | 0,012   |
| Episódio de asma grave em que precisou ir embora da escola ou do trabalho | 24 (55,8)          | 93 (50,3) | 63 (36,6) | 0,104   |
| Falta à escola ou ao trabalho                                             | 29 (67,4)          | 75 (40,5) | 48 (27,9) | < 0,001 |

<sup>a</sup>Valores expressos em n (%). \*Teste de qui-quadrado.

**Tabela 3** – Atividades da vida limitadas pela asma em 400 asmáticos, separados por faixas etárias, entrevistados em quatro cidades brasileiras.<sup>a</sup>

| Variáveis                | Faixa etária, anos |           |           | p*    |
|--------------------------|--------------------|-----------|-----------|-------|
|                          | 12-17              | 18-40     | ≥ 41      |       |
|                          | (n = 43)           | (n = 185) | (n = 172) |       |
| Esportes e recreação     | 12 (28,0)          | 24 (13,0) | 34 (19,8) | 0,197 |
| Esforços físicos normais | 13 (30,2)          | 23 (12,5) | 42 (24,5) | 0,010 |
| Atividades sociais       | 5 (11,6)           | 10 (5,5)  | 24 (14,0) | 0,011 |
| Sono                     | 14 (32,6)          | 46 (24,9) | 49 (28,5) | 0,220 |
| Atividades diárias       | 7 (16,3)           | 21 (11,4) | 35 (20,3) | 0,005 |

<sup>a</sup>Valores expressos em n (%). \*Teste de qui-quadrado.

adultos e 68% das crianças relataram que os sintomas da asma limitavam suas atividades da vida diária; além disso, 58% e 31% das crianças e dos adultos, respectivamente, faltavam na escola ou no trabalho.<sup>(12)</sup>

Em um estudo realizado na Califórnia, EUA, foi constatado que crianças com idades de 4-17 anos, com sintomas diários ou semanais de asma, apresentaram um maior risco de haver faltado à escola por ao menos uma semana nos últimos 12 meses por causa da asma (28%) quando

comparadas com crianças que apresentaram tais sintomas menos de uma vez no mês (15%). Os adultos com asma apresentaram um risco duas vezes maior entre aqueles com sintomas diários ou semanais (12%) de faltar ao trabalho por ao menos uma semana no ano anterior devido à asma do que aqueles com frequência de sintomas inferior a uma vez por mês (5%).<sup>(13)</sup>

Faltar ao trabalho reduz a produtividade e, consequentemente, leva ao aumento dos custos indiretos da doença. Um estudo realizado na

**Tabela 4** – Episódios de asma que levaram à hospitalização ou ida ao pronto-socorro ou ao serviço de emergência devido à asma em 400 asmáticos, separados por faixas etárias, entrevistados em quatro cidades brasileiras.<sup>a</sup>

| Variáveis                                                   | Faixa etária, anos |            |           | p*    |
|-------------------------------------------------------------|--------------------|------------|-----------|-------|
|                                                             | 12-17              | 18-40      | ≥ 41      |       |
|                                                             | (n = 43)           | (n = 185)  | (n = 172) |       |
| Episódio de asma grave em que precisou ir ao hospital       | 28 (65,1)          | 115 (62,2) | 85 (49,4) | 0,071 |
| Episódio de asma grave em que precisou ser internado na UTI | 2 (4,7)            | 11 (5,9)   | 13 (7,6)  | 0,914 |
| Consulta de emergência ao consultório, hospital ou clínica  | 22 (51,2)          | 86 (46,5)  | 79 (45,9) | 0,824 |
| Ida ao PS ou hospitalizações                                | 13 (30,2)          | 56 (30,3)  | 40 (23,3) | 0,297 |
| Tipo de serviço médico mais utilizado                       |                    |            |           |       |
| Particular                                                  | 6 (14,0)           | 15 (8,1)   | 20 (11,6) | 0,197 |
| Convênio                                                    | 15 (34,8)          | 56 (30,3)  | 36 (20,9) |       |
| UBS                                                         | 11 (25,6)          | 77 (41,6)  | 83 (48,3) |       |
| Outros                                                      | 11 (25,6)          | 37 (20,0)  | 33 (19,2) |       |

PS: pronto-socorro; e UBS: unidade básica de saúde. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%). \*Teste de qui-quadrado.

**Tabela 5** – Questões relacionadas ao tratamento dos 400 pacientes asmáticos, separados por faixas etárias, entrevistados em quatro cidades brasileiras.<sup>a</sup>

| Variáveis                                                                          | Faixa etária, anos |           |           | p*    |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------|-----------|-------|
|                                                                                    | 12-17              | 18-40     | ≥ 41      |       |
|                                                                                    | (n = 43)           | (n = 185) | (n = 172) |       |
| Já ouviram falar de medidor de PFE                                                 | 22 (51,2)          | 64 (34,6) | 66 (38,4) | 0,334 |
| Possuem medidor de PFE                                                             | 4 (9,3)            | 4 (2,1)   | 8 (4,6)   | 0,248 |
| Possuem plano de ação por escrito para o tratamento da asma                        | 19 (44,2)          | 75 (40,5) | 74 (43,0) | 0,210 |
| Utilizaram medicamento para controle ou prevenção da asma nas últimas 4 semanas    | 12 (27,9)          | 42 (22,7) | 50 (29,1) | 0,496 |
| Pararam de tomar medicação para controle ou prevenção da asma nos últimos 12 meses | 21 (48,8)          | 70 (37,8) | 55 (31,9) | 0,008 |

<sup>a</sup>Valores expressos em n (%). \*Teste de qui-quadrado.

França e na Espanha, com o objetivo de descrever os custos em pacientes adultos com asma de acordo com seu nível de controle, constatou que pacientes com asma não controlada aumentam os custos relacionados à doença nos dois países.<sup>(8)</sup>

Como a asma é uma doença crônica, espera-se que os pacientes tenham aderência ao tratamento em longo prazo. A terapia medicamentosa é mais efetiva se os pacientes utilizarem corticosteroides regularmente, mas muitos pacientes recusam a realizar a terapia por muito tempo. Além disso, é importante a educação do paciente quanto ao uso de planos de ação, com o uso de um diário que retrate medidas frequentes do PFE. Isso ajuda a reduzir a morbidade e a mortalidade.<sup>(14-16)</sup>

Em nosso estudo, não houve diferenças entre os grupos em relação à utilização de medicação de controle ou prevenção da asma ( $p = 0,496$ ). Entretanto, foi constatado que 48,8% dos participantes com idade entre 12 e 17 anos pararam de tomar o medicamento para controle ou prevenção da asma nos últimos 12 meses ( $p = 0,008$ ). Em relação ao conhecimento sobre o medidor de PFE, não houve diferenças entre os três grupos: aproximadamente metade dos pacientes conhecia o equipamento, mas só menos de 5% o possuíam. Quanto ao plano de tratamento, é interessante ter constatado que 40% dos pacientes o receberam, apesar de que o ideal seria que todos o tivessem recebido. Em um estudo realizado na Índia com objetivo de

avaliar o automanejo no tratamento de pacientes asmáticos, identificou-se que nem todos os pacientes possuíam inaladores pressurizados em casa e que apenas 2% possuíam um medidor de PFE e um diário para o controle das medidas. Além disso, nenhum paciente possuía um plano de tratamento por escrito, prescrito pelo médico.<sup>(6)</sup>

Outro estudo realizado em Michigan, nos EUA, com o objetivo de verificar a aderência ao tratamento com corticoide inalatório em pacientes adultos asmáticos (idade entre 18 e 50 anos), verificou que a aderência era baixa nessa população com asma e que a baixa aderência estava relacionada a piores prognósticos.<sup>(17)</sup>

Sabe-se que a aderência ao corticoide inalatório é inadequada, mesmo em nível internacional.<sup>(18-20)</sup> Um estudo realizado em Belo Horizonte, com o objetivo de avaliar a associação da aderência à beclometasona e o grau de controle de asma em crianças com idade entre 3 e 12 anos, concluiu que a aderência ao tratamento é muito baixa, o que leva a uma situação preocupante.<sup>(21)</sup> Isso, mais uma vez, contradiz a nossa hipótese de que pacientes com idades entre 12 e 17 anos ainda seriam cuidados e supervisionados pelos seus pais e/ou cuidadores, e, portanto, deveriam ter um maior controle da doença.

Nosso estudo possui algumas limitações. Apesar de terem sido incluídas quatro importantes cidades brasileiras, é possível que elas não representem a população com asma no Brasil. No entanto, é muito difícil que estudos com esse tipo de delineamento possam cobrir toda a população do país. Além disso, os dados utilizados foram obtidos através de autorrelatos e, portanto, não foram retirados de prontuários médicos. Outra limitação é o fato de que os questionários dos participantes com idade entre 12 e 17 anos eram respondidos pelos seus pais, e isso pode ter trazido algum viés de informação.

Observamos que pacientes com idade entre 12 e 17 anos foram os que sofreram um maior impacto da asma. Baseado nisso, acreditamos que devam ser criadas orientações adequadas para o melhor entendimento desses pacientes sobre a sua doença e sobre a importância da aderência ao tratamento, com a finalidade de manter o controle da doença. Da mesma forma, é muito importante que sejam criados programas com os pais e/ou cuidadores a fim de orientar esses jovens quanto à necessidade do uso das suas medicações e, eventualmente, incluir assistência

psicológica, de modo que esses jovens possam ter uma maior aderência ao tratamento e obter melhor qualidade de vida.

Concluimos que os pacientes mais jovens, na faixa etária entre 12 e 17 anos, sofrem um maior impacto negativo da asma em comparação com asmáticos adultos; acreditamos que esse fato possa ser decorrente da menor aderência ao tratamento dos jovens. Isso demonstra que os pacientes mais jovens deveriam ter uma abordagem mais específica, de modo que pudessem ser estimulados a ter uma maior aderência ao tratamento. O impacto negativo sobre esses pacientes reflete-se na menor participação no esporte, na prática de esforços físicos, nas atividades sociais e diárias, assim como no absenteísmo à escola ou ao trabalho. Ademais, deve-se levar em consideração que o grupo mais jovem foi aquele com o maior contato com animais domésticos, o que pode ser uma das causas do menor controle.

## Referências

1. Chipps BE, Zeiger RS, Dorenbaum A, Borish L, Wenzel SE, Miller DP, et al. Assessment of asthma control and asthma exacerbations in the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) observational cohort. *Curr Respir Care Rep.* 2012;1(4):259-69. <http://dx.doi.org/10.1007/s13665-012-0025-x>
2. Stein RT. Pediatric asthma--the impact of hospital admissions. *J Bras Pneumol.* 2006;32(5):xxv-xxvi. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000500002>
3. Maia JG, Marcopito LF, Amaral AN, Tavares Bde F, Santos FA. Prevalence of asthma and asthma symptoms among 13 and 14-year-old schoolchildren, Brazil. *Rev Saude Publica.* 2004;38(2):292-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102004000200020>
4. Ministério da Saúde do Brasil. Departamento de Informática do SUS [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS [cited 2013 May 25]. Morbidade hospitalar do SUS – por local de internação – Brasil. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/miuf.def>
5. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma 2012. *J Bras Pneumol.* 2012;38(Suppl 1) S1-S46.
6. Kotwani A, Shendge S. Asthma self-management: a study in an emergency room of a chest hospital in Delhi, India. *South Med Rev.* 2012;5(2):20-5. PMID:23532570
7. Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: NHLBI/WHO [update Dec 2011; cited 2013 May 18].; 2011. Available from: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
8. Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med.* 2013;13:15. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-13-15>
9. Maspero JF, Jardim JR, Aranda A, Tassinari C P, Gonzalez-Diaz SN, Sansores RH, et al. Insights, attitudes, and

- perceptions about asthma and its treatment: findings from a multinational survey of patients from Latin America. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):19.
10. Gazzotti MR, Nascimento OA, Montealegre F, Fish J, Jardim JR. Level of asthma control and its impact on activities of daily living in asthma patients in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2013;39(5):532-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000500002>
  11. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, et al. Design and baseline characteristics of The epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(1):32-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61707-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61707-3)
  12. Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, Levy G, Chiarella P, Soriano JB, et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;17(3):191-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892005000300007>
  13. Meng YY, Babey SH, Hastert TA, Lombardi C, Brown ER. Uncontrolled asthma means missed work and school, emergency department visits for many Californians. *Policy Brief UCLA Cent Health Policy Res*. 2008;(PB2008-2):1-8.
  14. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltazan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000;343(5):332-6. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200008033430504>
  15. Horne R. Compliance, adherence and concordance: implication for asthma treatment. *Chest*. 2006;130(1 Suppl):65S-72S. [http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.1\\_suppl.65S](http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.1_suppl.65S)
  16. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson A, Abramson MJ, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD001117. PMID:12535399
  17. Williams LK, Pladevall M, Xi H, Peterson EL, Joseph C, Lafata JE et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1288-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.09.028>
  18. Bender B, Milgrom H, Rand C. Nonadherence in asthmatic patients: is there a solution to the problem? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;79(3): 177-85; quiz 185-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63001-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63001-3)
  19. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
  20. Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(6 Pt 1):1051-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(96\)80190-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(96)80190-4)
  21. Lasmar L, Camargos P, Champs NS, Fonseca MT, Fontes MJ, Ibiapina C, et al. Adherence rate to inhaled corticosteroids and their impact on asthma control. *Allergy*. 2009;64(5):784-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01877.x>

## ***Sobre os autores***

---

### ***Marcela Batan Alith***

Pesquisadora. Centro de Reabilitação Pulmonar, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; e Fisioterapeuta. Hospital Universitário, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

### ***Mariana Rodrigues Gazzotti***

Pesquisadora. Centro de Reabilitação Pulmonar, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; e Professora de Fisioterapia. Centro Universitário São Camilo, São Paulo (SP) Brasil.

### ***Federico Montealegre***

Ex-diretor Médico. Merck, Sharp & Dohme Corp., Carolina (PR) EUA; e Professor. Escola de Saúde Pública, Universidade de Puerto Rico, Reio Piedras (PR) EUA.

### ***James Fish***

*Global Scientific Affairs*. Merck, Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, (NJ) EUA.

### ***Oliver Augusto Nascimento***

Médico Assistente em Pneumologia. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

### ***José Roberto Jardim***

Professor Livre-Docente em Pneumologia. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

## Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lung cancer staging: early experience in Brazil<sup>\*,\*\*</sup>

Punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico no estadiamento do câncer de pulmão: experiência inicial no Brasil

Viviane Rossi Figueiredo, Paulo Francisco Guerreiro Cardoso, Márcia Jacomelli, Sérgio Eduardo Demarzo, Addy Lidvina Mejia Palomino, Ascédio José Rodrigues, Ricardo Mingarini Terra, Paulo Manoel Pego-Fernandes, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

### Abstract

**Objective:** Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) is a minimally invasive, safe and accurate method for collecting samples from mediastinal and hilar lymph nodes. This study focused on the initial results obtained with EBUS-TBNA for lung cancer and lymph node staging at three teaching hospitals in Brazil. **Methods:** This was a retrospective analysis of patients diagnosed with lung cancer and submitted to EBUS-TBNA for mediastinal lymph node staging. The EBUS-TBNA procedures, which involved the use of an EBUS scope, an ultrasound processor, and a compatible, disposable 22 G needle, were performed while the patients were under general anesthesia. **Results:** Between January of 2011 and January of 2014, 149 patients underwent EBUS-TBNA for lymph node staging. The mean age was  $66 \pm 12$  years, and 58% were male. A total of 407 lymph nodes were sampled by EBUS-TBNA. The most common types of lung neoplasm were adenocarcinoma (in 67%) and squamous cell carcinoma (in 24%). For lung cancer staging, EBUS-TBNA was found to have a sensitivity of 96%, a specificity of 100%, and a negative predictive value of 85%. **Conclusions:** We found EBUS-TBNA to be a safe and accurate method for lymph node staging in lung cancer patients.

**Keywords:** Lung neoplasms; Neoplasm staging; Bronchoscopy; Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration; Lymph nodes.

### Resumo

**Objetivo:** A *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico) é um método seguro e preciso para a coleta de amostras de linfonodos mediastinais e hilares. O presente estudo teve por objetivo avaliar os resultados iniciais com EBUS-TBNA para o estadiamento linfonodal de câncer de pulmão em 3 hospitais acadêmicos no Brasil. **Métodos:** Análise retrospectiva de pacientes com neoplasia de pulmão diagnosticada e submetidos a EBUS-TBNA para estadiamento linfonodal mediastinal. Todos os procedimentos foram realizados sob anestesia geral. Utilizou-se um ecobroncoscópio, uma processadora de ultrassom e agulhas 22 G descartáveis e compatíveis com o ecobroncoscópio. **Resultados:** Entre janeiro de 2011 e janeiro de 2014, 149 pacientes foram submetidos ao estadiamento linfonodal com EBUS-TBNA. A média de idade foi  $66 \pm 12$  anos, sendo 58% do sexo masculino. Um total de 407 linfonodos foram punccionados via EBUS-TBNA. Os tipos mais comuns de neoplasia brônquica foram adenocarcinoma (em 67%) e carcinoma escamoso (em 24%). Para o estadiamento da neoplasia, o EBUS-TBNA apresentou sensibilidade de 96%, especificidade de 100% e valor preditivo negativo de 85%. **Conclusões:** A EBUS-TBNA mostrou-se um método seguro e acurado no estadiamento linfonodal em pacientes com câncer de pulmão.

**Descritores:** Neoplasias Pulmonares; Estadiamento de neoplasias; Broncoscopia; Aspiração por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico; Linfonodos.

\*Study carried out at the Heart Institute of the University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, the São Paulo State Cancer Institute, and *Hospital Sírio-Libanês*, São Paulo, Brazil.

Correspondence to: Paulo Francisco Guerreiro Cardoso. Disciplina de Cirurgia Torácica, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, FMUSP, Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Bloco II, Andar Térreo (CAPI) Cerqueira César, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil. Tel. 55 11 3221-2232. E-mail: cardosop@gmail.com

Financial support: None.

Submitted: 7 November 2014. Accepted, after review: 17 December 2014.

\*\*A versão completa, em português, deste artigo está disponível em: [www.jornaldepneumologia.com.br](http://www.jornaldepneumologia.com.br)

## Introduction

Lung cancer is the leading cause of cancer death, having accounted for an estimated 160,000 deaths in the United States in 2012.<sup>(1)</sup> In Brazil, there are approximately 27,000 new cases of lung cancer every year.<sup>(2)</sup> The prognosis depends on early diagnosis, histology, and staging. The acquisition of CT scans and positron emission tomography/CT (PET/CT) scans represent important steps in the lung cancer staging process. Mediastinal lymph node sampling for cytology and histopathology is essential for accurate staging, because it provides the guidelines for treatment and can avoid unnecessary surgery. Samples for lymph node cytology and histopathology can be obtained endoscopically (by conventional or ultrasound-guided bronchoscopic needle aspiration biopsy) or surgically (by mediastinoscopy, mediastinotomy, mediastinal sampling, or mediastinal lymph node dissection).

Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA), a minimally invasive method, has been shown to be safe and accurate for collecting samples from mediastinal and hilar lymph nodes. In mediastinal lymph node staging for lung cancer, EBUS-TBNA has been shown to have an accuracy of 98%<sup>(3)</sup> and has proven to be superior to CT and PET/CT, even in the absence of mediastinal adenopathy (defined as a lymph node diameter  $\geq 10$  mm) on the CT scan. Because EBUS-TBNA is a nonsurgical procedure, it causes less discomfort to the patient and can be performed on an outpatient basis, resulting in treatment costs that are lower than those associated with mediastinoscopy.<sup>(4)</sup>

Prospective studies comparing EBUS-TBNA and mediastinoscopy have shown that, in the lymph node staging of non-small cell lung cancer, there is a high level of concordance between the two methods.<sup>(4,5)</sup> In addition, EBUS-TBNA has the ability to identify contralateral hilar lymph node metastases. This examination begins with the N3 lymph nodes, progressing towards the N2 and N1 lymph node stations. Sampling includes any lymph node station with nodes greater than 5 mm in diameter on their short axis.

Implementing EBUS-TBNA in Brazil has required planning; training of medical and nursing staff; changes to the physical structure of facilities, a new operational protocol; and a billing strategy suited to use of the procedure in Brazil.<sup>(6)</sup> This study focused on the results

obtained with EBUS-TBNA for lung cancer staging at three teaching hospitals in Brazil.

## Methods

This was a retrospective cross-sectional study that included patients  $\geq 18$  years of age diagnosed with lung cancer who underwent EBUS-TBNA for lymph node staging between January of 2011 and January of 2014. The study was approved by the Research Ethics Committee of the University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, in the city of São Paulo, Brazil (Protocol no. 435.645).

Every EBUS-TBNA procedure was performed by one of three experienced bronchoscopists, all of whom had been trained in standard and interventional bronchoscopy, with similar levels of training in EBUS-TBNA, each having performed the procedure in more than 50 cases. In all instances, endobronchial ultrasound scope was used (BF-UC180F; Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan). Ultrasound imaging was generated by one of two different ultrasound processors—EU-ME1 (Olympus Medical Systems); or Prosound  $\alpha 5$  (Aloka, Tokyo, Japan)—and we used a disposable 22 G needle compatible with the ultrasound scope—NA-201SX-4022 (Olympus Medical Systems); ECHO-HD-22-EBUS-O (Cook Medical, Winston-Salem, NC, USA); or GUS-45-18-022 (Medi-Globe, Achenmühle, Germany). The procedure was performed either in the operating room or in the endoscopy suite. In most of the procedures, a trained cytopathologist was present to analyze the lymph node cytological aspirates and determine whether the material collected was satisfactory for diagnosis. The lymph node map reported by Yasufuku et al.<sup>(7)</sup> was used in order to locate the lymph node stations in all procedures.

As a means of checking the airways for endoluminal lesions, the EBUS-TBNA was preceded by conventional bronchoscopy under local anesthesia (1% xylocaine instilled into the airway). If any such lesions were identified, biopsies were taken only at completion of the EBUS-TBNA staging. The EBUS-TBNA followed standardized steps, from the assessment of CT and PET/CT images to the procedure itself. Planning for the procedure included determining which lymph node stations would be sampled in a sequence of aspiration biopsies, performed initially at the lymph node station farthest from the tumor (N3 station), then moving on to the

lymph node stations closer to the tumor (N2 and N1).<sup>(8)</sup> The procedure was performed with the patient under general anesthesia, the airway being maintained with a laryngeal mask or endotracheal intubation. Prior to sampling, the mediastinal lymph node stations were mapped, measured, and photographed. The lymph node contents were aspirated in order to collect cell aspirates for cytology, and tissue samples for histology were also collected. The collected material was pushed out from the needle tract by the guidewire onto glass slides or into a container. A single drop of the material was placed on the glass slide and a uniform smear was then produced. The remaining material within the needle tract was flushed out into 10% formaldehyde solution for cell-block preparation. Solid samples were placed into a separate container with 10% formaldehyde solution for histopathology. In the pathology department, fragments and sediment were embedded in paraffin for histology and immunohistochemistry.

The data collected are presented as absolute numbers and percentages. Sensitivity, specificity and negative predictive value for the detection of lymph node metastasis were calculated as follows:

sensitivity =  $tp / (tp + fn)$

specificity =  $tn / (tn + fp)$

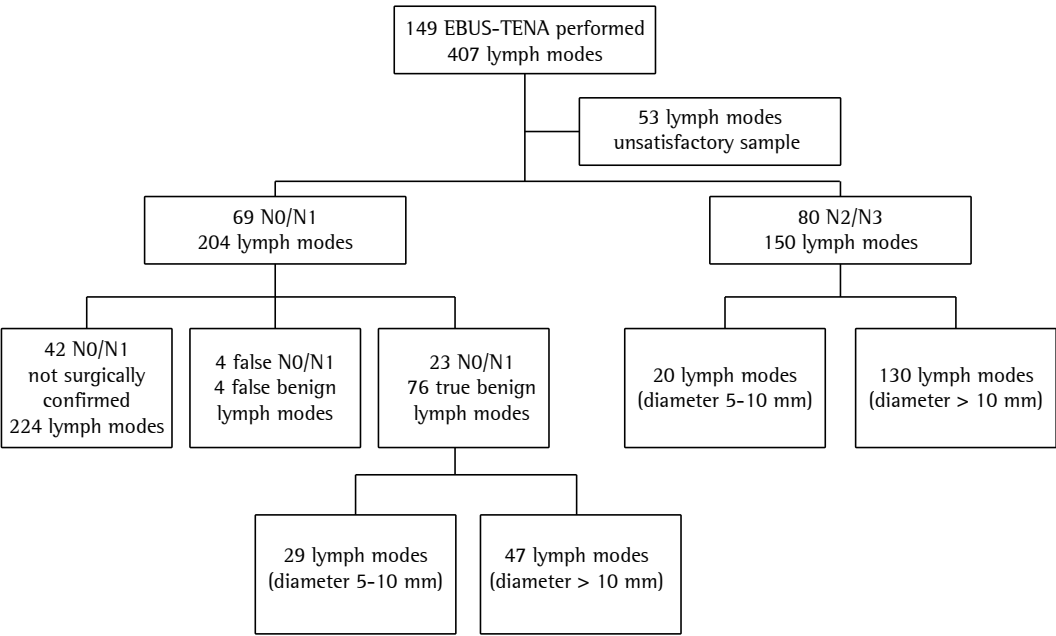
positive predictive value =  $tp / (tp + fp)$

negative predictive value =  $tn / (tn + fn)$

where *tp* is true positive; *tn* is true negative; *fp* is false positive; and *fn* is false negative. The size difference between malignant and benign lymph nodes was calculated using a z test. The level of significance was set at  $p < 0.05$ .

Results

One hundred and forty-nine patients diagnosed with lung cancer underwent EBUS-TBNA for lymph node staging. The mean age was  $66 \pm 12$  years, and 87 (58%) of the patients were male. Figure 1 summarizes patient enrollment and the results of the EBUS-TBNA. On the basis of the EBUS-TBNA findings, the cancer was staged as N0/N1 in 69 patients (46%) and as N2/N3 in 80 (54%). The histopathology and mediastinal lymph node staging by EBUS-TBNA are described in Table 1. The tumor histology showed that, in our sample, the most common type of neoplasia was adenocarcinoma, which was identified in 100 cases (67%), followed by squamous cell carcinoma, in 36 (24%), small cell carcinoma, in 7 (5%), carcinoid tumor, in 3 (2%), sarcoma, in 2 (1%) and mucoepidermoid carcinoma, in 1 (0.5%). The EBUS-TBNA identified lung cancer



**Figure 1** – Flow diagram of patient enrollment, lymph nodes sampled, and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) results.

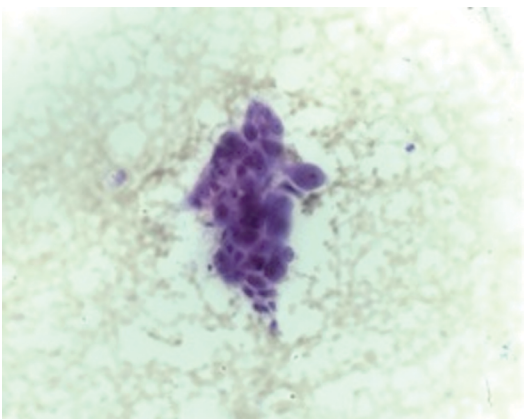
**Table 1** – Histopathology and mediastinal lymph node staging by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration.

| Histopathology           | Nº of patients (%) |         |         |         |
|--------------------------|--------------------|---------|---------|---------|
|                          | Total              | N0/N1   | N2      | N3      |
| Adenocarcinoma           | 100 (67)           | 46 (46) | 34 (34) | 20 (20) |
| Squamous cell carcinoma  | 36 (24)            | 17 (47) | 14 (39) | 5 (14)  |
| Small cell carcinoma     | 7 (5)              | 1 (14)  | 5 (72)  | 1 (14)  |
| Carcinoid tumor          | 3 (2)              | 2 (67)  | 0       | 1 (33)  |
| Sarcoma                  | 2 (1)              | 2 (100) | 0       | 0       |
| Mucoepidermoid carcinoma | 1 (0,7)            | 1 (100) | 0       | 0       |
| Total                    | 149 (100)          | 69 (46) | 53 (36) | 27 (18) |

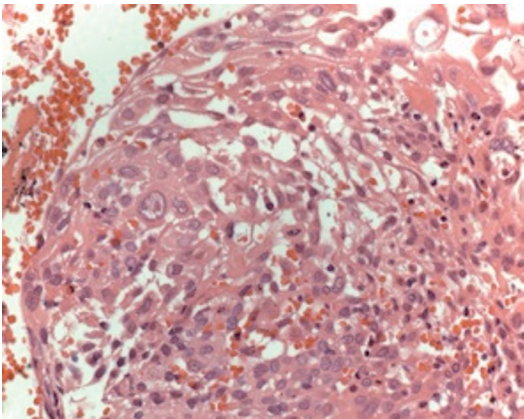
and N0/N1 lymph nodes in 69 patients, of whom 27 (39%) underwent surgical lymph node staging. There were 23 true-positive results and 4 false-negative results (3 adenocarcinomas and 1 carcinoid tumor). Of the remaining 42 patients (those in whom the staging was not confirmed by surgery), 32% were considered unfit for surgery, 17% had distant metastases, 4% had another primary tumor outside the lung, and 13% were lost to follow up. There was one procedure-related complication—endobronchial bleeding at the puncture site in a patient with small cell carcinoma—which was controlled endoscopically. There was no procedure-related mortality among the patients in our sample.

A total of 407 lymph nodes with a diameter ≥ 5 mm were assessed by EBUS-TBNA, with an average of 3.15 lymph nodes per patient. Fifty-three (13%) of the punctures were considered unsatisfactory for analysis by the pathologist. The lymph node stations sampled were 2R (0.8%); 2L (0.4%); 4R (23.5%); 4L (14.0%); 7 (30.8%); 10R (6.0%); 10L (4.6%); 11R (8.8%); 11L (10.4%); 12R (0.4%); and 12L (0.2%). Cytology and histology samples are depicted in Figures 2 and 3, respectively.

The final cytologic diagnosis and diameter of lymph nodes are described in Table 2. As far as lymph node size is concerned, the comparison between benign and malignant lymph nodes showed that those > 10 mm in diameter were more often malignant. Of the 407 lymph nodes biopsied, 76 (19%) were classified as benign on the basis of the surgical findings. Of those 76 lymph nodes, 47 (62%) had a diameter > 10 mm and 29 (38%) had a diameter of 5-10



**Figure 2** – Fine needle aspiration cytology of a lymph node with squamous carcinoma (thionin staining; magnification, x400). Courtesy of the Pathology Laboratory, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.



**Figure 3** – Cell block histopathology of a lymph node with squamous carcinoma (Hematoxylin-eosin staining; magnification, x400). Courtesy of the Pathology Laboratory, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

mm, reactive lymphadenitis being identified in 75 and one testing positive for tuberculosis. The finding of malignancy in lymph nodes that had been classified as unsuspicious by other imaging methods (PET/CT and CT scan) resulted in a change in the management strategy in 5 patients (corresponding to 33% of the patients in whom PET/CT and CT scans had raised no suspicion about the mediastinal lymph nodes in question). Lymph node diameters and final cytologic diagnoses are shown in Table 2. For the detection of lymph node metastasis in our sample, EBUS-TBNA had a sensitivity of 96% (103

**Table 2** – Final cytologic diagnosis in 407 lymph nodes.

| Final cytologic diagnosis                 | N° of lymph nodes (%) | Diameter |           |
|-------------------------------------------|-----------------------|----------|-----------|
|                                           |                       | n (%)    |           |
|                                           |                       | 5-10 mm  | > 10 mm   |
| Positive for malignant cells              | 150 (37)              | 20 (13)  | 130 (87)* |
| Benign <sup>a</sup>                       | 76 (19)               | 29 (38)  | 47 (62)*  |
| Negative for malignant cells <sup>b</sup> | 128 (31)              | 38 (30)  | 90 (70)   |
| False benign                              | 4 (1)                 | 1 (25)   | 3 (75)    |
| Unsatisfactory sample                     | 53 (13)               | 7 (13)   | 46 (87)   |
| Total                                     | 407                   | 91 (22)  | 316 (78)  |

\*significant difference ( $p < 0.001$ ; 95% CI: 0.137-0.363).

<sup>a</sup>Confirmed by surgery. <sup>b</sup>Not confirmed by surgery.

of 117), a specificity of 100%, and a negative predictive value of 85% (23 of 27).

**Discussion**

Preliminary results from the first three centers in Brazil at which it was implemented have demonstrated that the EBUS-TBNA procedure is a safe and accurate method for staging lung cancer. The preference for general anesthesia over conscious sedation is based on the comfort the former provides the patient as well as the EBUS-TBNA team. Performing the cytopathology in the room often adds time to the procedure in exchange for more accurate results. However, the routine use of general anesthesia increases costs and procedural time (in the operating room or endoscopy suite). As far as accuracy is concerned, one study comparing deep and conscious sedation for EBUS-TBNA cancer staging showed that more lymph nodes were sampled under deep sedation than under conscious sedation, the diagnostic yields being 80% and 66%, respectively.<sup>(9)</sup> Because the EBUS-TBNA procedure is not only technically demanding but also labor-intensive, we believe that either deep sedation or general anesthesia are necessary in order to perform the procedure easily and safely. In addition, instruction in EBUS-TBNA at teaching hospitals is facilitated if the procedure is performed under general anesthesia. At some facilities, EBUS-TBNA is performed with a rigid bronchoscope under general anesthesia.<sup>(10)</sup> At others, it is performed through an endotracheal tube under deep sedation or through a laryngeal mask under general anesthesia.<sup>(11,12)</sup> At our facility,

the preference is for performing the procedure through a laryngeal mask under general anesthesia.

Various strategies for approaching mediastinal and hilar lymph nodes have been proposed.<sup>(8)</sup> Lymph node puncture can be performed concurrently with the lymph node mapping, the lymph nodes with malignant characteristics, such as diameter > 10 mm, spherical shape, well-defined margins, necrosis, heterogeneity, and absence of hilum, being identified selectively.<sup>(13)</sup> In our study, we elected to do the ultrasound mapping of all accessible lymph nodes prior to the puncture of the lymph node stations. As recommended by other authors,<sup>(11,13)</sup> we sampled lymph nodes  $\geq 5$  mm in diameter, which would presumably have a greater impact on staging and management.

We found that, among the lung cancer patients evaluated in the present study, lymph nodes > 10 mm in diameter were more often malignant, as reported in the literature. However, Herth et al.<sup>(14)</sup> reported that, for the detection of metastatic lymph nodes of 5-10 mm in diameter, EBUS-TBNA has a sensitivity of 89% and a negative predictive value of 98.9%. In our study, 13% of the lymph nodes positive for malignancy were  $\leq 10$  mm in diameter. That finding resulted in a change in the management of the cancer in 5 patients (33% of the patients in whom mediastinal lymph nodes had been classified as unsuspicious on PET/CT and CT scans). In this context, EBUS-TBNA might play an important role in the approach to mediastinal and hilar lymph nodes initially considered metastatic or nonmetastatic solely on the basis of their diameter, as determined by other imaging methods. Our data show that 62% of the truly benign mediastinal lymph nodes were > 10 mm in diameter, whereas 13% of the true malignant mediastinal lymph nodes were smaller than 10 mm in diameter. Another study comparing CT, PET/CT, and EBUS-TBNA for the detection of lymph node metastasis in a sample of 102 patients with lung cancer showed that the accuracy of CT, PET/CT, and EBUS-TBNA was 60.8%, 72.5%, and 98%, respectively.<sup>(3)</sup>

In EBUS-TBNA samples, the lymph node morphology can also suggest malignancy. Certain characteristics, such as being round, having heterogeneous density, showing necrosis, and having well-defined margins can be suggestive of malignancy. Conversely, having a diameter < 10 mm, having an oval shape, having homogeneous

density, showing no necrosis, having ill-defined margins and the presence of a central hilar structure are suggestive of a benign lymph node.<sup>(13)</sup>

The present study has certain limitation. Because of the retrospective design and the small number of patients, we cannot draw any correlations between lymph node ultrasound patterns and the presence of metastasis. Nevertheless, given the high prevalence of infectious granulomatous diseases in our patient population, the recognition and differentiation of lymph node ultrasound patterns might become important for discerning between benign and malignant disease.

We consider the presence of a cytopathologist during the procedure essential to determining whether the material collected is satisfactory (in terms of volume and character) for diagnosis. A cytopathologist can also contribute to the screening and processing of samples for other procedures, such as histochemistry, immunohistochemistry, genetic mutation testing, and culture.<sup>(15)</sup>

It has been reported that the learning curve for EBUS-TBNA is “steep”, the performance of at least 50 procedures, under the supervision of an experienced bronchoscopist, being required in order to train a specialist.<sup>(7)</sup> In fact, in a preliminary study involving only 50 patients, we found that only 74% of the samples were considered satisfactory for cytology.<sup>(16)</sup> Since then, that proportion has increased considerably as we have gained expertise and started using on-site cytopathology during the EBUS-TBNA procedures. Other authors have questioned whether it is necessary to have a cytopathologist in the room in order to improve the diagnostic accuracy of EBUS-TBNA.<sup>(17)</sup> After our initial experience with EBUS-TBNA was reported, improvements were made in the technique, as well as in the collection, preparation, and processing of samples, and team experience was enhanced. Most importantly, the presence of a cytopathologist in the room has reduced the proportion of samples considered unsatisfactory for diagnosis from 26% in the first year of our experience to 13% at this writing.

There is considerable evidence that EBUS-TBNA is a safe procedure, the reported rate of complications—including minor complications such as bronchospasm and endobronchial bleeding, as well as more severe complications, such as pneumomediastinum and mediastinitis—ranging from 0.5% to 1.2%.<sup>(18)</sup> In the present study, we

observed only one procedure-related complication among the 149 patients evaluated, and there were no procedure-related deaths.

New methods aimed at improving EBUS-guided sample collection have been reported.<sup>(19)</sup> Such methods include the use of mini-forceps for the collection of lymph node fragments through small perforations on the bronchial wall.<sup>(19)</sup> In addition, analysis of the genetic profile of the tumors in the samples collected has recently been included in EBUS-TBNA protocols.<sup>(20,21)</sup> Within this context, changes in the procedure, as well as in the collection and analysis of the samples, are indicators of the ongoing technological development of EBUS-TBNA.

In conclusion, the early results obtained with EBUS-TBNA in Brazil indicate that it is a safe and accurate procedure for lung cancer staging. It is a minimally invasive procedure whose results can have a significant impact on the therapeutic strategy, the chance of a patient undergoing unnecessary surgery being higher when treatment decisions are based on radiological findings alone. The success of EBUS-TBNA depends on collaboration among the members of a multidisciplinary team composed of medical (bronchoscopist, cytopathologist and anesthesiologist) and paramedical staff.

## References

1. American Lung Association [homepage on the Internet]. Washington DC: The Association [cited 2014 Aug 30]. Lung Cancer Fact Sheet. Available from: <http://www.lung.org/lung-disease/lung-cancer/resources/facts-figures/lung-cancer-fact-sheet.html>
2. Instituto Nacional de Câncer. [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde do Brasil [cited 2014 Aug 30]. Incidência de Câncer no Brasil: estimativa 2014. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014>
3. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest*. 2006;130(3):710-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.3.710>
4. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(6):1393-400.e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.08.037>
5. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJ. Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol*. 2008;3(6):577-82. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181753b5e>

6. Figueiredo VR, Jacomelli M, Rodrigues AJ, Canzian M, Cardoso PF, Jatene FB. Current status and clinical applicability of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *J Bras Pneumol*. 2013;39(2):226-37. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000200015>
7. Endobronchial ultrasound: an atlas and practical guide. Ernst A, Herth FJ, editors. Dordrecht; New York: Springer; 2009. 169 p.
8. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(5):568-77. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a0d82e>
9. Yarmus LB, Akulian JA, Gilbert C, Mathai SC, Sathiyamoorthy S, Sahetya S, et al. Comparison of moderate versus deep sedation for endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(2):121-6. <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201209-074OC>
10. Nakajima T, Yasufuku K. The techniques of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Innovations (Phila)*. 2011;6(1):57-64. <http://dx.doi.org/10.1097/IMI.0b013e31820c91a7>
11. Endobronchial ultrasonography. Kurimoto N, Fielding D, Musani A, editors. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. 176 p. <http://dx.doi.org/10.1002/9781444314366>
12. Fujiwara T, Yasufuku K, Nakajima T, Chiyo M, Yoshida S, Suzuki M, et al. The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer: a standard endobronchial ultrasound image classification system. *Chest*. 2010;138(3):641-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-2006>
13. Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest*. 2008;133(4):887-91. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-2535>
14. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE. Comparing endobronchial ultrasound-guided fine needle aspiration specimens with and without rapid on-site evaluation. *Cytojournal*. 2012;9:2. <http://dx.doi.org/10.4103/1742-6413.92414>
15. Tedde ML, Figueiredo VR, Terra RM, Minamoto H, Jatene FB. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of mediastinal lymphadenopathy: initial experience in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):33-40. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000100006>
16. Griffin AC, Schwartz LE, Baloch ZW. Utility of on-site evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens. *Cytojournal*. 2011;8:20. <http://dx.doi.org/10.4103/1742-6413.90081>
17. Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, Okada Y, Sasada S, Sato S, et al. Complications associated with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a nationwide survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy. *Respiratory Res*. 2013;14:50. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-14-50>
18. Franke KJ, Bruckner C, Szyrach M, Ruhle KH, Nilius G, Theegarten D. The contribution of endobronchial ultrasound-guided forceps biopsy in the diagnostic workup of unexplained mediastinal and hilar lymphadenopathy. *Lung*. 2012;190(2):227-32. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-011-9341-0>
19. Bulman W, Saqi A, Powell CA. Acquisition and processing of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens in the era of targeted lung cancer chemotherapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(6):606-11. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201107-1199CI>
20. Santis G, Angell R, Nickless G, Quinn A, Herbert A, Cane P, et al. Screening for EGFR and KRAS mutations in endobronchial ultrasound derived transbronchial needle aspirates in non-small cell lung cancer using COLD-PCR. *PLoS One*. 2011;6(9):e25191. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0025191>

## About the authors

### **Viviane Rossi Figueiredo**

Medical Director of the Bronchoscopy Department. Heart Institute of the University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

### **Paulo Francisco Guerreiro Cardoso**

Attending Thoracic Surgeon. University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

### **Márcia Jacomelli**

Medical Supervisor of the Bronchoscopy Department. Heart Institute of the University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

### **Sérgio Eduardo Demarzo**

Attending Physician. Bronchoscopy Department. Heart Institute of the University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

### **Addy Lidvina Mejía Palomino**

Attending Physician. Bronchoscopy Department. Heart Institute of the University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

### **Ascédio José Rodrigues**

Attending Physician. Bronchoscopy Department. Heart Institute of the University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

***Ricardo Mingarini Terra***

Professor. Department of Cardiorespiratory Diseases, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

***Paulo Manoel Pego-Fernandes***

Full Professor. Thoracic Surgery Section, Department of Cardiorespiratory Diseases, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

***Carlos Roberto Ribeiro Carvalho***

Full Professor. Pulmonology Section, Department of Cardiorespiratory Diseases, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

## Fatores preditivos pré-operatórios de internação em unidade de terapia intensiva após ressecção pulmonar\*

Preoperative predictive factors for intensive care unit admission after pulmonary resection

Liana Pinheiro, Ilka Lopes Santoro, João Aléssio Juliano Perfeito, Meyer Izbicki, Roberta Pulcheri Ramos, Sonia Maria Faresin

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar se a utilização de um conjunto de variáveis pré-operatórias é capaz de antever a necessidade de internação em UTI no pós-operatório. **Métodos:** Estudo de coorte observacional prospectivo, com 120 pacientes submetidos à ressecção pulmonar eletiva entre julho de 2009 e abril de 2012. A previsão de indicação de internação em UTI foi baseada na presença de uma ou mais das seguintes condições pré-operatórias: previsão de pneumonectomia; DPOC grave/muito grave; doença restritiva grave; VEF<sub>1</sub> ou DLCO previstos para o pós-operatório < 40% do previsto; SpO<sub>2</sub> em repouso e ar ambiente < 90%; necessidade de monitorização cardíaca profilática; classificação da *American Society of Anesthesiologists* ≥ 3. O padrão ouro para internação justificada em UTI foi baseado na presença de uma ou mais das seguintes condições pós-operatórias: manutenção de ventilação mecânica ou reintubação; insuficiência respiratória aguda ou necessidade de ventilação não invasiva; instabilidade hemodinâmica ou choque; intercorrências intraoperatórias ou no pós-operatório imediato (cirúrgicas ou clínicas); indicação do anestesiológico ou cirurgião para a manutenção de tratamento na UTI. **Resultados:** Dos 120 pacientes avaliados, houve previsão de necessidade de internação em UTI em 24 (20,0%), sendo essa considerada justificada em 16 deles (66,6%) desses 24, ao passo que dos 96 pacientes sem previsão de necessidade de internação em UTI, essa foi necessária em 14 (14,5%). A utilização dos critérios preditivos para a internação em UTI mostrou boa acurácia (81,6%), sensibilidade de 53,3%, especificidade de 91%, valor preditivo positivo de 66,6% e valor preditivo negativo de 85,4%. **Conclusões:** A utilização de critérios pré-operatórios para a indicação de internação em UTI após ressecção pulmonar eletiva é factível e é capaz de reduzir o número de pacientes que aí permanecem apenas para vigilância.

**Descritores:** Cirurgia torácica; Fatores de risco; Unidades de terapia intensiva.

### Abstract

**Objective:** To determine whether the use of a set of preoperative variables can predict the need for postoperative ICU admission. **Methods:** This was a prospective observational cohort study of 120 patients undergoing elective pulmonary resection between July of 2009 and April of 2012. Prediction of ICU admission was based on the presence of one or more of the following preoperative characteristics: predicted pneumonectomy; severe/very severe COPD; severe restrictive lung disease; FEV<sub>1</sub> or DLCO predicted to be < 40% postoperatively; SpO<sub>2</sub> on room air at rest < 90%; need for cardiac monitoring as a precautionary measure; or American Society of Anesthesiologists physical status ≥ 3. The gold standard for mandatory admission to the ICU was based on the presence of one or more of the following postoperative characteristics: maintenance of mechanical ventilation or reintubation; acute respiratory failure or need for noninvasive ventilation; hemodynamic instability or shock; intraoperative or immediate postoperative complications (clinical or surgical); or a recommendation by the anesthesiologist or surgeon to continue treatment in the ICU. **Results:** Among the 120 patients evaluated, 24 (20.0%) were predicted to require ICU admission, and ICU admission was considered mandatory in 16 (66.6%) of those 24. In contrast, among the 96 patients for whom ICU admission was not predicted, it was required in 14 (14.5%). The use of the criteria for predicting ICU admission showed good accuracy (81.6%), sensitivity of 53.3%, specificity of 91%, positive predictive value of 66.6%, and negative predictive value of 85.4%. **Conclusions:** The use of preoperative criteria for predicting the need for ICU admission after elective pulmonary resection is feasible and can reduce the number of patients staying in the ICU only for monitoring.

**Keywords:** Thoracic surgery; Risk factors; Intensive care units.

\*Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP-EPM – São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Ilka Lopes Santoro. Rua Calixto da Mota, 106, apto. 33, Vila Mariana, CEP 04117-100, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 5549-1830. E-mail: ilka@pneumo.epm.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 27/8/2014. Aprovado, após revisão, em 22/11/2014.

## Introdução

Segundo a Diretriz da *American Thoracic Society*<sup>(1)</sup> de 1997 sobre alocação de doentes em UTI, o objetivo primário desta indicação é “preservar, proteger e manter doentes sob cuidados quando a vida está ameaçada por doença aguda e crítica ou como consequência de tratamento médico ou cirúrgico”. A atualização de 1999<sup>(2)</sup> complementa que a UTI serve para monitorar e cuidar de doentes com instabilidades fisiológicas potencialmente graves que necessitem de suporte técnico e/ou artificial de vida.

A *European Respiratory Society* e a *European Society of Thoracic Surgeons*<sup>(3)</sup> preconizam que as admissões em UTI após toracotomia não devem ser feitas de forma sistemática. Doentes com estimativa de baixo risco de complicações devem ser encaminhados à unidade dedicada à cirurgia torácica. Doentes que apresentem baixa reserva cardiopulmonar e que vão ser submetidos a ressecções complexas ou que apresentem risco estimado de moderado a alto para complicações devem ser encaminhados para uma unidade de alta dependência, se houver disponibilidade, e nas situações nas quais o doente necessita de suporte por falência de órgãos, este deve ser admitido em UTI.

Sabe-se que dos doentes admitidos na UTI, no pós-operatório, apenas a menor parte apresenta complicações agudas que requerem intervenções imediatas; a maioria é encaminhada para “monitoração” de uma possível deterioração do quadro clínico ou simplesmente para vigilância.<sup>(4-6)</sup> Cabe salientar que os doentes encaminhados para UTI apenas para vigilância poderiam ter desfechos desfavoráveis como maior estresse em decorrência do ambiente, da privação de sono e dos familiares. Além disso, ocorre aumento substancial dos custos hospitalares.<sup>(7)</sup>

Operação torácica evolui sempre com disfunção pulmonar, e dependendo do grau desse comprometimento, podem ocorrer dificuldade para desentubar o doente ao término do procedimento cirúrgico e necessidade de ventilação mecânica prolongada. Além disso, muitos candidatos a esses procedimentos apresentam comorbidades e/ou reserva cardiopulmonar comprometida, tornando-os mais suscetíveis a desenvolver complicações perioperatórias.<sup>(2,3)</sup> Porém qual a proporção desses doentes que se beneficiam do cenário de UTI no pós-operatório imediato também permanece sem resposta.

Poucos estudos se preocuparam em obter fatores prognósticos da necessidade de admissão em UTI,<sup>(8-11)</sup> e não há consenso na literatura sobre a indicação de UTI no pós-operatório de cirurgias de ressecção pulmonar. Assim, foi resolvido delinear um estudo para verificar se a utilização de um conjunto de variáveis estabelecidas no pré-operatório é capaz de antever a necessidade desse cenário no pós-operatório imediato.

## Métodos

Foi realizado um estudo de coorte observacional, prospectivo, no período de julho de 2009 a abril de 2012, incluindo doentes encaminhados para o ambulatório de avaliação pré-operatória da Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP, segundo parecer 410/09.

Foram incluídos no estudo doentes com idade acima de 18 anos, submetidos à ressecção pulmonar eletiva, com diagnóstico ou suspeita de doença benigna ou maligna. Constituíram critérios de exclusão: avaliação pré-operatória incompleta, realização de outro procedimento cirúrgico além da ressecção pulmonar, procedimento sem ressecção de parênquima e morte no pré- ou intraoperatório.

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, iniciava-se a avaliação pré-operatória que contou com avaliação clínica e exame físico, de acordo com ficha estruturada. A avaliação funcional pulmonar foi realizada de acordo com algoritmo modificado da diretriz do *American College of Chest Physicians* (ACCP),<sup>(12)</sup> com os seguintes exames: espirometria pré- e pós-broncodilatador, oximetria de pulso, medida da DLCO, medida de pH e gasometria arterial, teste de exercício cardiopulmonar e mapeamento pulmonar de perfusão. Ao final da avaliação os doentes foram categorizados em risco alto ou risco aceitável.

Todos os doentes foram operados pela mesma equipe de cirurgiões torácicos e encaminhados no pós-operatório imediato para a UTI da Pneumologia, sendo posteriormente transferidos para a enfermaria de cirurgia torácica. Analgesia epidural ou intravenosa foi prescrita pelo grupo de dor, e acompanhamento fisioterapêutico foi realizado até a alta hospitalar.

As variáveis coletadas no pré-operatório foram idade, sexo, diagnóstico da doença cirúrgica, cirurgia proposta, hábito tabagístico, presença de sintomas respiratórios, comorbidades, índice

de comorbidade de Charlson,<sup>(13)</sup> classificação de risco pela *American Society of Anesthesiologists* (ASA),<sup>(14)</sup> bem como CVF, VEF<sub>1</sub>, VEF<sub>1</sub>/CVF, DLCO e consumo de oxigênio máximo, basais e previstos para o pós-operatório (ppo).

As variáveis analisadas no intraoperatório foram tempo de anestesia, procedimento realizado, número de segmentos ressecados e complicações cirúrgicas e clínicas.

As variáveis analisadas no pós-operatório foram complicações pulmonares (ventilação mecânica prolongada, insuficiência respiratória aguda [IRA], infecção pulmonar, atelectasia, broncoespasmo, oxigenoterapia na alta), hemodinâmicas (choque, hipotensão, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, crise hipertensiva) e cirúrgicas (fistula brônquica, perda aérea por mais de sete dias, sangramento com necessidade de transfusão ou reoperação, pneumotórax, empiema; Quadro 1).<sup>(15-18)</sup>

A denominação UTI indicação foi utilizada quando se verificou, no período pré-operatório (ppo), a existência de uma ou mais das seguintes condições: previsão de pneumonectomia; DPOC grave ou muito grave (VEF<sub>1</sub>/CVF < 0,7 e VEF<sub>1</sub> < 50% do previsto); doença restritiva grave (CVF < 50% do previsto); VEF<sub>1</sub>ppo ou DLCOppo < 40% do previsto; SpO<sub>2</sub> em repouso e ar ambiente < 90%; necessidade de monitorização cardíaca profilática e ASA ≥ 3.

A denominação UTI justificada foi utilizada quando se verificou, no período pós-operatório, a existência de uma ou mais das seguintes condições: necessidade de manutenção de ventilação mecânica invasiva ao término da cirurgia ou reintubação; IRA ou necessidade de ventilação não invasiva com pressão positiva; hipotensão com instabilidade hemodinâmica ou associada a sinais de choque, que necessitou de transfusão sanguínea além de reposição volêmica; intercorrências intraoperatórias ou na recuperação pós-anestésica (cirúrgicas ou clínicas) não solucionadas; ou indicação do anesthesiologista ou cirurgião para manutenção de tratamento na UTI.

### Análise estatística

As variáveis categóricas foram resumidas em frequências absolutas e relativas (porcentagens). As informações referentes às variáveis numéricas foram expressas em média, desvio-padrão, mediana e intervalo interquartil. Foi realizado teste diagnóstico para UTI indicação pelo cálculo de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia, tendo como padrão ouro UTI justificada. Os dados foram tabulados no programa Microsoft® Excel 2007. Para a realização dos cálculos estatísticos, foi utilizado o programa *Statistical Package for the*

**Quadro 1** – Critérios para diagnóstico de complicações observadas no pós-operatório de ressecção pulmonar.<sup>(15-18)</sup>

| Complicações      | Critérios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VMP               | Necessidade de ventilação mecânica por mais de 48 horas após cirurgia para o tratamento de IRA. <sup>(15)</sup>                                                                                                                                                                                                                       |
| Infecção pulmonar | Doente recebendo antimicrobiano para suspeita de infecção pulmonar associado a ao menos um dos critérios: surgimento de secreção purulenta ou mudança no aspecto da mesma; radiograma de tórax com nova opacidade ou aumento de imagem pré-existente; febre; leucocitose > 12.000/mm <sup>3</sup> . <sup>(15,16)</sup>                |
| Atelectasia       | Imagem compatível no radiograma de tórax associada ao aparecimento ou piora dos sintomas respiratórios.                                                                                                                                                                                                                               |
| Broncoespasmo     | Sibilos à ausculta pulmonar associados a falta de ar e a necessidade de medicamentos desde que descartados ICE e TEP.                                                                                                                                                                                                                 |
| IRA               | Quadro clínico resultante de troca gasosa agudamente deficiente e necessidade de suporte ventilatório invasivo.                                                                                                                                                                                                                       |
| Choque            | Hipotensão absoluta (pressão sistólica menor que 90 mmHg) ou relativa (queda da pressão sistólica maior que 40 mmHg) associada a sinais de hipoperfusão, oligúria, palidez cutânea, pele fria, alteração do estado mental, acidose metabólica, com instabilidade hemodinâmica, ou com necessidade de droga vasoativa. <sup>(17)</sup> |
| Hipotensão        | Hipotensão com necessidade de reposição volêmica e transfusão sanguínea.                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Oxigenoterapia    | Necessidade de oxigenoterapia domiciliar após alta hospitalar. <sup>(18)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                        |

VMP: ventilação mecânica prolongada; ICE: insuficiência cardíaca esquerda, TEP: tromboembolismo pulmonar; e IRA: insuficiência respiratória aguda.

Social Sciences for Windows, versão 19.0 (IBM SPSS Statistics, IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

Resultados

A Figura 1 descreve o organograma de inclusão dos doentes avaliados. As características clínicas e funcionais dos 120 doentes incluídos encontram-se na Tabela 1.

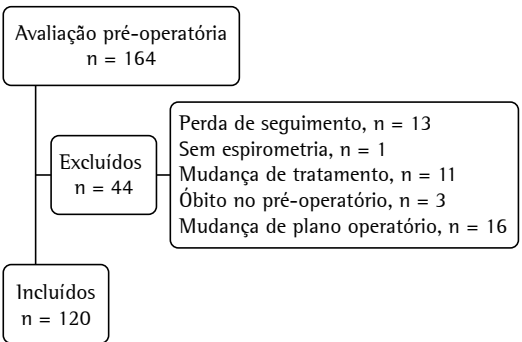


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos doentes avaliados.

Tabela 1 – Características clínicas, funcionais e anatomopatológicas de 120 doentes submetidos à ressecção pulmonar.<sup>a</sup>

| Características                           | Resultados  |
|-------------------------------------------|-------------|
| Sexo masculino                            | 65 (54,2)   |
| Idade (anos)                              | 56,2 ± 12,3 |
| Nº de sintomas respiratórios <sup>b</sup> | 2 (0-3)     |
| Nº de comorbidades <sup>b</sup>           | 2 (1-3)     |
| Índice de Charlson <sup>b</sup>           | 3 (2-4)     |
| Fumante                                   | 75 (62,5)   |
| Classificação ASA                         |             |
| 1                                         | 4 (3,3)     |
| 2                                         | 111 (92,5)  |
| 3                                         | 5 (4,2)     |
| Parâmetro funcional                       |             |
| CVF                                       | 88,4 ± 17,6 |
| VEF <sub>1</sub>                          | 82,3 ± 19,2 |
| VEF <sub>1</sub> /CVF                     | 0,75 ± 0,1  |
| VEF <sub>1</sub> ppo                      | 72,4 ± 19,3 |
| DLCO                                      | 64,4 ± 19,0 |
| DLCOppo                                   | 53,4 ± 15,2 |
| Diagnóstico anatomopatológico             |             |
| Doença benigna                            | 41 (34,2)   |
| Doença maligna                            | 79 (65,8)   |
| Neoplasia primária de pulmão              | 52 (43,3)   |
| Neoplasia metastática                     | 27 (22,5)   |

ASA: American Society of Anesthesiologists; e ppo: previsto(a) para o pós-operatório. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%) ou em média ± dp, exceto onde indicado. <sup>b</sup>Valores expressos em mediana (intervalo interquartilico).

Medida da DLCO foi realizada em 31 doentes (25,8%), sendo a média ± dp de 64,4 ± 19% do previsto. Consumo de oxigênio máximo foi obtido em 4 doentes que realizaram teste de exercício cardiopulmonar, e a média foi de 21 mL • kg<sup>-1</sup> • min<sup>-1</sup> ou 74,5% do previsto.

O tempo médio de anestesia foi de 6,1 ± 1,8 horas. Pneumonectomia foi realizada em 16 doentes (13,4%), lobectomia em 58 (48,3%), bilobectomia em 1 (0,8%), trisegmentectomia em 2 (1,6%), segmentectomia em 16 (13,4%) e outras cirurgias menores em 27 (22,5%).

Após análise anatomopatológica da peça cirúrgica, doenças benignas foram observadas em 41 doentes (34,1%), e doenças malignas, em 79 (65,9 %; Tabela 1).

Trinta e nove doentes (32,5%) apresentaram um total de 89 complicações. Destas, 64 clínicas (72%) e 25 cirúrgicas (28%). Hipotensão com necessidade de reposição volêmica e transfusão ou choque de várias etiologias foi a causa mais frequente das complicações clínicas (21; 23,7%), seguida por infecção pulmonar (15; 16,9%), IRA e/ou necessidade de ventilação mecânica ao término da operação (10; 11,2%), arritmia (7; 7,9%) e broncoespasmo (3; 3,4%). Ocorreram dois episódios (2,2%) de cada uma das seguintes complicações: atelectasia, edema agudo pulmonar, necessidade de oxigenoterapia na alta hospitalar e crise hipertensiva. Sangramento foi a mais frequente complicação cirúrgica (11; 12,3%), seguida por fistula brônquica (5; 5,6%), empiema (4; 4,5%), perda aérea prolongada (3; 3,4%) e pneumotórax (2; 2,2%).

A taxa de mortalidade em 30 dias foi de 2,5% (3/120), e os três óbitos ocorreram por choque séptico devido à infecção pulmonar, que, em 2 casos, foi precedida por fístulas brônquicas. Os 3 doentes em questão tinham diagnóstico de bronquiectasias com aspergiloma associado. Ocorreram mais 4 óbitos em mais de 30 dias, porém na mesma internação: 2 em operações por bronquiectasia e 2 em operações por câncer.

O grupo UTI indicação incluiu 24 doentes (24/120; 20%), e os critérios clínicos da inclusão nesse grupo foram apresentados na Tabela 2.

Na análise do grupo UTI indicação foram observados 16 casos verdadeiros positivos e 8 casos falsos positivos. Dos 8 doentes indicados incorretamente, o primeiro doente foi submetido ao tratamento cirúrgico de bronquiectasia sangrante, apresentava distúrbio restritivo e DLCOppo de

33%. No segundo doente a indicação de alocação na UTI foi por se tratar de DPOC grave, com VEF<sub>1</sub> pré-operatório de 45% do previsto e SpO<sub>2</sub> de 88%. Nos outros 6 doentes o procedimento operatório proposto era pneumonectomia. Todos tiveram alta da UTI na manhã seguinte ao procedimento (Tabela 3).

O grupo UTI não indicada incluiu 96 doentes, e foram observados 82 casos verdadeiros negativos e 14 casos falsos negativos. Estes 14 doentes falsos negativos eram ASA 2, tinham média de idade de 60 anos, média de VEF<sub>1</sub>ppo de 70% e o procedimento operatório proposto não era pneumonectomia (Tabela 3).

A acurácia do modelo UTI indicação foi de 81,6% (98/120), com sensibilidade de 53,3%, especificidade de 91%, valor preditivo positivo de 66,6% e valor preditivo negativo de 85,4%.

Na análise do subgrupo falso negativo observou-se que em 2 casos as operações se estenderam de lobectomia para pneumonectomia no intraoperatório; 2 doentes desenvolveram arritmia, corrigida prontamente, e 12 doentes apresentaram choque ou hipotensão com necessidade de transfusão, sendo que, em 10, o choque foi resultante de sangramento ocorrido no intra ou pós-operatório imediato (Tabela 4).

## Discussão

Estudos sobre critérios de indicação de UTI no pós-operatório de ressecção pulmonar são poucos na literatura e incluíram principalmente doentes portadores de câncer de pulmão.<sup>(7,10,11)</sup> Ao planejar este estudo resolvemos abranger, também, os doentes portadores de doenças benignas, pois em países em desenvolvimento ainda são muito frequentes procedimentos operatórios para tratamento de bronquiectasias e de outras sequelas pulmonares pós-infecciosas. Sabe-se que as doenças benignas são mais prevalentes em faixas etárias mais jovens que a dos portadores de câncer de pulmão, mas nem por isso as taxas de morbidade (18 a 46%) e de mortalidade pós-operatórias (zero a 26,3%) são menores.<sup>(19-21)</sup>

Em 2008, Brunelli et al.<sup>(10)</sup> elaboraram e validaram a primeira escala de risco para predição de necessidade de UTI no pós-operatório de ressecção pulmonar, principalmente para doentes portadores de neoplasia de pulmão. Dos 1.297 doentes incluídos, 82 (6,3%) necessitaram ser admitidos na UTI, e, pelo modelo de regressão logística, esses autores observaram que os

**Tabela 2** – Motivos de alocação no grupo UTI indicação dos 24 doentes submetidos à ressecção pulmonar.

| Motivos                                           | n (%)     |
|---------------------------------------------------|-----------|
| Pneumonectomia                                    | 13 (10,8) |
| ASA 3                                             | 5 (4,2)   |
| DPOC grave                                        | 3 (2,5)   |
| VEF <sub>1</sub> ppo ou DLCOppo < 40% do previsto | 3 (2,5)   |
| Condição cardiológica                             | 2 (1,7)   |
| SpO <sub>2</sub> < 90%                            | 2 (1,7)   |
| DVR grave                                         | 1 (0,8)   |

ASA: (classificação da) *American Society of Anesthesiologists*; ppo: pós-operatório; e DVR: distúrbio ventilatório restritivo.

**Tabela 3** – Distribuição dos 120 doentes submetidos à ressecção pulmonar segundo a alocação no grupo UTI indicação e UTI justificada

| UTI indicação, n (%) | UTI justificada, n (%) |         | Total |
|----------------------|------------------------|---------|-------|
|                      | Sim                    | Não     |       |
| Sim                  | 16 (67)                | 8 (33)  | 24    |
| Não                  | 14 (15)                | 82 (85) | 96    |
| Total                | 30                     | 90      | 120   |

preditores independentes de necessidade de UTI foram: idade acima de 65 anos, VEF<sub>1</sub>ppo < 65%, DLCOppo < 50%, comorbidades cardíacas e pneumonectomia.

Okiror et al.<sup>(11)</sup> realizaram a validação externa da escala obtida no estudo acima citado e concluíram que a escala de Brunelli et al. apresentou moderado poder discriminatório para predizer a necessidade de UTI. Entretanto, os critérios adotados no estudo de validação não foram os mesmos do estudo original (indicação em emergência vs. predominantemente eletiva), o que comprometeu o estudo de validação.

Por esse motivo, ao analisar estudos de modelos prognósticos de risco, deve-se observar a qual população ele se aplica e, em estudos de validação, se foram realizados em circunstâncias superponíveis às do estudo original. Entretanto, precisa-se lembrar de que a maioria dos serviços não apresenta condições tecnológicas para executar modelos mais sofisticados e tampouco utiliza protocolos rígidos de inclusão.

O que poderia, então, ser feito nessa eventualidade?

Pieretti et al.<sup>(9)</sup> utilizaram um conjunto de critérios preestabelecidos para indicação de alocação em UTI e obtiveram resultados satisfatórios. Por isso resolvemos avaliar em nosso serviço, um hospital universitário, se a utilização de um conjunto de variáveis clínicas preestabelecidas

**Tabela 4** – Características dos doentes nos quais a alocação em UTI não foi indicada, mas que tiveram a UTI justificada.

| Doente | Idade | ASA | Doença                     | Ressecção       | Motivo da UTI                |
|--------|-------|-----|----------------------------|-----------------|------------------------------|
| 1      | 66    | 2   | CEC; DPOC; arritmia; HAS   | Pulmão esquerdo | Arritmia                     |
| 2      | 63    | 2   | CEC                        | Pulmão esquerdo | Sangramento; CH; EAP; VM     |
| 3      | 58    | 2   | DM; HAS; cistoadenoma      | LSE             | Sangramento; CH; VM; FB      |
| 4      | 70    | 2   | Adenoca; AR; tumor vesical | LSD/seg. VI     | Sangramento; hipotensão      |
| 5      | 71    | 2   | CEC; neolaringe            | LSD             | IRA; VM; choque              |
| 6      | 72    | 2   | CEC                        | LIE/língua      | Sangramento; CH; VM          |
| 7      | 77    | 2   | Nódulo no LID              | Nodulectomia    | Crise hipertensiva; arritmia |
| 8      | 54    | 2   | Nódulo no LSD              | LSD             | Sangramento; hipotensão      |
| 9      | 63    | 2   | Metástase                  | Metastasectomia | Sangramento; CH; EAP         |
| 10     | 28    | 2   | BQT                        | LSD             | Sangramento; hipotensão      |
| 11     | 34    | 2   | BQT                        | LSD             | Sangramento; CH; VM          |
| 12     | 62    | 2   | BQT                        | LM/seg. VI      | Choque                       |
| 13     | 56    | 2   | BQT/aspergiloma            | LSD             | FB; VM; hemotórax; CH        |
| 14     | 63    | 2   | BQT/aspergiloma            | LSE             | Sangramento; CH              |

ASA: (classificação da) *American Society of Anesthesiologists*; CEC: carcinoma espinocelular; HAS: hipertensão arterial sistêmica; CH: choque hipovolêmico; EAP: edema agudo de pulmão; VM: ventilação mecânica; DM: diabetes mellitus; LSE: lobo superior esquerdo; FB: fistula brônquica; AR: artrite reumatoide; LSD: lobo superior direito; seg.: segmento; IRA: insuficiência respiratória aguda; LIE: lobo inferior esquerdo; LID: lobo inferior direito; BQT: bronquiectasia; e LM: lobo médio.

e utilizadas no período pré-operatório para alocar os doentes no grupo UTI indicação seria capaz de antever a real necessidade desse cenário.

A escolha dos critérios clínicos utilizados para UTI indicação foi baseada em dados de literatura e em nossa observação clínica diária. Pneumonectomia é responsável pelas maiores taxas de morbidade e mortalidade entre as diversas ressecções possíveis.<sup>(20-23)</sup> Classificação de ASA 3 significa que o doente é portador de doença sistêmica grave que resulta em limitação funcional para a sua vida diária.<sup>(14,24-26)</sup> Valores < 50% do previsto para VEF<sub>1</sub> e para CVF, mensurados por espirometria, estão relacionados com estádios de doença no mínimo grave. No cenário de doente com baixa reserva funcional, que será submetido à retirada de parênquima sem função, ao se utilizar os valores de VEF<sub>1pp</sub> ou DLCO<sub>pp</sub> para indicação de UTI no pós-operatório, de certa forma, se corrige essa distorção, e o limite de 40% foi estabelecido na diretriz do ACCP.<sup>(12)</sup> A SpO<sub>2</sub> em repouso e ar ambiente < 90% indica baixa reserva funcional e agravamento da troca gasosa na retirada de parênquima ainda funcionante.<sup>(28,29)</sup> A monitorização cardíaca profilática, em geral definida pelo cardiologista, está indicada em doentes com baixa reserva cardiovascular.<sup>(12)</sup>

A alocação no grupo UTI indicação se deu porque havia um grande fator de risco cirúrgico ou a condição clínica do doente estava comprometida quer seja por baixa reserva cardiopulmonar ou por comorbidades. Entretanto, a indicação foi incorreta em 8 doentes (falsos positivos), e os motivos dessa inclusão foram: DLCO<sub>pp</sub> < 40% do previsto, DPOC grave com SpO<sub>2</sub> em ar ambiente de 88%, previsão de pneumonectomia. Esse achado poderia sinalizar que, mesmo em operações de grande porte, se não houver nenhum outro fator de risco, o doente poderia ser alocado em uma unidade intermediária de cuidados e não necessariamente em UTI.

Dos 96 doentes do grupo UTI não indicada, esta alocação foi incorreta em 14 doentes (falsos negativos), situação mais preocupante que a indicação de UTI sem necessidade, se acaso a evolução pós-operatória dos mesmos ficasse comprometida com essa atitude. Todas as intercorrências que justificaram a permanência na UTI aconteceram durante o ato operatório ou logo após o mesmo, sendo elas choque e/ou hipotensão que necessitou de transfusão sanguínea além de reposição volêmica e doentes submetidos à pneumonectomia cujos procedimentos propostos eram lobectomias e a ampliação foi decidida no

tempo intraoperatório. E este cenário não poderia ter sido previsto no pré-operatório.

Essas intercorrências acabaram por diminuir a sensibilidade dos critérios utilizados, que ficou em 53,3%, mas o valor da especificidade e do valor preditivo negativo dos mesmos ainda foram animadores, 91% e 85,4%, respectivamente, além de se verificar uma acurácia de 81,7%.

Esses achados nos fazem pensar que a indicação de UTI no pós-operatório de ressecção pulmonar deva levar em consideração a possibilidade de grandes sangramentos e não apenas o porte da operação ou o estado clínico do doente. A maioria dos estudos que se preocuparam com a indicação de UTI para doentes candidatos a ressecção pulmonar focou principalmente em portadores de doenças malignas pulmonares,<sup>(7-11)</sup> e nosso estudo demonstrou que, em portadores de bronquiectasias, a proporção de sangramento intraoperatório foi mais que o dobro que em portadores de neoplasias pulmonares.

A principal limitação do nosso estudo refere-se ao tamanho da amostra que impossibilitou a validação interna do mesmo. A inclusão de doentes de um único serviço pode restringir o tamanho da amostra populacional, bem como dificultar a generalização dos resultados; porém, tem várias vantagens: é adequado à população que nos procura; os procedimentos operatórios são realizados pela mesma equipe cirúrgica; a avaliação clínica pré-operatória também é realizada pela mesma equipe e sempre da mesma forma, independentemente de se tratar de estudo clínico ou apenas de assistência; os cuidados na UTI e o acompanhamento por fisioterapeutas e pelo grupo de dor da instituição são condizentes com nossas peculiaridades e dificuldades. Outra mínima limitação é a sensibilidade de 53,3% do modelo, valor este que reduz a segurança em indicar UTI no pós-operatório de ressecção pulmonar; porém, esse modelo nos garante alta especificidade e valor preditivo negativo para identificar qual doente não tem indicação de internação em UTI.

Em conclusão, a utilização de medidas compostas para a indicação de alocação em UTI no pós-operatório de ressecção pulmonar é factível e acurada, e por utilizar variáveis clínicas que não requerem alta tecnologia (previsão de pneumonectomia; DPOC grave ou doença restritiva grave; VEF<sub>1</sub>ppo ou DLCOppo < 40% do previsto; SpO<sub>2</sub> em repouso e ar ambiente <

90%; necessidade de monitorização cardíaca profilática; ASA ≥ 3), esse modelo poderá ter grande aplicabilidade na clínica diária.

## Referências

1. American Thoracic Society. Fair allocation of intensive care unit resources. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(4 Pt 1):1282-301. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(2):671.
2. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 1999; 27(3):633-8. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199903000-00048>
3. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34(1):17-41. Erratum in: *Eur Respir J*. 2009;34(3):782. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00184308>
4. Thibault GE, Mulley AG, Barnett GO, Goldstein RL, Reder VA, Sherman EL, et al. Medical intensive care: indications, interventions, and outcomes. *N Engl J Med*. 1980;302(17):938-42. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198004243021703>
5. Rosenthal GE, Sirio CA, Shepardson LB, Harper DL, Rotondi AJ, Cooper GS. Use of intensive care units for patients with low severity of illness. *Arch Intern Med*. 1998;158(10):1144-51. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.158.10.1144>
6. Ron A, Aronne LJ, Kalb PE, Santini D, Charlson ME. The therapeutic efficacy of critical care units. Identifying subgroups of patients who benefit. *Arch Intern Med*. 1989;149(2):338-41. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1989.00390020064013>
7. Melley DD, Thomson EM, Page SP, Ladas G, Cordingley J, Evans TW. Incidence, duration and causes of intensive care unit admission following pulmonary resection for malignancy. *Intensive Care Med*. 2006;32(9):1419-22. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0269-4>
8. Jordan S, Evans TW. Predicting the need for intensive care following lung resection. *Thorac Surg Clin*. 2008;18(1):61-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thorsurg.2007.11.003>
9. Pieretti P, Alifano M, Roche N, Vincenzi M, Forti Parri SN, Zackova M, et al. Predictors of an appropriate admission to an ICU after a major pulmonary resection. *Respiration*. 2006;73(2):157-65.
10. Brunelli A, Ferguson MK, Rocco G, Pieretti P, Vigneswaran WT, Morgan-Hughes NJ, et al. A scoring system predicting the risk for intensive care unit admission for complications after major lung resection: a multicenter analysis. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(1):213-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.03.063>
11. Okiror L, Patel N, Kho P, Ladas G, Dusmet M, Jordan S, et al. Predicting risk of intensive care unit admission after resection for non-small cell lung cancer: a validation study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14(1):31-3. <http://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivr060>
12. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT; American College of Chest Physicians. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):161S-77S.

13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
14. Vacanti CJ, VanHouten RJ, Hill RC. A statistical analysis of the relationship of physical status to postoperative mortality in 68,388 cases. *Anesth Analg.* 1970;49(4):564-6. <http://dx.doi.org/10.1213/00000539-197007000-00010>
15. Pereira ED, Fernandes AL, da Silva Anção M, de Araújo Pereres C, Atallah AN, Faresin SM. Prospective assessment of the risk of postoperative pulmonary complications in patients submitted to upper abdominal surgery. *Sao Paulo Med J.* 1999;117(4):151-60. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31801999000400003>
16. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Vallès J, Castillo J, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology.* 2010;113(6):1338-50. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181fc6e0a>
17. Gaieski D, Parsons PE, Finlay G. Shock in adults: types, presentation, and diagnostic approach. UpToDate [serial on the Internet] 2014 Aug [cited 2014 Aug 27]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/shock-in-adults-types-presentation-and-diagnostic-approach>
18. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP). *J Pneumol.* 2000; 26(6):341-50. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862000000600011>
19. Hiramatsu M, Shiraishi Y, Nakajima Y, Miyaoka E, Katsuragi N, Kita H, et al. Risk factors that affect the surgical outcome in the management of focal bronchiectasis in a developed country. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(1):245-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.08.077>
20. Miller DL, Deschamps C, Jenkins GD, Bernard A, Allen MS, Pailorero PC. Completion pneumonectomy: factors affecting operative mortality and cardiopulmonary morbidity. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(3):876-83; discussion 883-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)03855-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(02)03855-9)
21. Sherwood JT, Mitchell JD, Pomerantz M. Completion pneumonectomy for chronic mycobacterial disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(6):1258-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.12.053>
22. Bernard A, Deschamps C, Allen MS, Miller DL, Trastek VF, Jenkins GD, et al. Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(6):1076-82. <http://dx.doi.org/10.1067/mtc.2001.114350>
23. Algar FJ, Alvarez A, Salvatierra A, Baamonde C, Aranda JL, López-Pujol FJ. Predicting pulmonary complications after pneumonectomy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23(2):201-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940\(02\)00719-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940(02)00719-4)
24. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology.* 1941;2:281-4. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-194105000-00004>
25. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology.* 1978;49(4):239-43. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-197810000-00003>
26. Aronson WL, McAuliffe MS, Miller K. Variability in the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification Scale. *AANA J.* 2003;71(4):265-74.
27. Brunelli A, Refai M, Xiumé F, Salati M, Marasco R, Sciarra V, et al. Oxygen desaturation during maximal stair-climbing test and postoperative complications after major lung resections. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33(1):77-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.09.028>
28. Markos J, Mullan BP, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovegrove FT, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139(4):902-10. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/139.4.902>
29. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e166S-90S. Erratum in: *Chest.* 2014;145(2):437.

## ***Sobre os autores***

### ***Liana Pinheiro***

Pós-Graduada. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP-EPM – São Paulo (SP) Brasil.

### ***Ilka Lopes Santoro***

Professora Afiliada. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP-EPM – São Paulo (SP) Brasil.

### ***João Aléssio Juliano Perfeito***

Pró-Reitor Adjunto da Graduação. Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

### ***Meyer Izbicki***

Coordenador do Laboratório de Função Pulmonar. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP-EPM – São Paulo (SP) Brasil.

### ***Roberta Pulcheri Ramos***

Professora Adjunta. Disciplina de Pneumologia. Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP-EPM – São Paulo (SP) Brasil.

### ***Sônia Maria Faresin***

Professora Afiliada. Disciplina de Pneumologia. Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP-EPM – São Paulo (SP) Brasil.

## Chronic intermittent hypoxia increases encoding pigment epithelium-derived factor gene expression, although not that of the protein itself, in the temporal cortex of rats<sup>\*,\*\*</sup>

Hipóxia intermitente crônica aumenta a expressão gênica, mas não proteica, de *pigment epithelium-derived factor*, no córtex temporal de ratos

Guilherme Silva Julian, Renato Watanabe de Oliveira, Vanessa Manchim Favaro, Maria Gabriela Menezes de Oliveira, Juliana Cini Perry, Sergio Tufik, Jair Ribeiro Chagas

### Abstract

**Objective:** Obstructive sleep apnea syndrome is mainly characterized by intermittent hypoxia (IH) during sleep, being associated with several complications. Exposure to IH is the most widely used animal model of sleep apnea, short-term IH exposure resulting in cognitive and neuronal impairment. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) is a hypoxia-sensitive factor acting as a neurotrophic, neuroprotective, and antiangiogenic agent. Our study analyzed performance on learning and cognitive tasks, as well as *PEDF* gene expression and PEDF protein expression in specific brain structures, in rats exposed to long-term IH. **Methods:** Male Wistar rats were exposed to IH (oxygen concentrations of 21-5%) for 6 weeks—the chronic IH (CIH) group—or normoxia for 6 weeks—the control group. After CIH exposure, a group of rats were allowed to recover under normoxic conditions for 2 weeks (the CIH+N group). All rats underwent the Morris water maze test for learning and memory, *PEDF* gene expression and PEDF protein expression in the hippocampus, frontal cortex, and temporal cortex being subsequently assessed. **Results:** The CIH and CIH+N groups showed increased *PEDF* gene expression in the temporal cortex, PEDF protein expression remaining unaltered. *PEDF* gene expression and PEDF protein expression remained unaltered in the frontal cortex and hippocampus. Long-term exposure to IH did not affect cognitive function. **Conclusions:** Long-term exposure to IH selectively increases *PEDF* gene expression at the transcriptional level, although only in the temporal cortex. This increase is probably a protective mechanism against IH-induced injury.

**Keywords:** Sleep apnea, central; Disease models, animal; Cognition; Sleep; Sleep apnea, obstructive.

### Resumo

**Objetivo:** A síndrome da apneia obstrutiva do sono caracteriza-se principalmente por episódios de hipóxia intermitente (HI) durante o sono e associa-se a diversas complicações. A exposição à HI é o mais usado modelo animal de apneia do sono, e protocolos de curta duração causam diversos prejuízos cognitivos e neuronais. *Pigment epithelium-derived factor* (PEDF, fator derivado do epitélio pigmentado) é um fator neurotrófico, neuroprotetor e antiangiogênico sensível à hipóxia celular. Nosso estudo analisou o desempenho em tarefas cognitivas e de aprendizagem, bem como a expressão do gene *PEDF* e da proteína PEDF em estruturas cerebrais específicas em ratos expostos a HI de longa duração. **Métodos:** Ratos Wistar foram expostos a HI (21-5% de oxigênio) durante 6 semanas — o grupo HI crônica (HIC) — ou a normóxia durante 6 semanas — o grupo controle. Após a exposição à HIC, um grupo de ratos foi exposto a normóxia durante 2 semanas (o grupo HIC+N). Todos os animais foram submetidos ao labirinto aquático de Morris para avaliação de memória e aprendizado; avaliou-se também a expressão do gene *PEDF* e da proteína PEDF no hipocampo e nos córtices frontal e temporal. **Resultados:** Os grupos HIC e HIC+N apresentaram um aumento de expressão do gene *PEDF* no córtex temporal, porém sem aumento dos níveis proteicos. A expressão do gene *PEDF* e da proteína PEDF manteve-se inalterada nas demais estruturas. A exposição de longa duração à HI não afetou a função cognitiva. **Conclusões:** A exposição de longa duração à HI aumenta seletivamente a expressão do gene *PEDF* ao nível transcricional, embora apenas no córtex temporal. Esse aumento é provavelmente um mecanismo de proteção contra a HI.

**Descritores:** Apneia do sono tipo central; Modelos animais de doenças; Sono; Cognição; Apneia do sono tipo obstrutiva.

\*Study carried out in the Department of Psychobiology, Federal University of São Paulo Paulista School of Medicine, São Paulo, and in the Department of Biosciences, Federal University of São Paulo, Baixada Santista Campus, Santos, Brazil.

Correspondence to: Jair Ribeiro Chagas. Rua Napoleão de Barros, 925, 3º andar, CEP 04024-002, São Paulo, SP, Brasil. Tel/Fax: 55 11 2149-0144. E-mail: jchagas1@gmail.com

Financial support: This study received financial support from the *Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa* (AFIP, Association for the Incentive Funding of Research), the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq, National Council for Scientific and Technological Development; Fellowship Grant nos. 558924/2008-5 to Juliana Cini Perry, 308652/2011-8 to Maria Gabriela Menezes de Oliveira, 301974/2011-0 to Sergio Tufik, and 310040/2011-6 to Jair Ribeiro Chagas), the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES, Office for the Advancement of Higher Education), and the *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo* (FAPESP, São Paulo Research Foundation; Grant nos. 2011/15060-4 to Guilherme Silva Julian, 2011/16011-6 to Renato Watanabe de Oliveira, and 2011/03791-3 to Vanessa Manchim Favaro).

Submitted: 8 August 2014. Accepted, after review: 11 November 2014.

\*\*A versão completa, em português, deste artigo está disponível em: [www.jornaldepneumologia.com.br](http://www.jornaldepneumologia.com.br)

## Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is the most common sleep-related breathing disorder and is a public health issue because of its high prevalence.<sup>(1,2)</sup> It is characterized by recurrent episodes of partial or complete upper airway obstruction, leading to sleep fragmentation, hypercapnia, and nocturnal intermittent hypoxia (IH). A number of animal models of OSA have been developed over the years,<sup>(3)</sup> most of which have focused on IH. The IH model produces several effects that are similar to those of OSA, including cognitive impairment, changes in sleep architecture, insulin resistance, and hypertension.<sup>(4-10)</sup> This suggests that IH plays an important role in OSA,<sup>(11)</sup> affecting even cognition.

Learning and cognition require a process known as synaptic plasticity, which is the ability of synapses to strengthen or weaken their connections.<sup>(12)</sup> Several factors control synaptic plasticity, including neurotransmitters and neurotrophic factors that play an essential role in the growth and survival of developing neurons. One such factor is pigment epithelium-derived factor (PEDF), which has antiangiogenic, neuroprotective, and neurotrophic activity.

As a neuroprotective agent, PEDF reduces glutamate-mediated excitotoxicity<sup>(13-15)</sup> and attenuates ischemic brain damage.<sup>(16)</sup> As a neurotrophic agent, PEDF induces the expression of other factors, such as brain-derived neurotrophic factor, glial cell line-derived neurotrophic factor, and nerve growth factor,<sup>(17)</sup> and increases the formation of dendritic spines.<sup>(18)</sup> The sensitivity of PEDF to hypoxic exposure has been shown to vary,<sup>(19,20)</sup> with divergent results regarding the relationship between PEDF and oxygen levels.

Although the effects of short-term IH on learning, cognition, memory, and neurotrophic factors are known,<sup>(21)</sup> the effects of long-term IH remain unclear. Therefore, in order to determine the relationships among PEDF, chronic intermittent hypoxia (CIH), and memory, as well as to improve the understanding of the role of PEDF in CIH, the present study examined spatial memory, *PEDF* gene expression, and PEDF protein expression in a rat model of CIH. Indeed, the effects of *in vivo* hypoxia models on PEDF messenger RNA (mRNA) and protein levels remain unknown.

## Methods

In the present study, we used 45 adult male Wistar Hannover rats provided by the Federal University of São Paulo *Centro de Desenvolvimento de Modelos Experimentais para Medicina e Biologia* (CEDEME, Center for the Development of Biological and Biomedical Models), located in the city of São Paulo, Brazil. The study was approved by the Animal Research Ethics Committee of the Federal University of São Paulo, located in the city of São Paulo, Brazil (Protocol nº 2025/11).

All animals were housed at 22°C on a 12/12-h light/dark cycle (lights on at 7:00 a.m. and off at 7:00 p.m.) and were given *ad libitum* access to food and water. The rats were randomly assigned to the control group ( $n = 15$ ); the CIH group ( $n = 15$ ), which comprised animals exposed to IH for 6 weeks<sup>(22)</sup>; or the CIH+N group, which comprised animals exposed to 6 weeks of IH followed by 2 weeks of recovery in normoxia.<sup>(22)</sup>

The Morris water maze (MWM) test was performed in a separate room in a black circular pool (of 200 cm in diameter by 40 cm in height) filled with water at approximately 23°C to a depth of 25 cm. For animal orientation, distinct visual cues were placed on each wall of the room. A black platform of 10 cm in diameter was placed 2 cm below the surface and fixed in the center of the target quadrant.

Two separate tests were performed. The first involved 8 control rats and the 15 rats in the CIH group, and the second involved 7 control rats and the 15 rats in the CIH+N group. Spatial learning sessions were conducted on five consecutive days, in the last week of exposure to CIH or CIH+N. During the test week, the rats in the CIH group were exposed to IH for 8 h/day. The spatial learning sessions consisted of four 1-min trials for each animal, with a 1-min interval between trials. Rats began the MWM from different quadrants in the pool at the start of each trial.

After the last training day, all rats underwent a 1-min trial of free swimming in the MWM without the platform. The ratio between the time spent in the target quadrant and the time spent in other quadrants was used in order to determine spatial memory. The tests were performed one day after the last CIH exposure for the CIH group and after the 2 weeks of normoxia for the CIH+N group. Each group had its own control group. All trials were analyzed by identifying contrast between

the (white) animal and the (black) tank, with the Noldus EthoVision XT video tracking software, version 7.0 (Noldus Information Technology Inc., Leesburg, VA, USA).

Immediately after the MWM test, all rats were euthanized by rapid decapitation. The brains were rapidly removed and dissected to remove the hippocampus, frontal cortex, and temporal cortex. All tissues were rapidly dissected on dry ice and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until RNA extraction. It has been reported that CIH affects spatial memory and learning,<sup>(6,9,23)</sup> which is why we studied PEDF expression in the hippocampus, frontal cortex, and temporal cortex (areas related to spatial and visual learning).

For all structures, total RNA extraction was performed with TRIzol® (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA), in accordance with the manufacturer instructions. After extraction, RNA was treated with DNase I (Thermo Fisher Scientific Inc.), its quality and integrity being evaluated by visualization of rRNA after agarose gel electrophoresis. Quantitation was performed by means of spectrophotometry at 260 nm (NanoDrop, Wilmington, DE, USA), and purity was estimated by a 260/280-nm ratio  $> 1.8$ . One  $\mu\text{g}$  of RNA from each dissected structure was reverse transcribed with the High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), in accordance with the manufacturer instructions.

Each cDNA was used as a template for real-time PCR amplification with fluorescent-labeled probes (TaqMan®; Applied Biosystems) and the 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems) for detection. The level of expression of the *PEDF* gene (Rn00709999\_m1) was determined by using *beta-actin* (Rn00667869\_m1) and *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase* (Rn01775763\_g1) as housekeeping genes.<sup>(22)</sup> Each reaction was performed in a final volume of 20  $\mu\text{L}$ , i.e., 1  $\mu\text{L}$  of cDNA diluted in water and 19  $\mu\text{L}$  of master mix (1  $\mu\text{L}$  of TaqMan® assay probe, 10  $\mu\text{L}$  of TaqMan® Universal PCR Master Mix, and 8  $\mu\text{L}$  of water), threshold cycle values being maintained between 15.0 and 33.0. All samples were run in triplicate, and average values were calculated.

For Western blotting analyses, all tissues were homogenized in lysis buffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.4; 100 mM NaCl; 0.1% Triton X-100 [The Dow Chemical Company, Midland, MI, USA]; 1 mM EDTA; and a protease inhibitor cocktail

[Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA]), 10  $\mu\text{L}$  of lysis buffer being used for each 1 mg of tissue. After homogenization, the lysate was cleared by centrifugation at 13,000 rpm for 10 min at  $4^{\circ}\text{C}$ , the supernatant was collected, and supernatant proteins were quantified by the Lowry method (Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, USA).

One hundred micrograms of protein extract from all brain structures were incubated at  $95^{\circ}\text{C}$  for 10 min with sample buffer, subjected to SDS-PAGE (10%), and transferred to a 0.2- $\mu\text{m}$  nitrocellulose membrane (Hybond ECL; GE Healthcare, Chalfont St Giles, UK). After protein transfer, the membrane was blocked in a solution of 5% skim milk in TBS with Tween 20 for 2 h at room temperature and incubated overnight at  $4^{\circ}\text{C}$  with PEDF primary antibody (BioProducts MD, LLC, Middletown, MD, USA) and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase primary antibody (Sigma-Aldrich) at 1:500 and 1:1,000,000 dilutions, respectively. The membrane was developed with goat anti-rabbit secondary antibody, labeled with Alexa Fluor® 680 fluorescent dye (Thermo Fisher Scientific Inc.), incubated for 1 h in blocking buffer at 1:10,000 dilution, washed with TBS with Tween 20, and scanned on an Odyssey Infrared Imaging System (LI-COR Biosciences, Lincoln, NE, USA). The images were analyzed with the Odyssey Application Software, version 1.2 (LI-COR Biosciences).

All data were initially analyzed for normality of distribution and homogeneity of variance with the Kolmogorov-Smirnov test and Levene's test, respectively. When data were not normally distributed or heterogeneity of variance was identified, a Z score correction was performed, and the groups were compared by one-way ANOVA followed by Dunnett's post hoc test, when necessary. With regard to the Western blotting results, the groups were compared by the Kruskal-Wallis test because of the small number of animals per group. With regard to the MWM test results, the groups were compared by repeated measures ANOVA, followed by Tukey's post hoc test. All data were expressed as mean  $\pm$  standard error of the mean. The level of significance was set at  $p \leq 0.05$ .

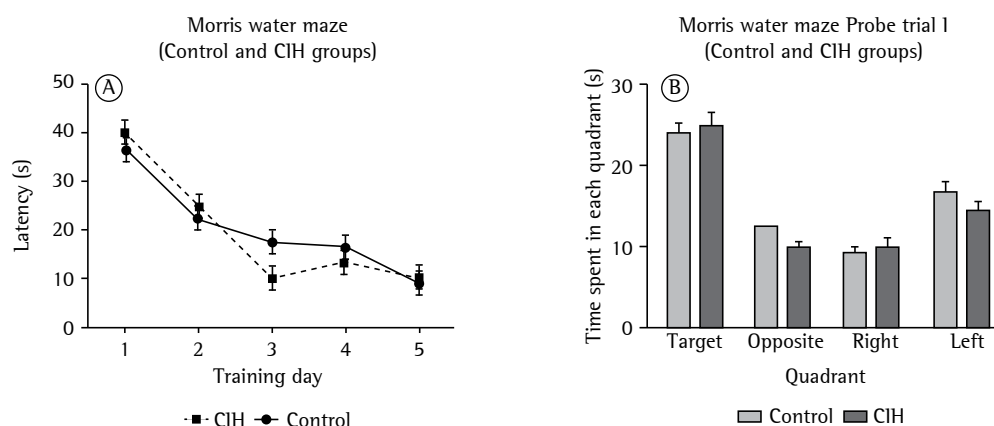
## Results

All rats learned the MWM, the difference between their performance during the training phase and their performance during the acquisition

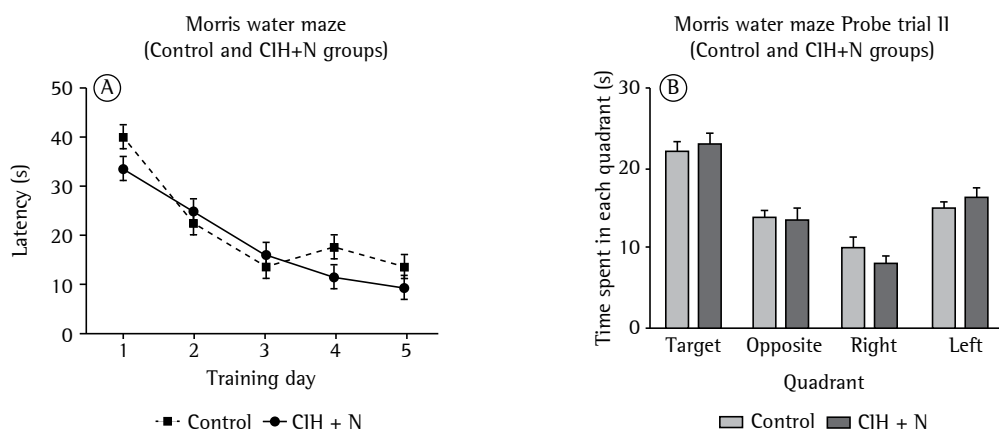
phase being significantly different. A continuous decrease in latency time shows the learning process ( $F_{1,17} = 32.561$ ,  $p < 0.001$  for the control group vs. the CIH group during the training phase;  $F_{1,23} = 38.916$ ,  $p < 0.001$  for the control group vs. the CIH+N group during the training phase). As can be seen in Figures 1 and 2, neither CIH nor CIH+N had any effect on the learning process ( $F_{1,17} = 1.393$ ,  $p = 0.246$  for the CIH group during

the acquisition phase vs. the CIH group during the training phase;  $F_{1,23} = 1.837$ ,  $p = 0.128$  for the CIH+N group during the acquisition phase vs. the CIH+N group during the training phase), with no evidence of learning impairment in either group when compared with the control group.

Memory retention can be evaluated by removing the platform (probe trials). A probe trial shows whether animals learned the task and whether



**Figure 1** – Effects of chronic intermittent hypoxia (CIH) on spatial learning and memory. In A, comparison between Wistar rats exposed to CIH (the CIH group) and control rats (the control group) in terms of their performance during Morris water maze (MWM) testing. For 5 consecutive days, rats underwent four 1-min trials, with a 1-min interval between trials. No statistically significant differences were observed. All data are presented as mean  $\pm$  SD. Two-way repeated measures ANOVA followed by Tukey's post hoc test. In B, comparison between the control and CIH groups in terms of the time spent in each MWM quadrant, in order to evaluate spatial memory on day 6. No statistically significant differences were observed. All data are expressed as mean  $\pm$  standard error of the mean.



**Figure 2** – Effects of exposure to chronic intermittent hypoxia (CIH) followed by 2 weeks of normoxia on spatial learning and memory. In A, comparison between Wistar rats exposed to CIH plus two weeks of normoxia (the CIH+N group) and control rats (the control group) in terms of their performance during Morris water maze (MWM) testing. For 5 consecutive days, rats underwent four 1-min trials, with a 1-min interval between trials. No statistically significant differences were observed. All data are presented as mean  $\pm$  SD. Two-way repeated measures ANOVA followed by Tukey's post hoc test. In B, comparison between the control and CIH+N groups in terms of the time spent in each MWM quadrant, in order to evaluate spatial memory on day 6. No statistically significant differences were observed. All data are expressed as mean  $\pm$  standard error of the mean.

**Table 1** – Comparison of different chronic intermittent hypoxia protocols in terms of cognitive effects, evaluation method, minimum oxygen concentration, cycle duration, and exposure duration.

| Author                         | Year of publication | Cognitive effects                                                   | Evaluation method                 | Minimum oxygen concentration | Cycle duration | Exposure duration                      |
|--------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----------------|----------------------------------------|
| Gozal et al. <sup>(9)</sup>    | 2001                | Impaired learning and spatial memory                                | MWM task                          | 10%                          | 1.5 min        | 14 days                                |
| Row et al. <sup>(25)</sup>     | 2002                | Impaired learning and spatial memory                                | MWM task                          | 10%                          | 1.5 min        | 14 days                                |
| Goldbart et al. <sup>(6)</sup> | 2003                | Impaired learning and spatial memory; impaired CREB phosphorylation | MWM task and CREB phosphorylation | 10%                          | 1.5 min        | 1-30 days                              |
| Row et al. <sup>(23)</sup>     | 2007                | Impaired working memory                                             | Modified MWM task                 | 10%                          | 1.5 min        | 1-14 days                              |
| Perry et al. <sup>(28)</sup>   | 2008                | Unaltered amygdala-dependent memory                                 | Inhibitory avoidance task         | 10%                          | 2 min          | 3-21 days                              |
| Wall et al. <sup>(26)</sup>    | 2013                | Reduced LTP                                                         | In vitro measurement of LTP       | 5%                           | 1.5 min        | 8 days                                 |
| Shiota et al. <sup>(27)</sup>  | 2013                | Unaltered learning and spatial-memory                               | MWM task                          | 5%                           | 10 min         | 8 weeks                                |
| Julian et al. <sup>(22)</sup>  | -                   | Unaltered learning and spatial memory                               | MWM task                          | 5%                           | 3 min          | 6 weeks and 6 weeks + 2 weeks recovery |

MWM: Morris water maze; LTP: long-term potentiation; and CREB: cAMP response element binding protein.

they were able to retain learned information. On probe trials I and II, no significant differences were observed between the CIH and control groups or between the CIH+N and control groups in terms of the time spent in the target quadrant ( $F_{1,20} = 0.122$ ;  $p = 0.731$  and  $F_{1,23} = 0.278$ ;  $p = 0.603$ , respectively; Figures 1 and 2), showing that neither CIH nor CIH+N affected learning and memory retention processes.

Exposure to CIH did not affect *PEDF* gene expression in the hippocampus and frontal cortex ( $F_{2,21} = 1.408$ ;  $p = 0.267$  and  $F_{2,21} = 2.689$ ;  $p = 0.091$ , respectively), mRNA levels having remained unaltered after 6 weeks of IH. In addition, *PEDF* gene expression remained unaltered after 6 weeks of IH followed by 2 weeks of recovery in normoxia, showing that although hypoxia induces angiogenesis, CIH and CIH+N did not affect the expression of *PEDF*, which is an important neurotrophic and antiangiogenic factor.

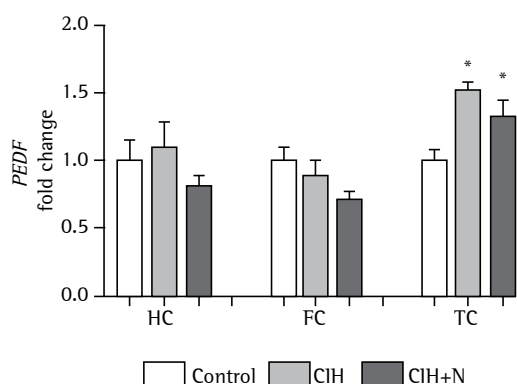
The relative mRNA expression of *PEDF* in the temporal cortex increased 1.5-fold after 6 weeks of exposure to IH ( $F_{2,20} = 6.583$ ;  $p = 0.006$ ; Dunnett's post hoc test:  $p = 0.004$ ). After 2 weeks of recovery in normoxia, *PEDF* mRNA did not return to normal, being 1.3-fold higher in the CIH+N group than in the control group (Dunnett's post hoc test;  $p = 0.029$ ; Figure 3). This suggests that it takes a long time for the

effects of CIH to subside, or even that they are irreversible.

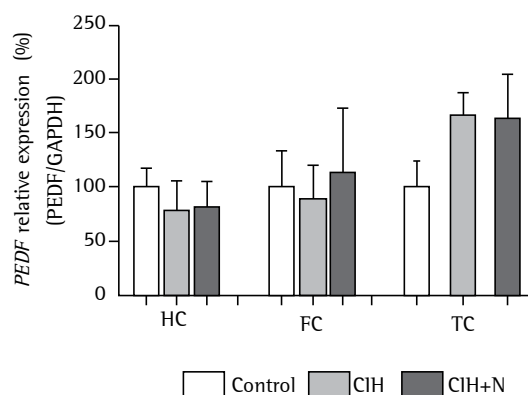
There were no significant changes in *PEDF* protein levels in the hippocampus ( $H(2) = 1.192$ ;  $p = 0.551$ ), frontal cortex ( $H(2) = 0.38$ ;  $p = 0.981$ ), or temporal cortex ( $H(2) = 2.577$ ;  $p = 0.276$ ) of animals exposed to CIH or CIH+N. Although *PEDF* gene expression in the temporal cortex increased 1.5-fold, the protein levels remained unaltered (Figure 4). This might be due to the fact that Western blotting is less sensitive than real-time PCR, which is a much more accurate method.

## Discussion

Short-term IH models have several neurological implications: increased hippocampal and cortical apoptosis<sup>(9)</sup>; inhibition of cAMP response element binding protein phosphorylation; and learning and memory impairment.<sup>(6)</sup> Our results show that exposure to CIH and CIH+N did not affect learning and retention in a spatial memory task, being inconsistent with those of studies involving short-term exposure to IH.<sup>(6,9,23-26)</sup> This might be due to differences in the hypoxia protocol (including differences in cycle and exposure duration) and in oxygen concentration. Studies involving short-term ( $\leq 30$ -day) exposure to IH



**Figure 3** – Relative pigment epithelium-derived factor (*PEDF*) gene expression in the central nervous system, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase and beta-actin being used as housekeeping genes. *PEDF* gene expression was found to be increased, although only in the temporal cortex, in the chronic intermittent hypoxia (CIH) and CIH plus 2 weeks of normoxia (CIH+N) groups when compared with the control group. \* $p < 0.05$  in comparison with the control group; one-way ANOVA followed by Dunnett's post hoc test. All data are expressed as mean  $\pm$  standard error of the mean. HC: hippocampus; FC: frontal cortex; and TC: temporal cortex.



**Figure 4** – Relative pigment epithelium-derived factor (*PEDF*) protein expression in the central nervous system, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) being used as loading control. There were no significant differences in *PEDF* levels among the brain structures studied ( $p < 0.05$ ). There were no significant differences in *PEDF* levels among the control, chronic intermittent hypoxia (CIH), and CIH plus 2 weeks of normoxia (CIH+N) groups ( $p < 0.05$ ). One-way ANOVA. All data are expressed as mean  $\pm$  standard error of the mean. HC: hippocampus; FC: frontal cortex; and TC: temporal cortex.

and oxygen concentrations ranging from 21% to 10% have shown evidence of memory impairment (Table 1). A comparison of the findings of the

studies described in Table 1 shows that cognitive response varies according to the IH protocol.

Studies have shown that memory retention processes are not affected by CIH. Shiota et al.<sup>(27)</sup> demonstrated that exposure to IH for 8 weeks with varying oxygen concentrations (ranging from 21% to 5%) did not affect learning and retention in the MWM task. Golbart et al.<sup>(6)</sup> evaluated spatial reference memory in rats and demonstrated that short-term exposure to IH selectively affects memory and cAMP response element binding protein phosphorylation, whereas long-term IH exposure does not. Perry et al.<sup>(28)</sup> reported that rats exposed to IH for 3 weeks did not show impaired acquisition/retention in an inhibitory avoidance task, an amygdala-dependent memory task, or an activity chamber.

The fact that long-term exposure to IH does not result in memory impairment might be due to neural adaptation after short-term exposure to IH; although short-term exposure to IH affects learning and memory, long-term exposure does not. Therefore, IH models might not be the best animal models to study the cognitive effects of OSA, because of a possible adaptation response in animals.<sup>(29)</sup>

Our study showed that neither CIH nor CIH+N affected *PEDF* gene expression or *PEDF* protein expression in the hippocampus. These results corroborate our behavioral results, which suggest that the hippocampus was able to exert its spatial learning function normally. Because *PEDF* has important neurotrophic and neuroprotective functions, *PEDF* levels are expected to remain unaltered in cases of unaltered learning and memory.

Our study showed that *PEDF* gene expression in the temporal cortex increased 1.5-fold in the CIH group and 1.3-fold in the CIH+N group. This increase in *PEDF* gene expression is similar to that observed in exposure to severe sustained hypoxia (an oxygen concentration of 0.2%) in vitro; increased *PEDF* gene expression can be a cellular defense mechanism to ensure cell survival under severe hypoxic conditions.<sup>(30)</sup> In addition, a period of 2 weeks of recovery in normoxia after exposure to CIH is not enough to normalize *PEDF* gene expression, showing that CIH-induced changes can be long-lasting.<sup>(31)</sup> Although *PEDF* gene expression increased in the CIH and CIH+N groups, *PEDF* protein levels did not change. Divergent gene and protein

expression profiles following severe sustained hypoxia have been reported, protein levels having remained unaltered and genetic expression having increased 2.0-fold.<sup>(30)</sup>

The effects of CIH on *PEDF* gene expression were not reversed after 2 weeks of recovery in normoxia in the CIH+N group. This underscores the fact that CIH has persistent effects on biochemical and oxidative parameters in the brainstem and forebrain, which are related to hypersomnolence.<sup>(31)</sup>

The unaltered protein levels in the present study might also be due to increased PEDF catabolism, given that matrix metalloproteinases 2 and 9 show increased activity in hypoxic conditions and are involved in PEDF degradation. Therefore, increased PEDF levels followed by increased activity of matrix metalloproteinases 2 and 9 might result in unaltered PEDF protein levels.<sup>(32)</sup> Conversely, VEGF, which is a potent angiogenic factor, is expressed differently among brain regions, VEGF levels remaining unaltered in the temporal cortex and being increased in the frontal cortex after exposure to IH. In addition, VEGF regulates PEDF expression, supporting the idea of a negative feedback loop in the protein.<sup>(33)</sup>

The present study has some limitations. One is that CIH models simulate only one of the four major characteristics of OSA. Another limitation is that our CIH protocol included a low number of IH events per hour (simulating mild OSA). In summary, long-term exposure to IH selectively increased *PEDF* gene expression at the transcriptional level, although only in the temporal cortex. In the hippocampus and frontal cortex, *PEDF* gene expression remained unaltered. Protein expression remained unaltered in all structures. Exposure to CIH did not affect learning and memory on the MWM task. This selective increase in gene expression in the temporal cortex might be a protective mechanism against the neuronal injury caused by CIH. The results of the present study suggest that the effects that long-term exposure to IH has on memory are reversible.

## References

1. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>
2. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing

in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-14. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kws342>

3. Dematteis M, Godin-Ribuot D, Arnaud C, Ribaut C, Stanke-Labesque F, Pépin JL, et al. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: contribution of animal models to understanding the human disease. *ILAR J.* 2009;50(3):262-81. <http://dx.doi.org/10.1093/ilar.50.3.262>
4. Dumitrascu R, Heitmann J, Seeger W, Weissmann N, Schulz R. Obstructive sleep apnea, oxidative stress and cardiovascular disease: lessons from animal studies. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:234631. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/234631>
5. Iyer SR. Sleep and type 2 diabetes mellitus- clinical implications. *J Assoc Physicians India.* 2012;60:42-7.
6. Goldbart A, Row B, Kheirandish L, Schurr A, Gozal E, Guo S., et al. Intermittent hypoxic exposure during light phase induces changes in cAMP response element binding protein activity in the rat CA1 hippocampal region: water maze performance correlates. *Neuroscience.* 2003;122(3):585-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.08.054>
7. Carreras A, Kayali F, Zhang J, Hirotsu C, Wang Y, Gozal D. Metabolic effects of intermittent hypoxia in mice: steady versus high-frequency applied hypoxia daily during the rest period. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;303(7):R700-9.
8. Perry JC, Bergamaschi CT, Campos RR, Andersen ML, Casarini DE, Tufik S. Differential sympathetic activation induced by intermittent hypoxia and sleep loss in rats: Action of angiotensin (1-7). *Auton Neurosci.* 2011;160(1-2):32-6 <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2010.11.006>
9. Gozal D, Daniel JM, Dohanich GP. Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat. *J Neurosci.* 2001;21(7):2442-50.
10. Polotsky VY, Rubin AE, Balbir A, Dean T, Smith PL, Schwartz AR, et al. Intermittent hypoxia causes REM sleep deficits and decreases EEG delta power in NREM sleep in the C57BL/6J mouse. *Sleep Med.* 2006;7(1):7-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2005.06.006>
11. Sunderram J, Androulakis IP. Molecular mechanisms of chronic intermittent hypoxia and hypertension. *Crit Rev Biomed Eng.* 2012;40(4):265-78. <http://dx.doi.org/10.1615/CritRevBiomedEng.v40.i4.30>
12. Poon VY, Choi S, Park M. Growth factors in synaptic function. *Front Synaptic Neurosci.* 2013;5:6. <http://dx.doi.org/10.3389/fnsyn.2013.00006>
13. Sanagi T, Yabe T, Yamada H. Adenoviral gene delivery of pigment epithelium-derived factor protects striatal neurons from quinolinic acid-induced excitotoxicity. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010;69(3):224-33. <http://dx.doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181cfc46f>
14. Taniwaki T, Hirashima N, Becerra SP, Chader GJ, Etcheberrigaray R, Schwartz JP. Pigment epithelium-derived factor protects cultured cerebellar granule cells against glutamate-induced neurotoxicity. *J Neurochem.* 1997;68(1):26-32. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.1997.68010026.x>
15. Yabe T, Sanagi T, Yamada H. The neuroprotective role of PEDF: implication for the therapy of neurological disorders. *Curr Mol Med.* 2010;10(3):259-66. <http://dx.doi.org/10.2174/156652410791065354>
16. Sanagi T, Yabe T, Yamada H. Gene transfer of PEDF attenuates ischemic brain damage in the rat middle cerebral

- artery occlusion model. *J Neurochem*. 2008;106(4):1841-54. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05529.x>
17. Yabe T, Wilson D, Schwartz JP. NFkappaB activation is required for the neuroprotective effects of pigment epithelium-derived factor (PEDF) on cerebellar granule neurons. *J Biol Chem*. 2001;276(46):43313-9. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M107831200>
  18. Smith ND, Schulze-Hoepfner FT, Veliceasa D, Filleur S, Shareef S, Huang L, et al. Pigment epithelium-derived factor and interleukin-6 control prostate neuroendocrine differentiation via feed-forward mechanism. *J Urol*. 2008;179(6):2427-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2008.01.081>
  19. Yang XM, Yafai Y, Wiedemann P, Kuhrt H, Wang Y-S, Reichenbach A, et al. Hypoxia-induced upregulation of pigment epithelium-derived factor by retinal glial (Müller) cells. *J Neurosci Res*. 2012;90(1):257-66. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.22732>
  20. Fernández-Barral A, Orgaz JL, Gomez V, del Peso L, Calzada MJ, Jiménez B. Hypoxia negatively regulates antimetastatic PEDF in melanoma cells by a hypoxia inducible factor-independent, autophagy dependent mechanism. *PLoS One*. 2012;7(3):e32989. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0032989>
  21. Xie H, Yung W. Chronic intermittent hypoxia-induced deficits in synaptic plasticity and neurocognitive functions: a role for brain-derived neurotrophic factor. *Acta Pharmacol Sin*. 2012;33(1):5-10. <http://dx.doi.org/10.1038/aps.2011.184>
  22. Julian GS, de Oliveira RW, Perry JC, Tufik S, Chagas JR. Validation of housekeeping genes in the brains of rats submitted to chronic intermittent hypoxia, a sleep apnea model. *PLoS One*. 2014;9(10):e109902. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0109902>
  23. Row BW, Kheirandish L, Cheng Y, Rowell PP, Gozal D. Impaired spatial working memory and altered choline acetyltransferase (CHAT) immunoreactivity and nicotinic receptor binding in rats exposed to intermittent hypoxia during sleep. *Behav Brain Res*. 2007;177(2):308-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2006.11.028>
  24. Shan X, Chi L, Ke Y, Luo C, Qian S, Gozal D, et al. Manganese superoxide dismutase protects mouse cortical neurons from chronic intermittent hypoxia-mediated oxidative damage. *Neurobiol Dis*. 2007;28(2):206-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2007.07.013>
  25. Row BW, Kheirandish L, Neville JJ, Gozal D. Impaired spatial learning and hyperactivity in developing rats exposed to intermittent hypoxia. *Pediatr Res*. 2002;52(3):449-53. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-200209000-00024>
  26. Wall AM, Corcoran AE, O'Halloran KD, O'Connor JJ. Effects of prolyl-hydroxylase inhibition and chronic intermittent hypoxia on synaptic transmission and plasticity in the rat CA1 and dentate gyrus. *Neurobiol Dis*. 2014;62:8-17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2013.08.016>
  27. Shiota S, Takekawa H, Matsumoto SE, Takeda K, Nurwidya F, Yoshioka Y, et al. Chronic intermittent hypoxia/reoxygenation facilitate amyloid- $\beta$  generation in mice. *J Alzheimers Dis*. 2013;37(2):325-33.
  28. Perry JC, D'Almeida V, Lima MM, Godoi FR, Vital MA, Oliveira MG, et al. Intermittent hypoxia and sleep restriction: motor, cognitive and neurochemical alterations in rats. *Behav Brain Res*. 2008;189(2):373-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2008.01.014>
  29. Lavie L, Lavie P. Ischemic preconditioning as a possible explanation for the age decline relative mortality in sleep apnea. *Med Hypotheses*. 2006;66(6):1069-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2005.10.033>
  30. Lange J, Yafai Y, Reichenbach A, Wiedemann P, Eichler W. Regulation of pigment epithelium-derived factor production and release by retinal glial (Müller) cells under hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(11):5161-7. <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.08-2201>
  31. Veasey SC, Davis CW, Fenik P, Zhan G, Hsu YJ, Pratico D, et al. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. *Sleep*. 2004;27(2):194-201.
  32. Notari L, Miller A, Martinez A, Amaral J, Ju M, Robinson G, et al. Pigment epithelium-derived factor is a substrate for matrix metalloproteinase type 2 and type 9: implications for downregulation in hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(8):2736-47. <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.04-1489>
  33. Kalara RN, Spoors L, Laude EA, Emery CJ, Thwaites-Bee D, Fairlie J, et al. Hypoxia of sleep apnoea : cardiopulmonary and cerebral changes after intermittent hypoxia in rats. *Respir Physiol Neurobiol*. 2004;140(1):53-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2004.01.003>

## About the authors

### Guilherme Silva Julian

Master's Student. Department of Psychobiology, Federal University of São Paulo Paulista School of Medicine, São Paulo, Brazil.

### Renato Watanabe de Oliveira

Master's Student. Department of Psychobiology, Federal University of São Paulo Paulista School of Medicine, São Paulo, Brazil.

### Vanessa Manchim Favaro

Doctoral Student. Department of Psychobiology, Federal University of São Paulo Paulista School of Medicine, São Paulo, Brazil.

### Maria Gabriela Menezes de Oliveira

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

### Juliana Cini Perry

Postdoctoral Researcher. Department of Psychobiology, Federal University of São Paulo Paulista School of Medicine, São Paulo, Brazil.

*Sergio Tufik*

Full Professor. Department of Psychobiology, Federal University of São Paulo Paulista School of Medicine, São Paulo, Brazil.

*Jair Ribeiro Chagas*

Associate Professor. Department of Psychobiology, Federal University of São Paulo Paulista School of Medicine, São Paulo; and Department of Biosciences, Federal University of São Paulo, Baixada Santista Campus, Santos, Brazil.

## Community-acquired pneumonia: economics of inpatient medical care vis-à-vis clinical severity<sup>\*,\*\*</sup>

Pneumonia adquirida na comunidade: economia de cuidados médicos em regime de internamento, em relação à gravidade clínica

Vojislav Cupurdija, Zorica Lazic, Marina Petrovic, Slavica Mojsilovic, Ivan Cekerevac, Nemanja Rancic, Mihajlo Jakovljevic

### Abstract

**Objective:** To assess the direct and indirect costs of diagnosing and treating community-acquired pneumonia (CAP), correlating those costs with CAP severity at diagnosis and identifying the major cost drivers. **Methods:** This was a prospective cost analysis study using bottom-up costing. Clinical severity and mortality risk were assessed with the pneumonia severity index (PSI) and the mental Confusion-Urea-Respiratory rate-Blood pressure-age  $\geq 65$  years (CURB-65) scale, respectively. The sample comprised 95 inpatients hospitalized for newly diagnosed CAP. The analysis was run from a societal perspective with a time horizon of one year. **Results:** Expressed as mean  $\pm$  standard deviation, in Euros, the direct and indirect medical costs per CAP patient were  $696 \pm 531$  and  $410 \pm 283$ , respectively, the total per-patient cost therefore being  $1,106 \pm 657$ . The combined budget impact of our patient cohort, in Euros, was 105,087 (66,109 and 38,979 in direct and indirect costs, respectively). The major cost drivers, in descending order, were the opportunity cost (lost productivity); diagnosis and treatment of comorbidities; and administration of medications, oxygen, and blood derivatives. The CURB-65 and PSI scores both correlated with the indirect costs of CAP treatment. The PSI score correlated positively with the overall frequency of use of health care services. Neither score showed any clear relationship with the direct costs of CAP treatment. **Conclusions:** Clinical severity at admission appears to be unrelated to the costs of CAP treatment. This is mostly attributable to unwarranted hospital admission (or unnecessarily long hospital stays) in cases of mild pneumonia, as well as to over-prescription of antibiotics. Authorities should strive to improve adherence to guidelines and promote cost-effective prescribing practices among physicians in southeastern Europe.

**Keywords:** Pneumonia; Cost of illness; Costs and cost analysis; Health care costs; Hospitalization; Severity of illness index.

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar os custos médicos diretos e indiretos de diagnóstico e tratamento para pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC), correlacionando-os com a gravidade da PAC ao diagnóstico e identificando os principais fatores de custo. **Métodos:** Análise de custos prospectiva utilizando custo *bottom-up*. A gravidade clínica e o risco de mortalidade foram determinados através de *pneumonia severity index* (PSI) e a escala *mental Confusion-Urea-Respiratory rate-Blood pressure-age  $\geq 65$  years* (CURB-65), respectivamente. A amostra foi composta por 95 pacientes hospitalizados devido a PAC recém-diagnosticada. A análise foi realizada em uma perspectiva social com um horizonte de tempo de um ano. **Resultados:** Expressos em média  $\pm$  desvio-padrão em euros, os custos médicos diretos e indiretos por paciente com PAC foram de  $696 \pm 531$  e  $410 \pm 283$ , respectivamente, sendo, portanto, o custo total por paciente de  $1.106 \pm 657$ . O impacto orçamentário combinado deste grupo de pacientes em euros foi de 105.087 (66.109 e 38.979 nos custos diretos e indiretos, respectivamente). Os principais fatores de custo, em ordem decrescente, foram custo de oportunidade (perda de produtividade); diagnóstico e tratamento de comorbidades; e administração de medicamentos, oxigênio e derivados do sangue. Os escores CURB-65 e PSI correlacionaram-se com os custos indiretos do tratamento da PAC. O escore PSI correlacionou-se positivamente com a frequência global no uso de serviços médicos. Nenhum dos escores mostrou uma relação clara com os custos diretos do tratamento da PAC. **Conclusões:** A gravidade clínica na admissão parece não se correlacionar com os custos do tratamento da PAC. Esses custos são principalmente causados por internações hospitalares desnecessárias (ou por internação desnecessariamente prolongada) em casos de pneumonia leve, assim como pela prescrição exagerada de antibióticos. As autoridades devem se esforçar para melhorar a adesão às diretrizes e promover práticas de prescrição custo-efetivas entre os médicos do sudeste da Europa.

**Descritores:** Pneumonia; Efeitos psicossociais da doença; Custos e análise de custo; Custos de cuidados de saúde; Hospitalização; Índice de gravidade de doença.

\*Study carried out at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia.

Correspondence to: Mihajlo Jakovljevic. Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Svetozara Markovica 69, 34000 Kragujevac, Serbia. Tel. 381 34 306-800. Fax: 381 34 306-800. E-mail: sidartagothama@gmail.com; jakovljevicm@medf.kg.ac.rs

Financial support: This study received financial support from the Ministry of Education, Science, and Technological Development of the Republic of Serbia (Grant no. OI 175 014). Publication of the results was not contingent upon the approval of or subject to censorship by the Ministry.

Submitted: 18 August 2014. Accepted, after review: 5 December 2014.

\*\*A versão completa, em português, deste artigo está disponível em: [www.jornaldepneumologia.com.br](http://www.jornaldepneumologia.com.br)

## Introduction

Community-acquired pneumonia (CAP) remains an ongoing challenge for health care facilities specializing in pulmonary medicine and critical care, across the globe.<sup>(1)</sup> Its treatment is still demanding, and outcomes remain unpredictable, despite the unprecedented innovation in the development of new antibiotics.<sup>(2)</sup> One major cause of the difficulties experienced in and the frequently unsatisfactory clinical outcomes of the treatment of CAP is poor adherence to clinical practice guidelines, as demonstrated in a recent study conducted in Brazil.<sup>(3)</sup> In the context of increased expectations that health care systems will deliver cost-effective care, the financial burden of CAP has attracted the attention of experts.<sup>(4)</sup> Various measures have been proposed and implemented to contain the costs related to the care of patients with CAP while preserving satisfactory clinical outcomes.<sup>(5)</sup> Among the most successful of such measures is prioritizing outpatient diagnosis and treatment over hospital admission. Commonly reported results of this strategy are lower frequency of hospital infections with multidrug-resistant bacteria and fewer resources spent on the diagnosis and treatment of associated comorbidities.<sup>(6)</sup>

In comparison with other countries in the Western Balkans, one peculiarity of Serbia, which is the largest health care market in the region, is that its health care system is rather typical of the broader Eastern European context.<sup>(7)</sup> Health expenditures continue to grow faster than the gross domestic product available among the high- and upper middle-income economies of the region.<sup>(8)</sup> The population continues to age while incidence and prevalence rates of the leading diseases common to the upper socioeconomic classes are still rising.<sup>(9)</sup> Local data regarding the financial burden of CAP remain scarce across the region.<sup>(10)</sup> Many policy makers have begun to realize that a more robust evidence base is needed in order to make informed decisions on resource allocation. In light of current weaknesses of regional health financing, funding the quest for knowledge of the local cost drivers of key clinical conditions represents a valuable investment in the future of emerging markets.<sup>(11)</sup>

## Methods

This was a prospective non-interventional clinical study with retrospective insight into

pneumonia-related resource use and the direct costs of medical care, as well as indirect costs associated with absenteeism and the related productivity losses. Our aim was to assess the direct and indirect costs of diagnosis and medical treatment of patients with CAP, as well as to determine whether those costs correlate with CAP severity (stage) and clinical status at diagnosis. The analysis was run from a societal perspective with a time horizon of one year, and we used bottom-up costing.

Patients were recruited from among inpatients recently diagnosed with CAP and admitted to the University of Kragujevac Center for Clinical Medicine, in Kragujevac, Serbia. The Center, which is one of several large tertiary care facilities in the country, with 1,300 beds, provides specialty care for central and western Serbia. Common clinical practice at the facility is mostly in line with current guidelines for the diagnosis and treatment of respiratory infections.<sup>(12)</sup>

We included patients  $\geq 18$  years of age who had received a diagnosis of CAP, confirmed by laboratory tests and imaging. A diagnosis of CAP was defined by signs of new infiltration on chest X-rays, together with at least one of the following symptoms: newly occurring cough; abnormal body temperature ( $< 35.6^{\circ}\text{C}$  or  $> 37.5^{\circ}\text{C}$ ); and an abnormal blood cell count, defined as leukocytosis with a “left shift” or neutropenia. Patients who had a recent prior hospital admission (within the last 15 days) for any reason were excluded, as were those presenting with clinical signs indicative of pulmonary tuberculosis and those with severe pneumonia, requiring urgent admission to the intensive care unit and assisted ventilation.

Patients were enrolled consecutively over a period of 16 months. They were assessed by the attending physicians (internists who were subspecialists in pulmonology). The majority of the eligible patients (those meeting the study criteria) were recruited. Annually, there are approximately 200 hospital admissions for CAP, as well as up to 500 cases of CAP treated on an outpatient basis, at the target facility. Approximately 30% of the inpatients initially included were lost to follow up, due to loss of contact; a change of permanent residence and contact data; or voluntary withdrawal from the study.

At admission, the clinical evolution and severity of the infection were assessed with the pneumonia

severity index (PSI),<sup>(13)</sup> as well as the score on the scale known as CURB-65, an acronym based on the key terms of each risk factor evaluated (i.e., mental Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age  $\geq 65$  years), which is used in order to quantify mortality risk.<sup>(14)</sup> Both of these scales are physician-oriented and have been widely adopted as reliable and valid clinical instruments. They are used worldwide to inform decisions regarding treatment, as well as to evaluate the likely prognosis.

Follow-up and observation took place from September of 2012 through December of 2013. The patient sample was representative of the population of central Serbia. Clinical background data were obtained by the attending physicians during prospective clinical follow-up. The results of a variety of laboratory tests and other diagnostic measures, as well as physical examination findings, are provided for the first and last day of hospitalization. We also determined 30-day mortality after discharge.

Patterns of resource use—frequency of physical examinations, bronchoscopies, sputum cultures, blood cultures, chest X-rays, and blood tests, as well as drug doses, etc.—were prospectively reported by the attending physicians and nurses. Direct medical costs were calculated on the basis of data available in the University of Kragujevac Center for Clinical Medicine electronic database of discharge invoices. The database contained exact prices of goods and services consumed in relation to the diagnosis and treatment of CAP. These prices were registered, at the time that the services were provided, by the primary payer, the National Health Insurance Fund of the Republic of Serbia.<sup>(15)</sup> We calculated indirect costs using Grossman's human capital approach.<sup>(16)</sup> Pneumonia caused absenteeism and resulted in opportunity costs (lost productivity), as calculated on the basis of the length of hospital stay; employment status of the patient and caregiver; and history of home care. We monetized lost work time on the basis of monthly salaries by occupation, according to the current official average values published by the Republic of Serbia.<sup>(17)</sup>

All statistical analyses were performed with the SPSS Statistics software package, version 19.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Continuous variables are presented as mean  $\pm$  standard deviation, with ranges or with 95% confidence intervals. Categorical variables are

presented as proportions of the sample as a whole. To test the significance of differences between pre- and post-treatment values for continuous variables, we used Student's t-tests for dependent samples or the Wilcoxon signed-rank test, depending on the normality of the data distribution (Kolmogorov-Smirnov test results). The significance of differences between two independent samples for continuous variables was measured with Student's t-tests or the Mann-Whitney U test, also depending on the normality of the data distribution. For comparisons of continuous variables among three or more groups, we used one-way ANOVA or the Kruskal-Wallis test, again depending on the normality of the data distribution. Linear correlations between key variables were tested by Spearman's and Pearson's correlation coefficients. The strength of each correlation was assessed according to Cohen's kappa ( $\geq 0.5$  = extremely strong; 0.3-0.49 = moderate; and  $\leq 0.29$  = weak). Predictors of fatal outcome were subjected to multiple logistic regression, and the results are expressed as odds ratios. The level of statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

Patient data were handled in accordance with the Declaration of Helsinki and with Serbian national legislation on biomedical research in human subjects. The study was approved by the Research Ethics Committee of the University of Kragujevac Center for Clinical Medicine (Protocol no. 01-2349).

## Results

The study sample was well-balanced in terms of the gender distribution, males and females respectively accounting for 46 (48.5%) and 49 (51.5%) of the 95 patients evaluated. The mean age was  $63.46 \pm 14.83$  years (range, 23-92 years), retired individuals comprising 52.6% of the sample. The most significant risk factors were smoking and low rates of vaccination (against influenza and *Streptococcus pneumoniae*). In the vast majority of the cases, the onset of the clinical symptoms of CAP occurred at least 7 days before hospital admission (Table 1). At admission, 11 (11.6%) of the 95 patients exhibited a high degree of clinical severity (advanced stage), with impaired consciousness. The majority of patients had at least one significant comorbidity disorder, the most common comorbid condition being essential hypertension. According to the PSI scores at

admission, there was a clear predominance of class III (score range, 71-90) and class IV (score range, 91-130). On the basis of the CURB-65 scores at admission, 58 (61%) of the patients were in the low-risk group and therefore might have been candidates for outpatient treatment. Nevertheless, all of the patients in our sample were admitted to the hospital. The mean hospital stay was two weeks. Thereafter, 52 (54.7%) of the 95 patients received home care, and the mean length

of follow-up treatment was approximately ten days. In most cases, home care was provided by a member of the immediate or extended family. Although most of the patients recovered fully after hospital discharge, five died during the follow-up period. On the basis of the multiple logistic regression analysis we concluded that a single determinant, the CURB-65 score, is a significant predictor of mortality (OR =12,60). All of the patients who died had been classified as

**Table 1** – Baseline demographic characteristics, lifestyle risk factors, clinical severity, and mortality risk in a sample of patients hospitalized with community-acquired pneumonia in Serbia.

| Variable                                                            | (N = 95) <sup>a</sup>      |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Age                                                                 | 63.46 ± 14.83 (23-92)      |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )                                | 24.58 ± 5.36 (13.84-41.40) |
| Occupation                                                          |                            |
| Unknown, n (%)                                                      | 19 (20)                    |
| Unemployed, n (%)                                                   | 7 (7.4)                    |
| Homemaker, n (%)                                                    | 3 (3.2)                    |
| Retired, n (%)                                                      | 50 (52.6)                  |
| Unskilled laborer, n (%)                                            | 11 (11.6)                  |
| Health care worker, n (%)                                           | 1 (1.1)                    |
| Farmer, n (%)                                                       | 1 (1.1)                    |
| Self-employed, n (%)                                                | 3 (3.2)                    |
| Nursing home occupant, n (%)                                        | 2 (2.1)                    |
| Current smoker, n (%)                                               | 44 (46.3)                  |
| Smoking history (pack-years)                                        |                            |
| All patients                                                        | 18.32 ± 22.85 (0-100)      |
| Smokers only                                                        | 37.05 ± 19.49 (0.4-100)    |
| Previous vaccination against influenza                              | 1 (1.1)                    |
| Previous vaccination against <i>Streptococcus pneumoniae</i>        | 1 (1.1)                    |
| Previous hospitalization for pneumonia, n (%)                       | 14 (14.7)                  |
| History of alcohol consumption, n (%)                               | 10 (10.5)                  |
| Pneumonia severity index                                            |                            |
| Total score                                                         | 85.08 ± 33.95 (13-182)     |
| Class I (≤ 50), n (%)                                               | 15 (15.8)                  |
| Class II (51-70), n (%)                                             | 18 (18.9)                  |
| Class III (71-90), n (%)                                            | 22 (23.2)                  |
| Class IV (91-130), n (%)                                            | 32 (33.7)                  |
| Class V (> 131-395), n (%)                                          | 8 (8.4)                    |
| CURB-65 mortality risk (score)                                      |                            |
| Low (0-1), n (%)                                                    | 58 (61.1)                  |
| Moderate (2), n (%)                                                 | 29 (30.5)                  |
| Severe (3-5), n (%)                                                 | 8 (8.4)                    |
| Length of hospital stay (days)                                      | 14.62 ± 7.081 (3-48)       |
| Pre-admission duration of clinical signs and symptoms of CAP (days) | 6.44 ± 5.60 (1-30)         |
| Medical care provided by a family member, n (%)                     | 52 (54.7)                  |
| Survival at 30 days after discharge                                 |                            |
| Yes, n (%)                                                          | 90 (94.7)                  |
| No, n (%)                                                           | 5 (5.3)                    |

CURB-65: (scale based on) mental Confusion-Urea-Respiratory rate-Blood pressure-age ≥ 65 years; and CAP: community-acquired pneumonia. <sup>a</sup>Results presented as mean ± SD (range) except where otherwise indicated.

being in the CURB-65 moderate-risk or severe-risk group.

Most of initial laboratory and blood test results were far more concerning than were those obtained at discharge, indicating successful recovery. Clinical complications of pulmonary infection were quite common. The most common such complications were (in descending order) respiratory insufficiency,  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg, anemia, pleural effusion, and diarrhea (Table 2).

With regards to the economics of inpatient treatment for CAP, the diagnostic tests most frequently ordered by the attending physicians at the facility under study were chest X-ray, electrocardiography, laboratory analyses (hematology and biochemistry), arterial blood gas analysis, and spirometry (see Table 3). The medications most often prescribed for the treatment of CAP, according to the mean number of defined daily doses (DDDs) per patient, were as follows: levofloxacin (8.57 DDDs); methylprednisolone (5.04 DDDs); aminophylline (4.73 DDDs); ceftriaxone (3.54 DDDs); fluticasone+salmeterol (0.73+2.20 DDDs); ceftazidime (2.47 DDDs); amikacin (2.03 DDDs); fenoterol+ipratropium bromide (0.76+1.60 DDDs); ertapenem (1.83 DDDs); and acetylcysteine (1.81 DDDs). Antibiotics were the strongest single contributor to the acquisition costs of medications.

Expressed as mean  $\pm$  standard deviation (95% CI), the direct and indirect costs per CAP patient, in Euros, were  $696 \pm 531$  (30 to 589) and  $410 \pm 283$  (353 to 467), respectively, the total per to patient cost therefore being  $1,106 \pm 657$  (974 to 1,238). The combined budget impact of our patient cohort was 105,087 (66,109 and 38,979 in direct and indirect costs, respectively). As can be seen in Table 4, the major cost drivers were as follows (values in Euros): general medical care ( $32 \pm 32$  [26 to 39]); administration of medications, oxygen, and blood derivatives ( $178 \pm 211$  [135 to 220]); laboratory tests and imaging ( $52 \pm 53$  [42 to 63]); consultations and surgical interventions ( $30 \pm 38$  [22 to 38]); administrative and supporting services ( $2 \pm 20$  [-2 to 6]); and the diagnosis and treatment of comorbidities ( $401 \pm 304$  [340 to 462]).

After dividing the patients into subgroups according to their CURB-65 score (mortality risk) at admission, we identified no significant cost differentials among the low-, moderate-, and severe-risk groups. Minor exceptions were oxygen and hormonal preparations, the administration of which

was significantly more frequent among patients in the CURB-65 moderate- and severe-risk groups ( $p = 0.046$  vs. the low-risk group). Paradoxically, the cost of CAP treatment was highest for the patients in the CURB-65 low-risk group. That finding can be explained by the fact that most of those cases were heavily dependent on home nursing care after early discharge, increasing the opportunity costs related to lost productivity ( $p = 0.002$  vs. the moderate- and severe-risk groups).

There was a strong positive correlation between the PSI and CURB-65 scores ( $r = 0.663$ ). We also found that the scores on the PSI and CURB-65 both correlated with the indirect costs of CAP treatment ( $r = -0.339$  and  $r = -0.360$ , respectively). Greater CAP severity, as indicated by a higher PSI score, correlated with the use of imaging and laboratory tests ( $r = 0.177$ ), as well as with the administration of medications, oxygen and blood derivatives ( $r = 0.257$ ). The PSI score also correlated positively with the overall per-patient frequency of use of health care services ( $r = 0.354$ ).

The overall costs of care were substantially lower for CAP non-survivors than for CAP survivors. That is primarily attributable to the shorter hospital stays among the former ( $p = 0.049$ ), although the costs related to imaging, laboratory tests, physician consultations, and surgical costs were also significantly higher among the survivors ( $p = 0.004$ ). Length of hospital stay exhibited strong positive correlations with direct, indirect, and total costs ( $r = 0.493$ ,  $r = 0.307$ , and  $r = 0.531$ , respectively).

## Discussion

The results presented here are the fruit of an attempt to analyze resource use, costs and clinical practice patterns on CAP in southeastern Europe,<sup>(10)</sup> which, to our knowledge, constitutes the first such attempt. Similar data are readily available for a number of high income economies. In Switzerland, for example, the overall cost for a single episode of CAP in a child or adolescent is calculated to be 11,258 Swiss francs, or approximately 11,000 Euros.<sup>(18)</sup> These costs vary widely among economies. In Poland, the mean cost for outpatient treatment of CAP is only 186 zlotys, or approximately 43 Euros.<sup>(19)</sup> To date, there have been only a few cost-of-illness studies on respiratory disorders in Eastern Europe, and most of those have focused on COPD, confirming its huge economic burden. Such studies have shown

**Table 2** – Clinical parameters, symptoms, comorbidities, and clinical complications in a sample of patients hospitalized with community-acquired pneumonia in Serbia.

| Category               | Variable                                           | (N = 95)                |
|------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------|
| Clinical presentation  | Body temperature (°C), mean ± SD (range)           | 38.19 ± 0.94 (36-40)    |
|                        | Respiratory rate (breaths/min), mean ± SD (range)  | 19.61 ± 4.73 (12-36)    |
|                        | Heart rate (bpm), mean ± SD (range)                | 94.45 ± 18.58 (55-150)  |
|                        | Systolic blood pressure (mmHg), mean ± SD (range)  | 124.37 ± 19.16 (75-170) |
|                        | Diastolic blood pressure (mmHg), mean ± SD (range) | 75.05 ± 10.30 (55-110)  |
|                        | Cough, n (%)                                       | 80 (84.2)               |
|                        | Productive cough, n (%)                            | 49 (51.6)               |
|                        | Dyspnea, n (%)                                     | 55 (57.9)               |
|                        | Chest pain, n (%)                                  | 44 (46.3)               |
|                        | Impaired consciousness, n (%)                      | 11 (11.6)               |
|                        | ICU admission, n (%)                               | 9 (9.5)                 |
|                        | Artificial ventilation (assisted breathing), n (%) | 0 (0)                   |
| Comorbid disorders     | Coronary heart disease, n (%)                      | 17 (17.9)               |
|                        | Heart failure, n (%)                               | 21 (22.1)               |
|                        | Heart valves damage, n (%)                         | 4 (4.2)                 |
|                        | Essential hypertension, n (%)                      | 58(61.1)                |
|                        | Asthma, n (%)                                      | 10 (10.5)               |
|                        | COPD, n (%)                                        | 21 (22.1)               |
|                        | Kidney failure, n (%)                              | 11 (11.6)               |
|                        | Liver failure, n (%)                               | 2 (2.1)                 |
|                        | Encephalopathy, n (%)                              | 4 (4.2)                 |
|                        | Diabetes mellitus, n (%)                           | 29 (30.5)               |
| Clinical complications | Cancer (any malignancy), n (%)                     | 6 (6.3)                 |
|                        | Respiratory failure, n (%)                         | 39 (41.1)               |
|                        | PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg, n (%)                  | 32 (33.7)               |
|                        | Pleural effusion, n (%)                            | 23 (24.2)               |
|                        | Pulmonary embolism, n (%)                          | 1 (1.1)                 |
|                        | Pneumothorax, n (%)                                | 0 (0)                   |
|                        | Heart failure, n (%)                               | 17 (17.9)               |
|                        | Gastrointestinal bleeding, n (%)                   | 1 (1.1)                 |
|                        | Diarrhea, n (%)                                    | 21 (22.1)               |
|                        | Hemoptysis, n (%)                                  | 9 (9.5)                 |
|                        | Empyema, n (%)                                     | 1 (1.1)                 |
|                        | Leukopenia, n (%)                                  | 2 (2.1)                 |
|                        | Anemia, n (%)                                      | 28 (29.5)               |
|                        | Platelet deficiency, n (%)                         | 2 (2.1)                 |
|                        | Stroke, n (%)                                      | 2 (2.1)                 |
|                        | Lung abscess, n (%)                                | 3 (3.2)                 |

that the costs of treatment increase in parallel with the degree of COPD severity, according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease clinical classification.<sup>(20)</sup> Intercountry comparisons of the costs of COPD treatment in Europe remain scarce, which hinders analysis of the key cost drivers and unique national health care settings.<sup>(21)</sup> Estimates of the annual economic burden of CAP have exceeded common expectations in some markets, ranging from 63

million New Zealand dollars (approximately 42 million Euros) in New Zealand to 440.7 million pounds (approximately 574 million Euros) in the United Kingdom.<sup>(21)</sup>

Our finding that the length of hospital stay had a significant impact on the overall costs of CAP treatment is supported by well-documented evidence from other national settings.<sup>(22)</sup> The strongest single cost driver in our sample was the opportunity cost related to work absenteeism.

**Table 3** – Patterns of resource use and frequency of pneumonia-related clinical interventions in a sample of patients hospitalized with community-acquired pneumonia in Serbia.

| Intervention              | Per-patient frequency of use |         | Total number of examinations | Patients undergoing the examinations |
|---------------------------|------------------------------|---------|------------------------------|--------------------------------------|
|                           | Mean ± SD                    | (range) |                              | n (%)                                |
| Electrocardiography       | 2.92 ± 2.56                  | 0-14    | 277                          | 94 (98.9)                            |
| Bronchoscopy              | 0.18 ± 0.39                  | 0-1     | 17                           | 17 (17.9)                            |
| Thoracocentesis           | 0.09 ± 0.39                  | 0-2     | 9                            | 6 (6.4)                              |
| Thoracic drainage         | 0.01 ± 0.10                  | 0-1     | 1                            | 1 (1.1)                              |
| Spirometry                | 1.12 ± 1.47                  | 0-7     | 106                          | 52 (54.6)                            |
| Chest CT                  | 0.27 ± 0.45                  | 0-1     | 26                           | 26 (27.4)                            |
| Chest X-ray               | 4.08 ± 2.42                  | 0-20    | 388                          | 95 (100)                             |
| Blood culture             | 0.26 ± 0.64                  | 0-2     | 25                           | 15 (15.8)                            |
| Sputum culture            | 0.94 ± 1.45                  | 0-6     | 89                           | 40 (42.1)                            |
| Blood workup              | 2.35 ± 1.16                  | 0-8     | 223                          | 93 (97.9)                            |
| Serum biochemistry        | 2.34 ± 1.23                  | 0-8     | 222                          | 92 (96.8)                            |
| Routine coagulation tests | 0.46 ± 1.13                  | 0-9     | 44                           | 26 (27.4)                            |
| Viral immunoassays        | 0.07 ± 0.26                  | 0-1     | 7                            | 7 (7.4)                              |
| Blood-gas analysis        | 2.20 ± 3.64                  | 0-19    | 209                          | 54 (56.8)                            |

In developed countries, such a cost matrix is common for the majority of noncommunicable diseases, although it is less common for short-term, communicable diseases. Our finding that the diagnosis and treatment of major comorbidities constituted the major cost driver could be explained by the rising incidence and financial burden of diseases common to the upper socioeconomic classes in Eastern Europe. Local evidence strongly supporting our findings can be found in other studies, also conducted in Serbia, evaluating the burdens of diabetes mellitus, COPD, addiction, fertility disorders, hepatitis, and cancer.<sup>(23-27)</sup>

Our data, which were acquired in a prospective manner within a methodologically appropriate framework, show that only the PSI score was predictive of the volume of health care services consumed. The CURB-65 and PSI scores both showed a satisfactory positive predictive value for the opportunity costs related to lost productivity. Nevertheless, we failed to identify any significant correlations between either of those clinical assessments of severity and the direct costs of CAP treatment. The lack of any such correlation is likely the result of poor physician adherence to guidelines.<sup>(28)</sup> It seems that high prescription rates and the overuse of diagnostics measures (imaging and laboratory testing) are common in cases of CAP that are treated in the early, mild stages. Resource use and costs in more severe, advanced cases of CAP, in which the outcome is highly unpredictable, too frequently approach those seen in mild cases. It is likely that this is primarily

attributable to long hospital stays, the routine administration of multiple antibiotics, and the use of the expensive parenteral medications preferred by physicians in the region. An excellent recent example of how adherence to clinical guidelines can downsize treatment expenditures and generate savings was provided in a controlled study of alcohol addiction conducted by our group.<sup>(29)</sup> Our findings in the present study underscore the need for health care policies establishing stricter supervision of standard clinical practice. Analysis of the current state of the art of CAP treatment in Serbia, the largest health care market in the Western Balkans, indicates that the allocation of resources is inefficient. Providing local physicians with better evidence-based guidelines on cost-effective medical interventions for pneumonia would likely improve clinical outcomes and generate savings.

The present study has some minor limitations. Conducting a prospective cost-of-illness study in parallel with a non-interventional clinical study in one large university hospital precludes a substantial increase in the sample size. A multicenter study conducted across several countries in the region might allow the knowledge of CAP treatment costs to be expanded beyond its current limits. Unfortunately, such an additional effort was not within the scope of the present study. Nevertheless, the results of our study, which we believe to be the first of its kind conducted in southeastern Europe, could lay the groundwork for improved

**Table 4** – Cost matrix of medical care for community-acquired pneumonia, including cost per patient and total expenditures, in a sample of patients hospitalized with community-acquired pneumonia in Serbia, 2012-2013.

| Variable                                                                                             | Per patient cost, in Euros <sup>a</sup> | Total cost, in Euros |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------|
|                                                                                                      | Mean ± SD (range)                       |                      |
| General medical care                                                                                 | 32 ± 32 (26 to 39)                      | 3,086                |
| Nursing care                                                                                         | 12.1 ± 12.2 (9.6 to 14.5)               | 1,147                |
| Consumables                                                                                          | 20.4 ± 21.0 (16.2 to 24.6)              | 1,939                |
| Medications, oxygen, blood, and blood derivatives                                                    | 178 ± 211 (135 to 220)                  | 16,894               |
| Anti-infective medicines for systemic use                                                            | 165.4 ± 199.1 (125.3 to 205.4)          | 15,710               |
| Blood and blood derivatives                                                                          | 1.1 ± 10.5 (–1.0 to 3.2)                | 103                  |
| Antiseptics and disinfectants                                                                        | 0.3 ± 0.4 (0.3 to 0.4)                  | 31                   |
| Cholesterol-lowering drugs (statins, fibrates, etc.) and dietary supplements (vitamins and minerals) | 0.2 ± 1.0 (0.0 to 0.4)                  | 21                   |
| Oxygen and systemic hormonal preparations (insulin, bisphosphonates, steroids, etc.)                 | 10.8 ± 22.7 (6.3 to 15.4)               | 1,029                |
| Laboratory analysis and imaging diagnostics                                                          | 52 ± 53 (42 to 63)                      | 4,989                |
| Laboratory analysis                                                                                  | 29.8 ± 29.8 (23.9 to 35.8)              | 2,836                |
| Simple X-rays                                                                                        | 3.4 ± 2.7 (2.9 to 4.4)                  | 327                  |
| Nuclear medicine diagnostics                                                                         | 0.3 ± 1.9 (–0.1 to 0.6)                 | 26                   |
| Tools and consumables                                                                                | 0.1 ± 0.5 (0.0 to 0.2)                  | 7                    |
| Cardiovascular interventional radiology                                                              | 12.3 ± 35.6 (5.2 to 19.5)               | 1,173                |
| Tools and consumables                                                                                | 0.4 ± 4.1 (–0.4 to 1.2)                 | 40                   |
| Contrast agents, film, etc., for radiological services                                               | 6.1 ± 8.8 (4.3 to 7.9)                  | 581                  |
| Consultations and surgical interventions                                                             | 30 ± 38 (22 to 38)                      | 2,858                |
| Consultations                                                                                        | 28.7 ± 37.3 (21.3 to 36.2)              | 2,731                |
| Surgical interventions                                                                               | 0.9 ± 3.9 (0.2 to 1.7)                  | 90                   |
| Dialysis and psychiatric treatment                                                                   | 0.4 ± 1.4 (0.1 to 0.7)                  | 37                   |
| Administrative and supporting services                                                               | 2 ± 20 (–2 to 6)                        | 192                  |
| Diagnosis and treatment of comorbidities                                                             | 401 ± 304 (340 to 462)                  | 38,092               |
| Direct costs                                                                                         | 696 ± 531 (30 to 589)                   | 66,109               |
| Indirect costs                                                                                       | 410 ± 283 (353 to 467)                  | 38,979               |
| Total costs                                                                                          | 1,106 ± 657 (974 to 1,238)              | 105,087              |

cost-efficiency in the treatment of pneumonia in the region.

As previously mentioned, the dominant cost drivers were the treatment of comorbid disorders, clinical complications, and the opportunity cost related to lost productivity. In view of the high incidence of respiratory infections in European communities, health care authorities should strive to improve adherence to guidelines and promote cost-effective prescribing practices among physicians in the region. Adopting long-term strategies aimed at reshaping the mindset of regional hospital staff would help contain costs and improve clinical outcomes.

## References

1. Polverino E, Torres MA. Community-acquired pneumonia. *Minerva Anestesiol.* 2011;77(2):196-211.
2. Garre M, Potard M, Hiar I, Tonnelier JM, Gentric A. Antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia. New antibiotics, abbreviated course treatment, cost-benefit analysis. *Med Mal Infect.* 2001;31(4):174-80.
3. Silveira CD, Ferreira CS, Corrêa Rde A. Adherence to guidelines and its impact on outcomes in patients hospitalized with community-acquired pneumonia at a university hospital. *J Bras Pneumol.* 2012;38(2):148-57.
4. Zhou QT, He B, Zhu H. Potential for cost-savings in the care of hospitalized low-risk community-acquired pneumonia patients in China. *Value Health.* 2009;12(1):40-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00410.x>
5. Hoe LK, Keang LT. Hospitalized low-risk community-acquired pneumonia: outcome and potential for cost-savings. *Respirology.* 1999;4(3):307-9. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1843.1999.00197.x>
6. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44, Suppl 2:S27-72 <http://dx.doi.org/10.1086/511159>
7. Jakovljevic MB. Resource allocation strategies in Southeastern European health policy. *Eur J Health*

- Econ. 2013;14(2):153-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-012-0439-y>
8. Jakovljevic MB. Health Expenditure Dynamics in Serbia 1995-2012. *Hospital Pharmacology*. 2014;1(3):180-3.
  9. Jakovljevic M, Jovanovic M, Lazic Z, Jakovljevic V, Djukic A, Velickovic R, et al. Current efforts and proposals to reduce healthcare costs in Serbia. *Ser J Exp Clin Res*. 2011;12 (4):161-3. <http://dx.doi.org/10.5937/sjער1104161J>
  10. Jakovljevic M, Cupurdija V, Lazic Z. Cost of illness of community-acquired pneumonia. Review of the literature and possible strategies in the Serbian health care setting. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*. 2013;14(4):133-9.
  11. Jakovljevic MB. The key role of leading emerging BRIC markets for the future of global health care. *Ser J Exp Clin Res*. 2014;15(3):139-43. <http://dx.doi.org/10.5937/sjער1403139J>
  12. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Eur Respir J*. 2011;17 Suppl 6:E1-59.
  13. Valencia M, Badia JR, Cavalcanti M, Ferrer M, Agusti C, Angrill J, et al. Pneumonia severity index class V patients with community-acquired pneumonia: characteristics, outcomes, and value of severity scores. *Chest*. 2007;132(2):515-22. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-0306>
  14. Richards G, Levy H, Laterre PF, Feldman C, Woodward B, Bates BM, et al. CURB-65, PSI, and APACHE II to assess mortality risk in patients with severe sepsis and community acquired pneumonia in PROWESS. *J Intensive Care Med*. 2011;26(1):34-40. <http://dx.doi.org/10.1177/0885066610383949>
  15. National Health Insurance Fund [homepage on the Internet]. Belgrade: Republic of Serbia [cited 2014 Aug 1]. Available from: <http://www.eng.rfzo.rs/index.php/about-us/about-us>
  16. Zweifel P. The Grossman model after 40 years. *Eur J Health Econ*. 2012;13(6):677-82. <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-012-0420-9>
  17. Trading Economics [homepage on the Internet]. New York/Lisbon: Trading Economics [cited 2014 Aug 1]. Serbia Wages 2000-2015. Available from: <http://www.tradingeconomics.com/serbia/wages>.
  18. Keitel K, Alcoba G, Lacroix L, Manzano S, Galetto-Lacour A, Gervais A. Observed costs and health care use of children in a prospective cohort study on community-acquired pneumonia in Geneva, Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13925.
  19. Jahnz-Rózyk K. Health economic impact of viral respiratory infections and pneumonia diseases on the elderly population in Poland. *Pol Merkur Lekarski*. 2010;29(169):37-40.
  20. Lazic Z, Gajovic O, Tanaskovic I, Milovanovic D, Atanasijevic D, Jakovljevic M. GOLD Stage Impact on COPD Direct Medical Costs in Elderly. *J Health Behav & Pub Health*. 2012;2(3):1-7.
  21. Jakovljevic M, Lazic Z, Verhaeghe N, Jankovic S, Gajovic O, Annemans L. Direct medical costs of COPD diagnosis and treatment, Eastern vs. Western European country--examples of Serbia and Belgium. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* 2013;14(4):161-8.
  22. Fine MJ, Pratt HM, Obrosky DS, Lave JR, McIntosh LJ, Singer DE, et al. Relation between length of hospital stay and costs of care for patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2000;109(5):378-85. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00500-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00500-3)
  23. Biorac N, Jakovljevic MB, Stefanovic D, Perovic S, Jankovic S. Assessment of diabetes mellitus type 2 treatment costs in the Republic of Serbia. [Article in Serbian]. *Vojnosanit Pregl*. 2009;66(4):271-6. <http://dx.doi.org/10.2298/VSP0904271B>
  24. Jovanovic M, Jakovljevic M. Inpatient detoxification procedure and facilities: financing considerations from an Eastern European perspective. *Alcohol Alcohol*. 2011;46(3):364-5. <http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/agr010>
  25. Jakovljevic M, Varjadic M, Jankovic SM. Cost-effectiveness of ritodrine and fenoterol for treatment of preterm labor in a low-middle-income country: a case study. *Value Health*. 2008;11(2):149-53. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00222.x>
  26. Jakovljevic M, Mijailovic Z, Jovicic BP, Canovic P, Gajovic O, Jovanovic M, et al. Assessment of viral genotype impact to the cost-effectiveness and overall costs of care for PEG-interferon-2α + ribavirin treated chronic hepatitis C patients. *Hepat Mon*. 2013;13(6):e6750.
  27. Jakovljevic MB. Oncology monoclonal antibodies expenditure trends and reimbursement projections in the emerging Balkan market. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*. 2014;15(1):27-32.
  28. Conterno LO, Moraes FY, Silva Filho CR. Implementation of community-acquired pneumonia guidelines at a public hospital in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(2):152-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000200004>
  29. Jakovljevic M, Jovanovic M, Rancic N, Vyssoki B, Djordjevic N. LAT Software Induced Savings on Medical Costs of Alcohol Addicts' Care--Results from a Matched-Pairs Case-Control Study. *PLoS One*. 2014;9(11):e111931. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0111931>

## About the authors

### Vojislav Cupurdija

Internist. Pulmonology Department, University of Kragujevac Center for Clinical Medicine, Kragujevac, Serbia.

### Zorica Lazic

Full Professor. Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia; and Head. Pulmonology Department, University of Kragujevac Center for Clinical Medicine, Kragujevac, Serbia.

### Marina Petrovic

Vice-Dean. Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia; and Internist. Pulmonology Department, University of Kragujevac Center for Clinical Medicine, Kragujevac, Serbia.

### Slavica Mojsilovic

Internist. Pulmonology Department, University of Kragujevac Center for Clinical Medicine, Kragujevac, Serbia.

***Ivan Cekerevac***

Head. Intensive Care Unit, University of Kragujevac Center for Clinical Medicine, Kragujevac, Serbia.

***Nemanja Rancic***

Assistant Professor. Centre for Clinical Pharmacology, Medical Faculty, Military Medical Academy, University of Defence, Belgrade, Serbia.

***Mihajlo Jakovljevic***

Head. Graduate Program in Health Economics and Pharmacoeconomics, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia.

## Diagnostic accuracy of the Bedside Lung Ultrasound in Emergency protocol for the diagnosis of acute respiratory failure in spontaneously breathing patients\*,\*\*

Acurácia diagnóstica do protocolo de ultrassom pulmonar à beira do leito em situações de emergência para diagnóstico de insuficiência respiratória aguda em pacientes com ventilação espontânea

Felippe Leopoldo Dexheimer Neto, Juliana Mara Stormovski de Andrade, Ana Carolina Tabajara Raupp, Raquel da Silva Townsend, Fabiana Gabe Beltrami, Hélène Brisson, Qin Lu, Paulo de Tarso Roth Dalcin

### Abstract

**Objective:** Bedside lung ultrasound (LUS) is a noninvasive, readily available imaging modality that can complement clinical evaluation. The Bedside Lung Ultrasound in Emergency (BLUE) protocol has demonstrated a high diagnostic accuracy in patients with acute respiratory failure (ARF). Recently, bedside LUS has been added to the medical training program of our ICU. The aim of this study was to investigate the accuracy of LUS based on the BLUE protocol, when performed by physicians who are not ultrasound experts, to guide the diagnosis of ARF. **Methods:** Over a one-year period, all spontaneously breathing adult patients consecutively admitted to the ICU for ARF were prospectively included. After training, 4 non-ultrasound experts performed LUS within 20 minutes of patient admission. They were blinded to patient medical history. LUS diagnosis was compared with the final clinical diagnosis made by the ICU team before patients were discharged from the ICU (gold standard). **Results:** Thirty-seven patients were included in the analysis (mean age,  $73.2 \pm 14.7$  years; APACHE II,  $19.2 \pm 7.3$ ). LUS diagnosis had a good agreement with the final diagnosis in 84% of patients (overall kappa, 0.81). The most common etiologies for ARF were pneumonia ( $n = 17$ ) and hemodynamic lung edema ( $n = 15$ ). The sensitivity and specificity of LUS as measured against the final diagnosis were, respectively, 88% and 90% for pneumonia and 86% and 87% for hemodynamic lung edema. **Conclusions:** LUS based on the BLUE protocol was reproducible by physicians who are not ultrasound experts and accurate for the diagnosis of pneumonia and hemodynamic lung edema.

**Keywords:** Ultrasonography, interventional; Respiratory insufficiency; Intensive care units.

### Resumo

**Objetivo:** O ultrassom pulmonar (USP) à beira do leito é uma técnica de imagem não invasiva e prontamente disponível que pode complementar a avaliação clínica. O protocolo *Bedside Lung Ultrasound in Emergency* (BLUE, ultrassom pulmonar à beira do leito em situações de emergência) demonstrou elevado rendimento diagnóstico em pacientes com insuficiência respiratória aguda (IRpA). Recentemente, um programa de treinamento em USP à beira do leito foi implementado na nossa UTI. O objetivo deste estudo foi avaliar a acurácia do USP baseado no protocolo BLUE, quando realizado por médicos com habilidades básicas em ultrassonografia, para orientar o diagnóstico de IRpA. **Métodos:** Ao longo de um ano, todos os pacientes adultos consecutivos respirando espontaneamente admitidos na UTI por IRpA foram prospectivamente incluídos. Após treinamento, 4 operadores com habilidades básicas em ultrassonografia realizaram o USP em até 20 minutos após a admissão na UTI, cegados para a história do paciente. Os diagnósticos do USP foram comparados aos diagnósticos da equipe assistente ao final da internação na UTI (padrão-ouro). **Resultados:** Foram incluídos na análise 37 pacientes (média etária:  $73,2 \pm 14,7$  anos; APACHE II:  $19,2 \pm 7,3$ ). O diagnóstico do USP demonstrou concordância com o diagnóstico final em 84% dos casos (kappa total: 0,81). As causas mais comuns de IRpA foram pneumonia ( $n = 17$ ) e edema pulmonar cardiogênico ( $n = 15$ ). A sensibilidade e a especificidade do USP comparado ao diagnóstico final foram de 88% e 90% para pneumonia e de 86% e 87% para edema pulmonar cardiogênico, respectivamente. **Conclusões:** O USP baseado no protocolo BLUE foi reproduzível por médicos com habilidades básicas em ultrassonografia e acurado para o diagnóstico de pneumonia e de edema pulmonar cardiogênico.

**Descritores:** Ultrassonografia de intervenção; Insuficiência respiratória; Unidades de terapia intensiva.

\*Study carried out under the auspices of the Graduate Program in Respiratory Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; in the Intensive Care Unit, Ernesto Dornelles Hospital, Porto Alegre, Brazil; and in the Multidisciplinary Intensive Care Unit (Prof. J.J. Rouby), Department of Anesthesiology and Critical Care, Pitié-Salpêtrière Hospital, *Assistance Publique-Hôpitaux de Paris* – AP-HP, Public Assistance-Paris Hospitals – *Université Pierre et Marie Curie* – UPMC, Pierre and Marie Curie University – Paris 6, Paris, France. Correspondence to: Felipe Leopoldo Dexheimer Neto. Avenida Ipiranga, 1801, Azenha, CEP 90880-481, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel. 55 51 9119-5508. E-mail: fldneto@me.com

Financial support: Felipe Leopoldo Dexheimer Neto was supported by grants from the doctoral fellowship program of the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES, Office for the Advancement of Higher Education)/Brazilian Ministry of Education – BEX 6869/13-1.

Submitted: 25 July 2014. Accepted, after review: 13 November 2014.

\*\*A versão completa, em português, deste artigo está disponível em: [www.jornaldepneumologia.com.br](http://www.jornaldepneumologia.com.br)

## Introduction

Acute respiratory failure (ARF) is a critical condition requiring dynamic evaluation and interventions. Bedside lung ultrasound (LUS) is a noninvasive, readily available imaging modality that can complement physical examination and clinical evaluation.<sup>(1,2)</sup> The main advantage of bedside LUS is its immediate application to the diagnosis of thoracic disorders. Other advantages include delaying or even avoiding the need for patient transportation to the radiology suite or for radiation exposure and guiding life-saving therapies in extreme emergency.<sup>(1,3-5)</sup> The use of LUS by emergency physicians, intensivists, and pulmonologists has been reported in many studies.<sup>(1,4-10)</sup>

The appeal for using LUS in ARF patients is evident since LUS can detect lung aeration changes in many life-threatening conditions, such as acute lung edema, acute respiratory distress syndrome, pneumonia, and pneumothorax.<sup>(4-6,10-14)</sup> Recently, Lichtenstein and colleagues proposed a diagnostic algorithm—the Bedside Lung Ultrasound in Emergency (BLUE) protocol—to guide the diagnosis of severe dyspnea.<sup>(15)</sup> The authors showed that the diagnostic accuracy of LUS, as measured against the final diagnosis made by the Intensive Care Unit (ICU) team, was 90.5%. Similarly, Silva et al. demonstrated that the diagnostic accuracy of the LUS approach in ARF patients was higher than was that of an initial routine evaluation based on clinical, radiological, and biological data (83% vs. 63%,  $p < 0.02$ ).<sup>(16)</sup>

Since ultrasound is an operator-dependent imaging modality and bedside LUS is a recently developed tool, the reproducibility of findings obtained by physicians who are not ultrasound experts needs further validation. Indeed, the original BLUE protocol was performed by highly qualified ultrasound experts.<sup>(15)</sup> Recently, ultrasound training has been added to the medical training program in our ICU. As we were concerned about the accuracy of bedside LUS performed by physicians who are not ultrasound experts, we therefore decided to investigate the diagnostic accuracy of the BLUE protocol for ARF.

## Methods

### *Patients*

We conducted a prospective study of all spontaneously breathing adult patients

consecutively admitted to our 23-bed clinical-surgical ICU for ARF. This research was approved by the institutional ethics committee (Protocol no. 112/2011), which waived the requirement for informed consent.

The inclusion criteria were age  $\geq 18$  years and admission to the ICU for ARF, defined by one of the following: a respiratory rate  $\geq 30$  breaths/min; a  $\text{PaO}_2 \leq 60$  mmHg; an oxygen saturation on room air  $\leq 90\%$ , as measured by pulse oximetry; or a carbon dioxide tension ( $\text{PCO}_2$ )  $\geq 45$  mmHg with an arterial pH  $\leq 7.35$ . The exclusion criteria were having required intubation before admission and/or having a multiple diagnosis or a rare (i.e., frequency  $< 2\%$ ) diagnosis, according to the original protocol.<sup>(15)</sup>

### *Study design and LUS assessment*

After attending 5 hours of theoretical training and performing 10 supervised LUS examinations, 4 non-ultrasound experts participated in the study. They were blinded to patient medical history and were not involved in diagnostic or therapeutic decisions. All patients were placed in a semirecumbent position and were evaluated with the same curvilinear probe with a range of 3–5 MHz (Toshiba Tosbee®; Toshiba, Tokyo, Japan). As a rule, LUS was performed within 20 minutes of admission, by one non-ultrasound expert. Each patient underwent a bedside chest X-ray at admission, which was interpreted by a radiologist unblinded to medical history. The initial clinical evaluation and diagnosis were performed by the physicians responsible for patient care. They were blinded to the LUS results but were aware of the chest X-ray results. The final diagnosis of the episode of ARF made by the ICU team before patients were discharged from the ICU was considered the gold standard. The main diagnoses, including pneumonia, acute hemodynamic lung edema, obstructive lung disease (i.e., decompensated COPD or asthma), and pneumothorax, were evaluated. Patients with a multiple diagnosis or rare diseases were excluded from the analysis, as in the original BLUE protocol study.<sup>(15)</sup>

LUS images were recorded for each of six quadrants in each hemithorax (upper and lower parts of the anterior, lateral, and posterior chest wall, delimited by anterior and posterior axillary lines).<sup>(3,15)</sup> Each quadrant was classified on the basis of worst findings into categories according

to the predominant profile (A, B, or C) in each hemithorax, as previously described.<sup>(5,15)</sup>

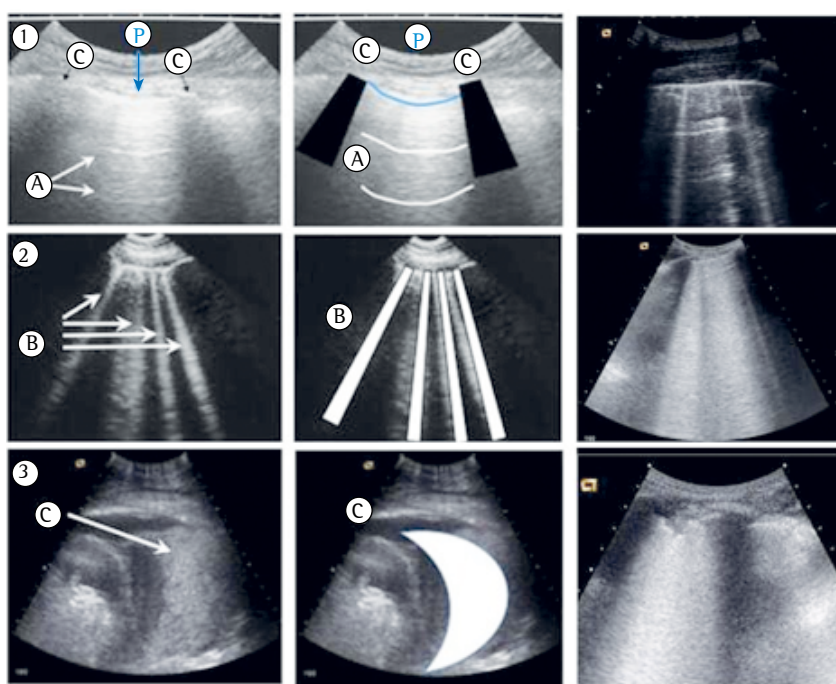
The A, B, and C profiles were defined as follows (Figure 1):

- A profile (A-lines): white (hyperechoic) horizontal lines that are static and appear at regular intervals.
- B profile (B-lines): hyperechoic vertical artifacts that move in synchrony with the respiratory cycle.
- C profile: consolidation image appearing as a tissue structure containing white points consisting of lung parenchyma.

To identify normal lung aeration, lung sliding is a key ultrasound finding. It corresponds to the regular movement of the pleural line (described as a shimmering or bright white line) in regular cycles in synchrony with each respiratory movement.

In accordance with the BLUE protocol (Table 1),<sup>(15)</sup> a normal profile (bilateral lung sliding with A-lines) should be combined with screening for leg vein thrombosis. Deep venous

thrombosis was sought using the same probe. A positive finding was the visualization of anatomic echoic intraluminal thrombosis or the absence of compression of femoral or popliteal veins. If there were signs of leg vein thrombosis, pulmonary embolism was the diagnosis; otherwise, the normal pattern was suggestive of respiratory dysfunction due to obstructive lung disease (i.e., decompensated COPD or asthma).<sup>(3,5,15)</sup> The absence of lung sliding combined with the presence of A-lines was suggestive of pneumothorax. However, for this diagnosis, it was necessary to identify the lung point (the point where it is possible to identify both normal lung sliding and its absence).<sup>(3,5,15)</sup> Also, the identification of a normal anterior pattern associated with the presence of pleural effusion and posterior consolidation (A profile with posterior alveolar syndrome, pleural syndrome, or both) or an anterior or lateral consolidation (C profile) was suggestive of pneumonia.<sup>(3,15,16)</sup>



Adapted from Dexheimer Neto et al.<sup>(9)</sup>

**Figure 1** – Lung ultrasound findings (left), their schematic representation (center), and illustrative examples (right). P: pleural line; c: ribs; A: A-lines; B: B-lines; and C: pulmonary consolidation.

- Panel 1: Normal lung aeration – A profile (A-lines): white (hyperechoic) horizontal lines that are static and appear at regular intervals.
- Panel 2: Partial loss of lung aeration – B Profile (B-lines): hyperechoic vertical artifacts that move in synchrony with the respiratory cycle.
- Panel 3: Total loss of lung aeration – C profile (consolidation): consolidation image appearing as a tissue structure containing white points consisting of lung parenchyma.

**Table 1** – Lung ultrasound profiles in acute respiratory failure.

| Condition                                                     | Lung ultrasound finding                                                                                |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pneumonia                                                     | AB profile, or consolidation, or A profile with posterior alveolar syndrome, pleural syndrome, or both |
| Acute hemodynamic lung edema                                  | B profile                                                                                              |
| Obstructive lung disease (i.e., decompensated COPD or asthma) | A profile without DVT                                                                                  |
| Pneumothorax                                                  | A profile with a lung point and no lung sliding                                                        |
| Pulmonary embolism                                            | A profile with DVT                                                                                     |

DVT: deep vein thrombosis.

A B profile characterized by symmetric bilateral B-lines suggested hemodynamic lung edema.<sup>(3,9,15)</sup> However, B-line predominance without lung sliding could also be suggestive of pneumonia.

The AB profile was characterized by asymmetric findings between the hemithoraces, suggestive of pulmonary infection as the etiology of ARF.

### Statistical analysis

Categorical variables are expressed as numbers and percentages, and continuous data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation. The diagnostic performance of LUS as measured against each final diagnosis was assessed by calculation of sensitivity, specificity, and predictive values by using a standard formula. The completeness and accuracy of reporting was assessed with the Standards of Reporting of Diagnostic Accuracy checklist.<sup>(17)</sup> In addition, the level of agreement among observers for the ultrasound findings and the final clinical diagnosis was evaluated with the kappa reliability test: kappa values  $< 0$  indicated less than chance agreement; kappa values of 0.01–0.20 indicated slight agreement; kappa values of 0.21–0.40 indicated fair agreement; kappa values of 0.41–0.60 indicated moderate agreement; kappa values of 0.61–0.80 indicated substantial agreement; and kappa values of 0.81–0.99 indicated almost perfect agreement.<sup>(18)</sup> McNemar's test was used to compare within-subject diagnostic accuracy between LUS and chest X-ray and between LUS and the initial clinical evaluation. Statistical analysis was performed with IBM-SPSS software, version 16 (IBM Inc., Armonk, NY, USA). All tests were two-tailed, and a  $p$  value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

Forty-two consecutive patients admitted to the ICU for ARF between October of 2011 and

November of 2012 were enrolled in the study. As previously described, 5 patients with rare diagnoses were excluded from the final analysis (2 patients with pulmonary fibrosis, 1 patient with hypersensitivity pneumonitis, 1 with leptospirosis, and 1 with abdominal compartment syndrome). The baseline characteristics of the patients are shown in Table 2.

Of the 37 medical patients, 70% were transferred from the medical ward. The mean hospital length of stay before ICU admission was  $7.9 \pm 7.7$  days. Noninvasive or invasive positive-pressure ventilation was required in 92% of the patients (Table 2). The overall observed mortality was 42%.

According to the final diagnosis, the most common etiology of ARF was pneumonia ( $n = 17$ ). Fifteen patients were admitted for hemodynamic lung edema, and 4 were admitted for obstructive lung disease. There was only one patient with pulmonary embolism (in this patient, LUS was normal as expected, but it was not possible to identify deep vein thrombosis) and none with pneumothorax. The sensibility, specificity, and predictive values are shown in Table 3. Pulmonary embolism and pneumothorax were not included because the number of patients with these conditions was insufficient to perform diagnostic performance analysis.

The BLUE protocol diagnosis made at admission by physicians who are not ultrasound experts had a perfect agreement with the final diagnosis in 84% of the patients (overall kappa, 0.81). Agreements between the 2 methods were 0.78 and 0.74 for pneumonia and lung edema, respectively.

The diagnostic accuracy of LUS alone was significantly higher than was that of chest X-ray alone (84% vs. 43%;  $p = 0.01$ ). No significant difference was found between LUS and the standard initial clinical evaluation (84% vs. 65%;  $p = 0.12$ ).

Discussion

The main result of the present study is that bedside LUS performed by physicians who are not ultrasound experts allows the correct diagnosis of the most common causes of ARF (pneumonia and hemodynamic lung edema) with good sensitivity and specificity, as measured against the final diagnosis. The high overall diagnostic accuracy of LUS (84%) and the good agreement (kappa coefficient, 0.81) between LUS and the final diagnosis confirmed the high diagnostic yield of LUS. Indeed, the diagnostic accuracy of LUS was higher than was that of chest X-ray.

The primary concern that led us to perform the present study was operator bias, since different operators could interpret ultrasonographic patterns of lung differently. Gaining competence in a skill over time is a well-recognized process,

**Table 2** – Characteristics of the patients admitted to the ICU for acute respiratory failure (n = 37).<sup>a</sup>

| Characteristic                                                     | Result         |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|
| Age, years                                                         | 73.2 ± 14.7    |
| Male gender                                                        | 16 (43)        |
| BMI                                                                | 25.7 ± 4.7     |
| APACHE II score                                                    | 19.2 ± 7.3     |
| Glasgow Coma score                                                 | 12.7 ± 3.1     |
| pH                                                                 | 7.32 ± 0.13    |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>                                 | 173.15 ± 108.2 |
| PCO <sub>2</sub>                                                   | 50.9 ± 48      |
| Previous diseases:                                                 |                |
| Cancer                                                             | 11 (30)        |
| Heart disease                                                      | 22 (59)        |
| Heart Failure                                                      | 7 (19)         |
| Obstructive lung disease                                           | 8 (22)         |
| Neurological disease                                               | 7 (19)         |
| Chronic renal failure                                              | 4 (11)         |
| Immediate trial of NIV                                             | 15 (41)        |
| Success of NIV                                                     | 6 (16)         |
| Orotracheal intubation at admission (without a previous NIV trial) | 19 (51)        |
| Spontaneous breathing                                              | 3 (8)          |

BMI: body mass index; APACHE: Acute Physiological and Chronic Health Evaluation; PCO<sub>2</sub>: carbon dioxide tension; and NIV: noninvasive ventilation. <sup>a</sup>Data expressed as mean ± SD or n (%).

which has also been demonstrated for LUS.<sup>(19)</sup> In most previous studies, a limited number of investigators who were experts in LUS performed the ultrasound examinations.<sup>(10,15,16)</sup> Lichtenstein et al. reported a sensitivity and a specificity of 97% and 95%, respectively, for hemodynamic lung edema and of 94% and 89%, respectively, for pneumonia.<sup>(15)</sup> In our study, the values obtained by physicians who are not ultrasound experts, although slightly lower (86% and 87%, respectively, for lung edema, and 88% and 90%, respectively, for pneumonia), are close to those reported by expert physicians.<sup>(10,15)</sup> This result indicates that the BLUE protocol is feasible and reproducible.

Recently, Silva et al. compared the accuracy of cardiothoracic ultrasound with that of an initial clinical evaluation, as measured against the final diagnosis made by an expert panel, in 78 ARF patients.<sup>(16)</sup> The authors found that the ultrasound approach was significantly more accurate than was the initial clinical approach (83% vs. 63%, respectively; p < 0.02). This finding indicates that the use of LUS data could have significantly improved the initial diagnosis.<sup>(16)</sup> Similarly, it has been shown that therapeutic management can be changed directly as a result of information provided by LUS in up to 47% of mechanically ventilated patients.<sup>(20)</sup> Interestingly, our results show similar accuracy rates, with accuracy being higher for LUS than for the initial clinical evaluation (84% vs. 65%).<sup>(16)</sup> However, our study was underpowered to find a significant difference.

In this study, LUS accuracy was significantly higher than was that of chest X-ray (84% vs. 43%; p = 0.009). Indeed, bedside LUS has been shown to have superior accuracy when evaluating patients with atelectasis, pneumothorax, pneumonia, or acute respiratory distress syndrome, compared with chest X-ray.<sup>(2,4,9,14,21)</sup>

In an attempt to increase concordance, all patients were evaluated in the same position and with the same probe. There is no recommendation for the duration of LUS training.<sup>(22-24)</sup> In the present study, in order to homogenize the interpretation of LUS findings, we arbitrarily

**Table 3** – Diagnostic performance of bedside lung ultrasound for each diagnosis.

| Diagnosis                        | Sensitivity | Specificity | Positive predictive value | Negative predictive value |
|----------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|---------------------------|
| Pneumonia (n = 17)               | 88%         | 90%         | 88%                       | 90%                       |
| Hemodynamic lung edema (n = 15)  | 85%         | 87%         | 80%                       | 91%                       |
| Obstructive lung disease (n = 4) | 67%         | 100%        | 100%                      | 94%                       |

chose a total of 5 hours of theoretical training and 10 supervised ultrasound examinations. With this training method, our operators were able to individually achieve substantial diagnostic agreement (kappa coefficient, 0.81).

Bedside LUS is rapidly becoming integral to the evaluation of critically ill patients. However, it is still not widely used in Brazil. Costs are often regarded as major barriers.<sup>(22)</sup> In a study conducted in Italy, the use of bedside LUS was associated with a 26% reduction in the total number of chest X-rays and a 47% reduction in the total number of CT scans.<sup>(25)</sup>

The main limitations of this study are its small sample size and the fact that it was conducted in a single center. Because our results are based mainly on the diagnoses of pneumonia and hemodynamic lung edema, further studies are needed to validate the BLUE protocol in the diagnosis of other causes of ARF. In addition, intra- and inter-operator variabilities were not assessed. Furthermore, as we followed the original BLUE protocol, our study did not incorporate the diagnosis of pleural effusion as an etiology of ARF, although LUS has great potential in the diagnosis of this pattern.<sup>(5)</sup>

In conclusion, this study, conducted in an ICU in Brazil, has demonstrated that the BLUE protocol is feasible and can easily be implemented in the ICU. After a brief training period, physicians are able to diagnose the main causes of ARF with accuracy.

## Acknowledgments

We would like to thank Dr. Charlotte Arbelot for having kindly authorized the reproduction of images from her personnel database.

## References

1. Koenig SJ, Narasimhan M, Mayo PH. Thoracic ultrasonography for the pulmonary specialist. *Chest*. 2011;140(5):1332-41. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-0348>
2. Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby JJ. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2004;100(1):9-15. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200401000-00006>
3. Bouhemad B, Zhang M, Lu Q, Rouby JJ. Clinical review: Bedside lung ultrasound in critical care practice. *Crit Care*. 2007;11(1):205. <http://dx.doi.org/10.1186/cc5668>
4. Manno E, Navarra M, Faccio L, Motevallian M, Bertolaccini L, Mfochivè A, et al. Deep impact of ultrasound in the intensive care unit: the "ICU-sound" protocol.

- Anesthesiology*. 2012;117(4):801-9. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e318264c621>
5. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2513-4>
6. Bouhemad B, Liu ZH, Arbelot C, Zhang M, Ferarri F, Le-Guen M, et al. Ultrasound assessment of antibiotic-induced pulmonary re-aeration in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2010;38(1):84-92. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b08cdb>
7. Remérand F, Dellamonica J, Mao Z, Ferrari F, Bouhemad B, Jianxin Y, et al. Multiplane ultrasound approach to quantify pleural effusion at the bedside. *Intensive Care Med*. 2010;36(4):656-64. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-1769-9>
8. Soummer A, Perbet S, Brisson H, Arbelot C, Constantin JM, Lu Q, et al. Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress\*. *Crit Care Med*. 2012;40(7):2064-72. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31824e68ae>
9. Dexheimer Neto FL, Dalcin Pde T, Teixeira C, Beltrami FG. Lung ultrasound in critically ill patients: a new diagnostic tool. *J Bras Pneumol*. 2012;38(2):246-56. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000200015>
10. Chavez MA, Shams N, Ellington LE, Naithani N, Gilman RH, Steinhoff MC, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2014;15:50. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-15-50>
11. Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, Arbelot C, Lu Q, Rouby JJ. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):341-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201003-0369OC>
12. Caltabeloti FP, Monsel A, Arbelot C, Brisson H, Lu Q, Gu WJ, et al. Early fluid loading in acute respiratory distress syndrome with septic shock deteriorates lung aeration without impairing arterial oxygenation: a lung ultrasound observational study. *Crit Care*. 2014;18(3):R91. <http://dx.doi.org/10.1186/cc13859>
13. Baldi G, Gargani L, Abramo A, D'Errico L, Caramella D, Picano E, et al. Lung water assessment by lung ultrasonography in intensive care: a pilot study. *Intensive Care Med*. 2013;39(1):74-84. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2694-x>
14. Ding W, Shen Y, Yang J, He X, Zhang M. Diagnosis of pneumothorax by radiography and ultrasonography: a meta-analysis. *Chest*. 2011;140(4):859-66. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-2946>
15. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest*. 2008;134(1):117-25. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-2800>
16. Silva S, Biendel C, Ruiz J, Olivier M, Bataille B, Geeraerts T, et al. Usefulness of cardiothoracic chest ultrasound in the management of acute respiratory failure in critical care practice. *Chest*. 2013;144(3):859-65. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-0167>
17. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ*. 2003;326(7379):41-4. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7379.41>

18. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med*. 2005;37(5):360-3.
19. Tutino L, Cianchi G, Barbani F, Batacchi S, Cammelli R, Peris A. Time needed to achieve completeness and accuracy in bedside lung ultrasound reporting in intensive care unit. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2010;18:44. <http://dx.doi.org/10.1186/1757-7241-18-44>
20. Xirouchaki N, Georgopoulos D. Impact of lung ultrasound on clinical decision making in critically ill patients: response to O'Connor et al. *Intensive Care Med*. 2014;40(7):1063. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3316-6>
21. Cortellaro F, Colombo S, Coen D, Duca PG. Lung ultrasound is an accurate diagnostic tool for the diagnosis of pneumonia in the emergency department. *Emerg Med J*. 2012;29(1):19-23. <http://dx.doi.org/10.1136/emj.2010.101584>
22. Bahner DP, Adkins EJ, Hughes D, Barrie M, Boulger CT, Royall NA. Integrated medical school ultrasound: development of an ultrasound vertical curriculum. *Crit Ultrasound J*. 2013;5(1):6. <http://dx.doi.org/10.1186/2036-7902-5-6>
23. Mosier JM, Malo J, Stolz LA, Bloom JW, Reyes NA, Snyder LS, et al. Critical care ultrasound training: a survey of US fellowship directors. *J Crit Care*. 2014;29(4):645-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.03.006>
24. Noble VE, Lamhaut L, Capp R, Bosson N, Liteplo A, Marx JS, et al. Evaluation of a thoracic ultrasound training module for the detection of pneumothorax and pulmonary edema by prehospital physician care providers. *BMC Med Educ*. 2009;9:3. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6920-9-3>
25. Peris A, Tutino L, Zagli G, Batacchi S, Cianchi G, Spina R, et al. The use of point-of-care bedside lung ultrasound significantly reduces the number of radiographs and computed tomography scans in critically ill patients. *Anesth Analg*. 2010;111(3):687-92. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181e7cc42>

## About the authors

---

### *Felippe Leopoldo Dexheimer Neto*

Doctoral Fellow. Graduate Program in Respiratory Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

### *Juliana Mara Stormovski de Andrade*

Intensivist. Intensive Care Unit, Ernesto Dornelles Hospital, Porto Alegre, Brazil.

### *Ana Carolina Tabajara Raupp*

Intensivist. Intensive Care Unit, Ernesto Dornelles Hospital, Porto Alegre, Brazil.

### *Raquel da Silva Townsend*

Intensivist. Intensive Care Unit, Ernesto Dornelles Hospital, Porto Alegre, Brazil.

### *Fabiana Gabe Beltrami*

Medical Student. Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

### *Hélène Brisson*

Hospital Practitioner. Multidisciplinary Intensive Care Unit (Prof. J.J. Roubey), Department of Anesthesiology and Critical Care, Pitié-Salpêtrière Hospital, *Assistance Publique-Hôpitaux de Paris* – AP-HP, Public Assistance-Paris Hospitals – *Université Pierre et Marie Curie* – UPMC, Pierre and Marie Curie University – Paris 6, Paris, France.

### *Qin Lu*

Hospital Practitioner. Multidisciplinary Intensive Care Unit (Prof. J.J. Roubey), Department of Anesthesiology and Critical Care, Pitié-Salpêtrière Hospital, *Assistance Publique-Hôpitaux de Paris* – AP-HP, Public Assistance-Paris Hospitals – *Université Pierre et Marie Curie* – UPMC, Pierre and Marie Curie University – Paris 6, Paris, France.

### *Paulo de Tarso Roth Dalcin*

Associate Professor. Department of Internal Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

## Rinossinusite crônica e polipose nasossinusal na fibrose cística: atualização sobre diagnóstico e tratamento\*

Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis:  
update on diagnosis and treatment

Suzie Hyeona Kang, Paulo de Tarso Roth Dalcin, Otavio Bejzman Piltcher,  
Raphaella de Oliveira Migliavacca

### Resumo

A fibrose cística (FC) é uma doença genética irreversível, mas os avanços no tratamento têm aumentado a expectativa de vida dos pacientes. O acometimento das vias aéreas superiores, principalmente por alterações patológicas dos seios paranasais, é prevalente nesses pacientes, embora muitos apresentem poucos sintomas. O objetivo desta revisão é discutir a fisiopatologia e o manejo terapêutico atual da rinossinusite crônica (RSC) na FC. A revisão fundamentou-se nas evidências mais recentes, classificadas em conformidade com os critérios do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. Quando sintomática, a RSC com pólipos nasais pode afetar a qualidade de vida e as exacerbações pulmonares, já que os seios paranasais podem ser colonizados por bactérias patogênicas, principalmente a *Pseudomonas aeruginosa*. Essa bactéria tem papel crucial na morbidade e mortalidade após o transplante pulmonar em pacientes com FC. Embora o tratamento clínico das vias aéreas superiores seja indicado no manejo inicial, a indicação é muitas vezes extrapolada de estudos sobre RSC na população geral. A cirurgia é a alternativa quando o quadro nasossinusal é refratário à terapia não invasiva. Mais estudos são necessários para compreender melhor o acometimento das vias aéreas superiores e melhorar o manejo da RSC na FC, a fim de preservar a função pulmonar e evitar procedimentos invasivos desnecessários.

**Descritores:** Doenças nasais; Fibrose cística; Pólipos nasais; Seios paranasais; Sinusite.

### Abstract

Although cystic fibrosis (CF) is an irreversible genetic disease, advances in treatment have increased the life expectancy of CF patients. Upper airway involvement, which is mainly due to pathological changes in the paranasal sinuses, is prevalent in CF patients, although many are only mildly symptomatic (with few symptoms). The objective of this literature review was to discuss the pathophysiology and current therapeutic management of chronic rhinosinusitis (CRS) in CF patients. The review was based on current evidence, which was classified in accordance with the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine criteria. When symptomatic, CRS with nasal polyps can affect quality of life and can lead to pulmonary exacerbations, given that the paranasal sinuses can be colonized with pathogenic bacteria, especially *Pseudomonas aeruginosa*. Infection with *P. aeruginosa* plays a crucial role in morbidity and mortality after lung transplantation in CF patients. Although clinical treatment of the upper airways is recommended as initial management, this recommendation is often extrapolated from studies of CRS in the general population. When sinonasal disease is refractory to noninvasive therapy, surgery is indicated. Further studies are needed in order to gain a better understanding of upper airway involvement and improve the management of CRS in CF patients, with the objective of preserving lung function and avoiding unnecessary invasive procedures.

**Keywords:** Nose diseases; Cystic fibrosis; Nasal polyps; Paranasal sinuses; Sinusitis.

### Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença genética irreversível cujo padrão de hereditariedade é autossômico recessivo. A doença foi mapeada no braço longo do cromossomo 7 (7q31), que codifica a proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR, reguladora de

\*Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Suzie Hyeona Kang, Avenida Soledade, 569, sala 805-806, Torre Beta, Petrópolis, CEP 90470-340, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 51 3378-9998. E-mail: suziekang82@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 23/6/2014. Aprovado, após revisão, em 6/11/2014.

condutância transmembrana da FC). Cerca de 1.000 mutações causadoras de FC já foram identificadas, sendo a  $\Delta F508$  a mais comum.<sup>(1)</sup> Em geral, apresenta-se como envolvimento multissistêmico, caracterizado por doença pulmonar progressiva, disfunção pancreática exócrina, doença hepática, problemas na motilidade intestinal, infertilidade masculina e concentrações elevadas de eletrólitos no suor em decorrência da hiperviscosidade dos líquidos produzidos pelas glândulas mucosas.<sup>(2)</sup>

É bem estabelecido que pacientes com FC têm acometimento das vias aéreas superiores, sendo que muitos desenvolvem quadro de rinossinusite crônica (RSC), que tem um efeito negativo na qualidade de vida desses pacientes. Os avanços no tratamento médico aumentaram a expectativa de vida dos pacientes com FC nos últimos anos.<sup>(3)</sup> Esse fato aumentou o foco no manejo das morbidades, incluindo a doença nasossinusal. O objetivo da presente revisão foi discutir a fisiopatologia, a influência no quadro pulmonar, os sintomas, o diagnóstico e o manejo terapêutico da RSC na FC.

## Métodos

A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados MEDLINE (PubMed), SciELO e Biblioteca Cochrane por meio dos termos e operadores booleanos (cystic fibrosis [Title]) AND (sinusitis [Title/Abstract] OR paranasal sinuses [Title/Abstract] OR upper airways [Title/Abstract]), usados para identificar títulos e resumos de artigos originais e de revisão publicados entre os anos de 1960 e 2013. A busca limitou-se a artigos em língua inglesa, espanhola ou portuguesa. Foram selecionados os artigos mais recentes e relevantes para a atualização das informações sobre o tratamento da doença nasossinusal na FC.

## Critérios para o diagnóstico de RSC e polipose nasossinusal

De acordo com as diretrizes do *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012*,<sup>(4)</sup> é considerado portador de rinossinusite o paciente com inflamação nasal e dos seios paranasais que apresente dois ou mais dos seguintes sintomas:

- congestão nasal
- drenagem de secreção nasal anterior ou posterior
- pressão ou dor facial

- redução ou perda do olfato

Esses sintomas podem ser acompanhados de sinais endoscópicos (de pólipos nasais, secreção purulenta em meato médio e/ou edema e obstrução mucosa primariamente no meato médio), de alterações radiológicas no sistema paranasal ou de ambos. Dependendo da duração, a doença pode ser dividida em aguda/intermitente (< 12 semanas com completa resolução dos sintomas) e crônica/persistente (> 12 semanas de sintomas sem resolução completa).

A polipose nasal é considerada um subgrupo da RSC.<sup>(4)</sup> Em pacientes com FC, é comum serem constatadas alterações radiológicas extensas na ausência de sintomas ou sinais endoscópicos, o que muitas vezes confunde o real significado clínico desses achados.<sup>(5)</sup>

## Epidemiologia

Apesar da grande variabilidade de apresentação fenotípica da FC, o envolvimento pulmonar e nasossinusal ocorre em 90-100% dos pacientes.<sup>(6)</sup> Cerca de 80% dos pacientes com FC apresentam obstrução nasal, 25% apresentam anosmia e mais de 50% têm queixas como rinorreia e cefaleia.<sup>(7)</sup> A prevalência de polipose nasal em pacientes com FC parece depender da idade, com um aumento durante a adolescência, variando de 6 a 48%.<sup>(8)</sup>

## Patogênese da doença nasossinusal na FC

Muitos fatores parecem contribuir para o inadequado *clearance* mucociliar na FC, embora esses pacientes apresentem estrutura e batimentos ciliares dentro da normalidade. Primeiramente, as alterações viscoelásticas do muco, secundárias à condutância anormal do cloro, teriam papel crucial na origem da doença nasossinusal. A colonização pela bactéria *Pseudomonas aeruginosa*, que demonstra uma afinidade particular pela mucosa respiratória, também contribuiria para a alteração do *clearance*. Muitas substâncias são liberadas pela presença das bactérias, como os derivados da homolisina e da fenazina. Elas causariam uma redução do batimento ciliar, e a inflamação crônica causaria hiperplasia de células caliciformes, metaplasia escamosa e perda das células ciliadas. Macroscopicamente, esses fatores levam à obstrução dos óstios sinusais, resultando em estase de muco infectado, inflamação local e troca inadequada de gases. O aumento da

PaCO<sub>2</sub> causa edema de mucosa, diminuição da função ciliar e, consequentemente, colonização bacteriana.<sup>(1)</sup>

Alguns autores sugerem que possa haver uma relação entre a correlação genótipo-fenótipo e RSC. Um elevado risco de polipose nasal em pacientes homozigotos para  $\Delta F508$  ou outras mutações graves foi encontrado (Figura 1), apesar de não ter correlação clara com a gravidade da FC.<sup>(9)</sup> Outros trabalhos não comprovaram essa hipótese, e alguns estudos até relataram melhor função pulmonar e estado nutricional em pacientes com FC e polipose nasal.<sup>(10,11)</sup> Alguns estudos genéticos sugerem que a mutação da CFTR responsável pela FC possa por si só ser um fator predisponente para a doença nasossinusal, já que uma prevalência aumentada de mutações dessa proteína foi encontrada na população geral com RSC.<sup>(12)</sup>

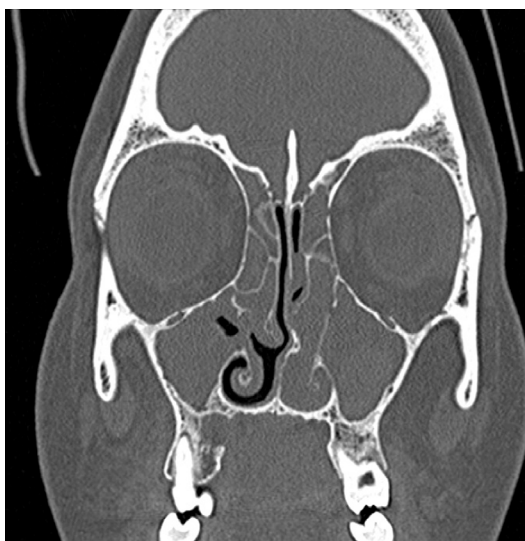
Pacientes com FC frequentemente apresentam alterações anatômicas nasossinusais. Vários fatores contribuem para a hipoplasia sinusal, incluindo distúrbios do crescimento secundários a infecções crônicas graves e inflamação precoce ou alteração no crescimento e embriogênese via uma mutação genética. Supõe-se que a erosão da parede lateral nasal ocorra em virtude de uma osteíte ou da pressão exercida pela presença de polipose ou muco espessado contra a parede medial dos seios, levando à formação de “pseudomucocele” (Figura 2).<sup>(13)</sup> Quando essas alterações estão presentes em pacientes pediátricos, deve-se ter

uma alta suspeita de FC.<sup>(14)</sup> Um estudo constatou que pacientes homozigotos para  $\Delta F508$  tiveram maior probabilidade de hipoplasia sinusal frontal, maxilar e esfenoidal quando comparados àqueles com outras mutações da proteína CFTR.<sup>(14)</sup>

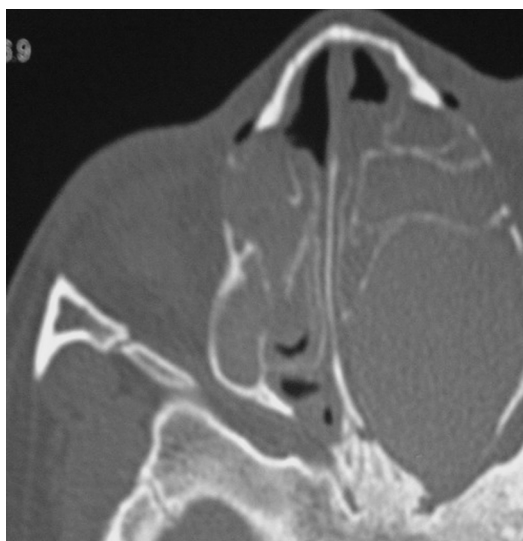
Tanto a explicação para a alta prevalência da polipose nasossinusal como a fisiopatologia da doença permanecem incertas. A obstrução nasal causando deficiência na circulação sanguínea e a atopia também já foram aventadas como hipóteses.<sup>(15)</sup> Estudos nos anos 1990 demonstraram que a prevalência de atopia nos pacientes com FC não era maior do que na população geral.<sup>(16)</sup> Ainda, a histopatologia da FC difere da dos pólipos relacionados a atopia pela ausência de infiltrado eosinofílico. É importante ressaltar que uma causa etiológica singular para a polipose nasal não explica sua patogênese, sendo a inflamação crônica provavelmente o principal fator nessa doença.<sup>(5)</sup>

## Papel das vias aéreas superiores na doença pulmonar

A importância do comprometimento nasossinusal na FC reside no fato de que poderia exacerbar o quadro pulmonar, visto que serviria como um reservatório bacteriano. Gotejamento pós-nasal tem sido considerado uma das principais causas de infecções das vias aéreas inferiores, possivelmente devido à idêntica flora bacteriana nos seios paranasais e nas vias aéreas inferiores.<sup>(17)</sup>



**Figura 1** – Polipose nasal em paciente adolescente com fibrose cística, homozigoto para a mutação  $\Delta F508$ .



**Figura 2** – Pseudomucocele etmoidal em criança de 6 anos, portadora de fibrose cística.

A obstrução dos seios secundária ao muco espesso e impactado contribuiria para a presença de microrganismos ao longo da árvore respiratória. A deficiência das vias áreas superiores em exercer seu papel de filtrar, umidificar e aquecer o ar inspirado pode ser um fator agravante da piora da função pulmonar devido às infecções repetidas. Isso permite que patógenos, tais como *Pseudomonas* spp., colonizem cronicamente a via respiratória e comprometam a imunidade aérea local.<sup>(18)</sup>

## Doença nasossinusal e transplante pulmonar

Após o transplante pulmonar, a maior causa de morbidade e mortalidade é a pneumonia causada pela *P. aeruginosa*, com provável origem na colonização nasossinusal. Um estudo mostrou uma correlação significativa entre colonização bacteriana dos seios paranasais e infecção do enxerto pulmonar após cirurgia endoscópica sinusal funcional (CESF), principalmente por essa bactéria. Pacientes submetidos a CESF pré-transplante tinham uma menor contagem bacteriana paranasal, correlacionada com culturas bacterianas reduzidas no lavado broncoalveolar.<sup>(19)</sup> Um estudo antigo mostrou que a instilação diária de tobramicina por cateter via antrostomia maxilar tornava as culturas para *P. aeruginosa* negativas.<sup>(20)</sup> Em outro estudo comparativo, semelhante ao anterior, foi demonstrada diminuição da recorrência de de

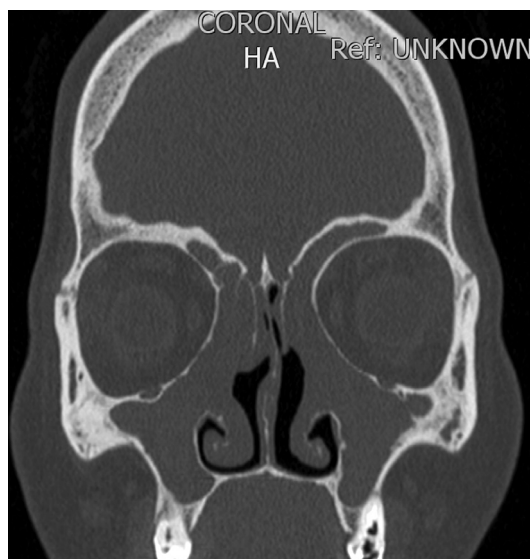
RSC após CESF e lavagem nasal com tobramicina, apesar de não ter havido diferença significativa na colonização por *P. aeruginosa*.<sup>(17)</sup>

## Diagnóstico

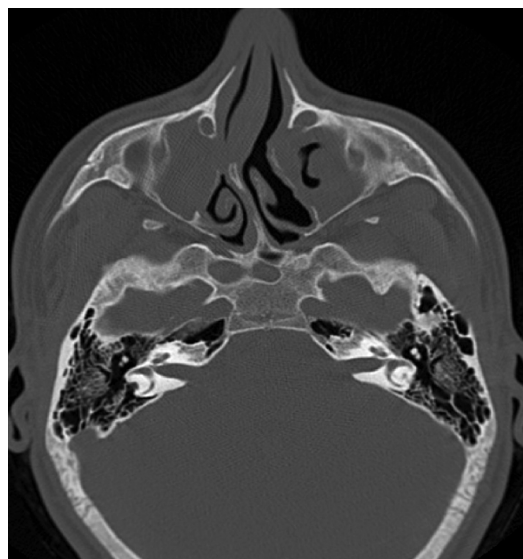
### Anamnese e exame físico

Os sintomas de rinossinusite são menos relatados do que o esperado, com apenas 10% dos pacientes pediátricos e adolescentes com FC tendo alguma queixa significativa em relação a sintomas nasossinusais, embora os exames de imagem e endoscópicos estejam alterados.<sup>(7)</sup> Considera-se que a ausência de um estado basal saudável comparativo seja o motivo da adaptação aos sintomas nasossinusais. Quando ocorrem sintomas, os pacientes relatam queixas relacionadas principalmente a polipose nasal (Figura 3), com consequente obstrução nasal. Além disso, a deformidade na parede nasal lateral pode exacerbar a obstrução (Figura 4).<sup>(8)</sup>

Em um estudo retrospectivo em pacientes pediátricos, os sintomas iniciais foram obstrução nasal (62%), rinorreia (64%) e respiração bucal (38%). Tosse (60%), distúrbios do sono (37%), cefaleia (32%) e anosmia (12%) também foram queixas crônicas relatadas em pacientes pediátricos.<sup>(7)</sup> O sintoma de cefaleia é mais prevalente em adolescentes e adultos, geralmente tornando-se um sintoma crônico.<sup>(3)</sup>



**Figura 3** – Polipose nasal generalizada e hipoplasia de seio frontal em paciente adulto com fibrose cística, já submetido a cirurgia nasal, sem sintomas nasossinusais.



**Figura 4** – Medialização da parede nasal lateral com desvio septal obstrutivo em paciente adulto com fibrose cística, causando sintomas de obstrução nasal bilateral.

Ao exame físico, algumas evidências de doença nasossinusal podem ser encontradas, como deformidade facial, alargamento da raiz nasal, hipertelorismo e proptose ocular. Congestão e hiperemia da mucosa nasal, secreção abundante, pólipos e a medialização da parede nasal lateral podem ser visualizadas tanto na rinoscopia anterior como no exame endoscópico.<sup>(7)</sup>

### Imagem

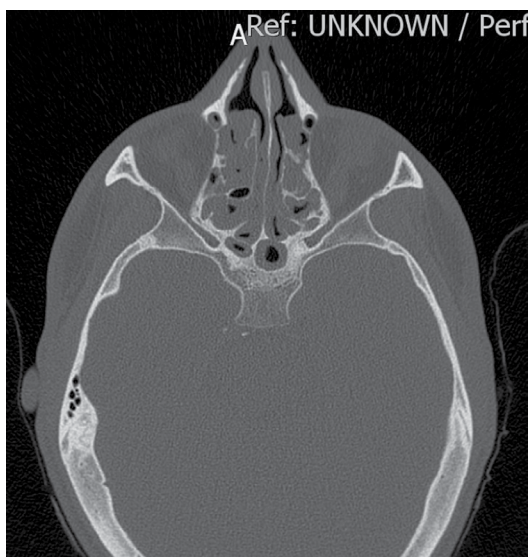
Características específicas em exames de imagem dos seios paranasais têm sido descritas em portadores de FC, como hipoplasia frontal e esfenoidal (Figura 5), desmineralização do processo uncinado e medialização da parede lateral nasal.<sup>(21)</sup> Observa-se opacificação dos seios paranasais em exames de CT na maioria desses pacientes após 8 meses de idade. Ocorre uma menor quantidade de variantes da pneumatização sinusal, como células de Haller ou células *agger nasi*. Os seios maxilares costumam ter dimensões reduzidas, o seio etmoidal posterior geralmente cresce mais rápido do que o anterior, gerando inversão na relação da extensão do labirinto etmoidal.<sup>(7)</sup> A presença de agenesia frontal (Figure 6) e uma opacificação maxiloetmoidal maior que 75% já foram propostas como critérios patognomônicos de FC.<sup>(22)</sup>

A TC é o exame de imagem padrão ouro, principalmente para planejamento cirúrgico. Entretanto, as alterações tomográficas não são

úteis como medidas de desfecho para indicar o tratamento médico ou cirúrgico da RSC.<sup>(23)</sup> A ressonância magnética nuclear permite uma melhor diferenciação entre mucosa, pólipos e secreções retidas do que a TC, mas não define muito bem as estruturas ósseas.<sup>(24)</sup>

### Bacteriologia dos seios paranasais

O exame de escarro e a cultura de aspirado dos meatos médios são utilizados para direcionar a antibioticoterapia. Os patógenos mais prevalentes na FC são a *Staphylococcus aureus* e a *P. aeruginosa*, sendo que esta última é a maior responsável pela destruição do parênquima pulmonar. A colonização pulmonar pela *P. aeruginosa* teve correlação significativa com a presença de polipose nasal, cuja prevalência aumentava com o maior tempo de colonização pelo patógeno.<sup>(25)</sup> A mudança de fenótipo pela *P. aeruginosa* para crescimento mucoide em macrocolônias, que inibem a fagocitose, é o principal fator de persistência da infecção na via aérea, tornando-se um biofilme e aumentando sua resistência, apesar da intensa resposta inflamatória.<sup>(26)</sup> A identificação precoce da infecção por *Pseudomonas* spp. é essencial para a introdução de terapia de erradicação, cujo objetivo é impedir ou postergar a infecção crônica pela bactéria em uma fase na qual as cepas são mais susceptíveis aos antibióticos.<sup>(27)</sup>



**Figura 5** – Corte axial de TC de seios da face, evidenciando hipoplasia de seio esfenoidal em paciente de 25 anos com fibrose cística.



**Figura 6** – Corte sagital de TC de seios da face, evidenciando aplasia de seio frontal em paciente de 40 anos com fibrose cística.

Outras bactérias comuns em pacientes com FC são *Haemophilus influenza*, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans* e *Stenotrophomonas maltophilia*.<sup>(16)</sup> Apesar do déficit do *clearance* mucociliar inerente à doença, os pacientes com FC não são mais susceptíveis a infecções virais das vias aéreas superiores do que aqueles sem a doença.<sup>(28)</sup>

Patógenos não bacterianos como *Aspergillus* spp. também são encontrados nos aspirados sinusais em mais de 40% dos adultos com FC, significando muitas vezes mais uma colonização do que uma doença invasiva.<sup>(29)</sup> Em um estudo para detectar especificamente doença fúngica sinusal em FC, 33,3% das culturas foram positivas para fungo, sendo a *Candida albicans* a mais frequentemente isolada. Outros fungos isolados são *A. fumigatus*, *Bipolaris* spp., *Exserohilum* spp. e *Penicillium* spp.<sup>(30)</sup>

Tratamento clínico

O manejo conservador é considerado o passo inicial no tratamento da RSC em pacientes com FC. Vários tratamentos com corticosteroides nasais em spray, descongestionantes, anti-histamínicos e irrigação salina são rotineiramente utilizados sem uma avaliação específica da sua eficácia. A Tabela 1 mostra um sumário das terapias utilizadas na RSC, com seu nível de evidência atual e grau

de recomendação conforme os critérios do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*, de 2011,<sup>(31)</sup> comparando essas recomendações em pacientes com e sem FC.

Lavagem nasal

Soro fisiológico (0,9%) ou soro hipertônico são empregados para lavar secreções, debris e crostas nasais. O soro hipertônico tem a vantagem de ter um efeito descongestionante osmótico na mucosa nasal, embora cause leve ciliostase reversível.<sup>(32)</sup> Uma meta-análise da Cochrane concluiu que a qualidade de vida em pacientes com RSC era melhor com a lavagem nasal do que sem.<sup>(33)</sup> Não existem estudos em pacientes com FC portadores de RSC, e essas recomendações são extrapoladas de estudos de pacientes sem FC. Embora se advogue que a solução salina a 7% seja mais adequada para pacientes com FC em virtude de seu efeito mucolítico, resultando em melhora na qualidade de vida e diminuição das exacerbações pulmonares,<sup>(34)</sup> as soluções salinas a 3% disponíveis comercialmente são as mais utilizadas (evidência IV; recomendação grau D).

Descongestionantes nasais

Os descongestionantes nasais (oximetazolina, fenilefrina e xilometazolina) diminuem a congestão dos cornetos inferiores, mas não afetam

Tabela 1 – Níveis de evidências e graus de recomendação dos estudos a respeito do tratamento da rinossinusite crônica em pacientes com e sem fibrose cística.<sup>a</sup>

| Tratamento                    | Pacientes sem FC                     |               | Pacientes com FC |
|-------------------------------|--------------------------------------|---------------|------------------|
|                               | RSCsPN                               | RSCcPN        | RSC              |
| Irrigação salina nasal 0,9%   | Ia (A)                               | Ib (D)        | IV (D)           |
| Irrigação salina nasal 3%     | Ia (A)                               | Ib (D)        | IV (D)           |
| Nebulização hipertônica 7%    | N/A                                  | N/A           | N/A              |
| Antibiótico oral < 4 semanas  | II (B)                               | Ib/Ib(-)* (C) | SDD              |
| Antibiótico oral > 12 semanas | Ib (C)                               | III (C)       | III (C)          |
| Macrolídeos                   | Ib (C)                               | III (C)       | III (C)          |
| Antibiótico tópico nasal      | Ib(-) <sup>b</sup> (A-) <sup>c</sup> | SDD           | IIb (B)          |
| Corticosteroide sistêmico     | IV (C)                               | Ia (A)        | IV (D)           |
| Corticosteroide nasal         | Ia (A)                               | Ia (A)        | Ib (A)           |
| DNase humana recombinante     | SDD                                  | SDD           | IIa (B)          |
| Descongestionante nasal       | SDD                                  | SDD           | IV (D)           |
| Antileucotrienos              | SDD                                  | Ib(-)*        | SDD              |
| Ibuprofeno                    | SDD                                  | N/A           | IV (D)           |
| CESF isolada                  | III                                  | III           | III (B/C)        |

FC: fibrose cística; RSCsPN: rinossinusite crônica sem polipose nasal; RSCcPN: rinossinusite crônica com polipose nasal; SDD = sem dados disponíveis; e CESF: cirurgia endoscópica sinusal funcional. <sup>a</sup>De acordo com o *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*, de 2009.<sup>(31)</sup> <sup>b</sup>Ib(-): evidências da categoria Ib, porém provenientes de estudo com desfecho negativo. <sup>c</sup>(A-): recomendação grau A para não uso.

diretamente os seios maxilares e etmoidais. Uma congestão “rebote” pode ocorrer quando essas substâncias são usadas durante mais de uma semana, causando dependência física e rinite medicamentosa,<sup>(35)</sup> o que contraindica seu uso rotineiro (evidência IV; recomendação grau D).

### ***Corticosteroides nasais***

Foi realizado apenas um ensaio clínico randomizado (ECR) com corticosteroide tópico nasal em pacientes com FC, que foram tratados com 100 µg de betametasona nasal 2 vezes ao dia por 6 semanas. O estudo mostrou uma redução significativa dos sintomas e dos pólipos nasais.<sup>(36)</sup> Embora os pólipos na FC tenham um predomínio histológico de neutrófilos, que teoricamente não responderiam a esteroides, estudos têm mostrado efeitos positivos de seu uso pelo provável efeito anti-inflamatório dessa classe medicamentosa<sup>(37)</sup> (evidência Ib; recomendação grau A).

### ***Corticosteroides orais***

O uso de corticosteroides orais por um curto período no início do tratamento da rinossinusite com antibiótico pode melhorar os efeitos terapêuticos, mas essa questão ainda é controversa. A RSC quase sempre coexiste com a doença pulmonar, e os pacientes acabam recebendo vários cursos de antibióticos para o tratamento das exacerbações pulmonares. O uso frequente de antibióticos pode explicar a reduzida incidência de complicações da rinossinusite.<sup>(38)</sup> Uma revisão de ECR da Cochrane a respeito de corticosteroides orais na FC demonstrou menor progressão da doença pulmonar, redução das hospitalizações por exacerbações respiratórias e melhora da qualidade de vida, mas não relatou efeitos nos sintomas nasossinuais.<sup>(39)</sup> O uso de corticosteroides orais na RSC é largamente indicado, mas surpreendentemente há poucas evidências sobre seu uso na literatura, principalmente na RSC sem polipose nasal (evidência IV; recomendação grau D).

### ***DNase humana recombinante***

A DNase humana recombinante reduz a viscosidade das secreções da via aérea na FC pela clivagem do DNA extracelular. A inalação nasal de DNase humana recombinante foi estudada em pacientes submetidos a CESF, mostrando que houve redução do edema da mucosa mais de 3

anos após a cirurgia, menor recorrência de pólipos nasais e menor necessidade de procedimentos nasossinuais no grupo tratado.<sup>(40)</sup> Em um ECR, mostrou-se que o tratamento com DNase humana recombinante por 8 semanas melhorou os sintomas nasais e o aspecto tomográfico e endoscópico dos seios paranasais. Entretanto, sua eficácia parece depender do alargamento cirúrgico dos óstios paranasais para permitir a chegada do medicamento à mucosa sinusal<sup>(35)</sup> (evidência IIa; recomendação grau B).

### ***Antibióticos orais***

Os antibióticos são um componente integral do manejo medicamentoso da rinossinusite na FC e geralmente são utilizados por um período de 3 a 6 semanas.<sup>(16)</sup> O tempo ideal de tratamento ainda não está definido, mas recomenda-se um longo curso de antibioticoterapia na FC em virtude da alteração da função mucociliar por transporte iônico defeituoso e da presença de agentes bacterianos (*P. aeruginosa* e *Streptococcus pneumoniae*) que induziriam uma maior redução do *clearance* mucociliar.<sup>(41)</sup>

A escolha da antibioticoterapia é empírica, mas como trabalhos mostram que a *P. aeruginosa* é um dos patógenos mais encontrados na FC, tanto na via aérea inferior como na superior, o tratamento deve ter cobertura contra essa bactéria. Medicamentos como a ciprofloxacina e a azitromicina são os mais utilizados nos pacientes, tanto no controle de exacerbações como na profilaxia.<sup>(6)</sup>

O uso da azitromicina em longo prazo reduz a inflamação da via aérea e a destruição do parênquima pulmonar em pacientes colonizados por essa bactéria, fato já comprovado em ECR.<sup>(42,43)</sup> Os possíveis mecanismos de ação incluem ações diretas no patógeno e no hospedeiro. A diminuição da virulência de bactérias, em especial da *P. aeruginosa*, e um efeito bactericida tardio, assim como a diminuição da aderência na via aérea, da motilidade e da produção de biofilme pelas *Pseudomonas* spp. são os possíveis efeitos do agente.<sup>(44)</sup>

Baixas doses de macrolídeos por período prolongado têm sido usadas em pacientes com RSC devido ao fato de que essas substâncias têm função na modulação da inflamação crônica. Os antibióticos da classe dos macrolídeos são considerados promissores no tratamento da RSC em virtude de seu adicional efeito de diminuição

da produção de IL-8, e consequentemente, do tamanho do pólipó nasal (evidência III; recomendação grau C).<sup>(45)</sup>

### **Antibióticos tópicos**

O uso da tobramicina tópica, um antibiótico da família dos aminoglicosídeos, por inalação no tratamento de infecções crônicas da via aérea inferior pela *P. aeruginosa* é bem estabelecido.<sup>(41)</sup> Em uma revisão sistemática, foi constatado que não havia evidências suficientes para seu uso generalizado em pacientes com RSC, mas foi relatado um benefício significativo na população de pacientes com FC e RSC, principalmente no manejo pós-cirúrgico de pacientes submetidos a CESF.<sup>(46)</sup> O uso da colistina e do aztreonam de forma inalatória na terapia da via aérea inferior é embasado por fortes evidências, mas ainda não existem estudos sobre seu uso no tratamento da RSC na FC (evidência IIb; recomendação grau B).<sup>(5)</sup>

### **Antileucotrienos**

Os leucotrienos são mediadores inflamatórios presentes em várias doenças do trato respiratório. Medicamentos antileucotrienos (montelucaste e zafirlucaste) são indicados com segurança para pacientes com rinite e asma grave, dependentes de corticosteroides e com intolerância a salicilatos. Por sua ação anti-inflamatória, são mais recomendados para RSC com polipose nasal, sendo alternativa ao uso de corticosteroides orais, associando-se a corticosteroides tópicos. Uma meta-análise recente demonstrou uma pequena melhora dos sintomas nasossinusais em pacientes com RSC e polipose nasal sem FC, mas sem grande relevância clínica com o uso dos antileucotrienos associado ao uso de corticosteroides nasais.<sup>(47)</sup> Um ECR mostrou que o montelucaste reduz a inflamação eosinofílica na FC, com efeitos positivos na função pulmonar, sugerindo um papel benéfico na prevenção do remodelamento e da doença bronquiolar.<sup>(48)</sup> Em relação à RSC na FC, não há dados disponíveis a respeito dessa classe medicamentosa (sem evidência disponível).

### **Tratamento cirúrgico**

Muitos pacientes com FC não respondem satisfatoriamente ao manejo clínico da RSC; 10-20% desses pacientes são submetidos a cirurgia dos seios paranasais. Muitos acabam necessitando de cirurgia revisional em virtude de sinusopatia

crônica.<sup>(49)</sup> A indicação da CESF rotineira para tratamento da doença nasossinusal na FC é controversa, já que a gravidade de sua apresentação clínica está sujeita a influências multifatoriais. Os pacientes que mais se beneficiam da cirurgia são aqueles que desenvolvem quadro recorrente devido a uma anormalidade anatômica que obstrui a drenagem dos seios, principalmente com a presença de polipose nasal.<sup>(42)</sup> Vários pacientes apresentam opacificação total do seio maxilar, mas com aeração normal dos seios etmoidais. Nesses pacientes, uma doença avançada limitada ao seio maxilar (comparável a mucocoele) poderia causar poucos sintomas e não exigir tratamento cirúrgico.<sup>(5)</sup>

Devido à cronicidade do quadro e como o principal objetivo do tratamento cirúrgico é a melhora dos sintomas, cirurgias menos invasivas, como a polipectomia, já foram propostas. Entretanto, estudos demonstraram que pacientes submetidos a polipectomia tinham maior recorrência precoce dos pólipos do que aqueles submetidos a polipectomia combinada com procedimentos mais extensos, como a etmoidectomia intranasal e a antrostomia.<sup>(50,51)</sup> Sugere-se que a CESF seja considerada em pacientes com FC quando houver uma persistente obstrução nasal mesmo após tratamento clínico, uma obstrução anatômica em exame endoscópico ou tomográfico, uma correlação com sintomas nasossinusais e exacerbações pulmonares, principalmente em casos de pré-transplante pulmonar, ou sintomas como dor facial ou cefaleia afetando a qualidade de vida.<sup>(22)</sup>

Um estudo mostrou que houve redução das hospitalizações nos pacientes com FC nos primeiros 6 meses após a CESF.<sup>(52)</sup> Uma recente revisão sistemática mostrou que a CESF é segura em pacientes com FC, e que há melhora dos sintomas subjetivos, como obstrução nasal, rinorreia, cefaleia, dor facial e olfato. Entretanto, não foi constatada melhora nos testes de função pulmonar após a cirurgia.<sup>(53)</sup> Após essa revisão sistemática, um estudo de coorte prospectivo examinou os efeitos da CESF com terapia antibiótica adjuvante na colonização bacteriana das vias aéreas inferiores após um ano de cirurgia. Os resultados do estudo mostraram um decréscimo significativo de crescimento de bactérias patogênicas em culturas de escarro após a CESF, principalmente em pacientes com FC que tinham culturas sinusais e de escarro

positivas para o mesmo patógeno (evidência III; recomendação grau B/C).<sup>(54)</sup>

## Pesquisas futuras

### *Gentamicina intranasal*

A aplicação tópica de gentamicina parece reduzir a diferença de potencial nasal em pacientes com FC devido ao mecanismo de correção da expressão gênica de alelos de *CFTR*. Aminoglicosídeos nasais via nebulização já foram estudados em pacientes sem FC com RSC, mostrando uma diminuição da colonização bacteriana na via nasal, assim como diminuição da reação inflamatória.<sup>(55)</sup>

### *Ibuprofeno*

Recentes estudos descreveram efeitos terapêuticos com altas doses de ibuprofeno no tratamento da doença pulmonar progressiva em crianças com FC. Uma pequena série de pacientes com FC e polipose nasal mostrou benefício com o uso desse medicamento, mas maiores estudos são necessários para avaliar sua eficácia.<sup>(56)</sup>

### *Moduladores da proteína CFTR*

Novas estratégias terapêuticas que tentam resgatar a atividade da proteína CFTR têm sido aprovadas em grupos seletos de pacientes com FC. As três drogas que entraram em teste clínico foram o ivacaftor (VX-770), lumacaftor (VX-809) e ataluren (PTC124). O ivacaftor resultou em melhora significativa da função pulmonar em pacientes com FC portadores da mutação G551D, sendo aprovado recentemente pela *Food and Drug Administration* dos EUA para uso em indivíduos maiores de 6 anos com mutações específicas.<sup>(57)</sup> Em relação ao seu efeito na mucosa nasossinusal, não há estudos até o momento. Entretanto, como essas novas moléculas tentam “potencializar” os canais defeituosos de cloro, presume-se que tenham um efeito benéfico na doença nasossinusal em alguns pacientes com FC.

### *Terapia gênica*

A terapia gênica é considerada a última solução para a FC, mas ainda é uma terapia em vias de pesquisa. Já foram realizados estudos em que as cavidades nasais foram alvo de transferência de terapia gênica.<sup>(58)</sup> Um ECR estudou o gene *CFTR*,

que foi transferido via um vírus adenoassociado para a mucosa nasal. O método possibilitou a correção da voltagem anormal da mucosa nasal e reduziu a recorrência da rinossinusite durante o primeiro mês.<sup>(59)</sup>

### *Sinusoplastia por balão*

A sinusoplastia por cateter com balão é uma nova alternativa terapêutica para pacientes com RSC. Foi introduzida em 2006 e tem se mostrado tão eficaz como a CESF. Recentemente, essa nova técnica tem sido avaliada para o tratamento da RSC na população pediátrica. A sinusoplastia por cateter com balão tem se mostrado segura e eficaz, com a vantagem de não remover tecido mucoso, permitindo sua preservação.<sup>(60)</sup> Essa modalidade não foi estudada em pacientes com FC, mas pode ser considerada uma alternativa menos invasiva para a RSC, principalmente na faixa etária pediátrica.

## Considerações finais

A doença nasossinusal é comum em crianças e adultos com FC. Ao avaliar um paciente com RSC, os achados de pólipos nasais não eosinofílicos, os achados de bactérias incomuns ou achados radiológicos específicos podem sugerir o diagnóstico de FC, mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais ou pulmonares. Especificamente em crianças com RSC, deve-se pensar em FC até que se prove o contrário, estando sempre indicada uma investigação da doença. Quando se torna sintomática, a RSC com polipose nasal desfavorece a função de filtração das vias aéreas superiores, contribuindo para que a área nasossinusal seja um hospedeiro de patógenos, tais como a *P. aeruginosa*.

A fisiopatologia da FC predispõe a mucosa nasossinusal à inflamação crônica e infecções recorrentes por estase de muco e alterações anatômicas que diminuem a aeração sinusal. A gravidade da doença nasossinusal pode afetar o estado pulmonar e contribuir para suas exacerbações. A CESF tem um papel importante quando o tratamento conservador não resolve os sintomas e quando a doença nasossinusal está ligada a deterioração do quadro pulmonar. Entretanto, a mucosa patológica persiste após a cirurgia, causando altas taxas de recorrência da RSC, exigindo mais estudos em relação ao manejo perioperatório, com foco no uso de antibióticos

pré e pós-operatórios e agentes antiinflamatórios. Tais estudos podem oferecer um melhor manejo da RSC, prevenindo a recorrência e evitando os procedimentos revisionais.

## Referências

1. Tandon R, Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11(1):41-4. <http://dx.doi.org/10.1097/00020840-200302000-00009>
2. Dalcin Pde T, Abreu E Silva FA. Cystic fibrosis in adults: diagnostic and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol*. 2008;34(2):107-17.
3. Mak GK, Henig NR. Sinus disease in cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2001;21(1):51-63. <http://dx.doi.org/10.1385/CRIAI:21:1:51>
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*. 2012;(23):3 p preceding table of contents, 1-298.
5. Mainz JG, Koitschev A. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(2):163-74. <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-012-0250-y>
6. Oomen KP, April MM. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis. *Int J Otolaryngol*. 2012;2012:789572.
7. Brihaye P, Jorissen M, Clement PA. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1997;51(4):323-37.
8. Steinke JW, Payne SC, Chen PG, Negri J, Stelow EB, Borish L. Etiology of nasal polyps in cystic fibrosis: not a unimodal disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2012;121(9):579-86. <http://dx.doi.org/10.1177/000348941212100904>
9. Feuillet-Fieux MN, Lenoir G, Sermet I, Elie C, Djadi-Prat J, Ferrec M, et al. Nasal polyposis and cystic fibrosis(CF): review of the literature. *Rhinology*. 2011;49(3):347-55.
10. Marshak T, Rivlin Y, Bentur L, Ronen O, Uri N. Prevalence of rhinosinusitis among atypical cystic fibrosis patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(4):519-24. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-010-1382-0>
11. Cimmino M, Cavaliere M, Nardone M, Plantulli A, Orefice A, Esposito V, et al. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2003;28(2):125-32. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2273.2003.00677.x>
12. Wang X, Moylan B, Leopold DA, Kim J, Rubenstein RC, Toghias A, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA*. 2000;284(14):1814-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.284.14.1814>
13. Woodworth BA, Ahn C, Flume PA, Schlosser RJ. The delta F508 mutation in cystic fibrosis and impact on sinus development. *Am J Rhinol*. 2007;21(1):122-7. <http://dx.doi.org/10.2500/ajr.2007.21.2905>
14. April MM, Tunkel DE, DeCelle-Germana J, Zeitlin PL, Zinreich SJ. Computed Tomography (CT) Scan Findings of the Paranasal Sinuses in Cystic Fibrosis. *Am J Rhinol*. 1995;9(5):277-80. <http://dx.doi.org/10.2500/105065895781808892>
15. Tos M, Mogensen C, Thomsen J. Nasal polyps in cystic fibrosis. *J Laryngol Otol*. 1977;91(10):827-35. <http://dx.doi.org/10.1017/S0022215100084449>
16. Ramsey B, Richardson MA. Impact of sinusitis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(3 Pt 2):547-52. [http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749\(92\)90183-3](http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749(92)90183-3)
17. Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121(5):566-72. <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.1995.01890050058011>
18. Davidson TM, Murphy C, Mitchell M, Smith C, Light M. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 1995;105(4 Pt 1):354-8. <http://dx.doi.org/10.1288/00005537-199504000-00002>
19. Nunley DR, Grgurich W, Iacono AT, Yousem S, Ohori NP, Keenan RJ, et al. Allograft colonization and infections with pseudomonas in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Chest*. 1998;113(5):1235-43. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.5.1235>
20. Lewiston N, King V, Umetsu D, Starnes V, Marshall S, Kramer M, et al. Cystic fibrosis patients who have undergone heart-lung transplantation benefit from maxillary sinus antrostomy and repeated sinus lavage. *Transplant Proc*. 1991;23(1 Pt 2):1207-8.
21. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Kolmannskog F. CT characterization of inflammatory paranasal sinus disease in cystic fibrosis. *Acta Radiol*. 2002;43(1):21-8. <http://dx.doi.org/10.1080/028418502127347592>
22. Nishioka GJ, Cook PR, McKinsey JP, Rodriguez FJ. Paranasal sinus computed tomography scan findings in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;114(3):394-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0194-5998\(96\)70208-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0194-5998(96)70208-5)
23. McMurphy AB, Morris C, Roberts DB, Friedman EM. The usefulness of computed tomography scans in cystic fibrosis patients with chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 2007;21(6):706-10. <http://dx.doi.org/10.2500/ajr.2007.21.3104>
24. Graham SM, Launspach JL, Welsh MJ, Zabner J. Sequential magnetic resonance imaging analysis of the maxillary sinuses: implications for a model of gene therapy in cystic fibrosis. *J Laryngol Otol*. 1999;113(4):329-35.
25. Henriksson G, Westrin KM, Karpati F, Wikström AC, Stiernma P, Hjelte L. Nasal polyps in cystic fibrosis: clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis. *Chest*. 2002;121(1):40-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.121.1.40>
26. Johansen HK, Aanaes K, Pressler T, Nielsen KG, Fisker J, Skov M, et al. Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *J Cyst Fibros*. 2012;11(6):525-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2012.04.011>
27. Silva Filho LV, Ferreira Fde A, Reis FJ, Britto MC, Levy CE, Clark O, et al. Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: scientific evidence regarding clinical impact, diagnosis, and treatment. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):495-512. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000400015>
28. Ramsey BW, Gore EJ, Smith AL, Cooney MK, Redding GJ, Foy H. The effect of respiratory viral infections on patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 1989;143(6):662-8.
29. Bargon J, Dauletaev N, Köhler B, Wolf M, Posselt HG, Wagner TO. Prophylactic antibiotic therapy is associated with an increased prevalence of Aspergillus colonization in adult cystic fibrosis patients. *Respir*

- Med. 1999;93(11):835-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111\(99\)90270-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111(99)90270-6)
30. Muhlebach MS, Miller MB, Moore C, Wedd JP, Drake AF, Leigh MW. Are lower airway or throat cultures predictive of sinus bacteriology in cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(5):445-51. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20396>
31. Centre For Evidence-Based Medicine (CEBM) [homepage on the Internet]. Oxford: CEBM [cited 2014 Jun 23]. The Oxford 2009 Levels of Evidence. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
32. Boek WM, Keles N, Graamans K, Huizing EH. Physiologic and hypertonic saline solutions impair ciliary activity in vitro. *Laryngoscope*. 1999;109(3):396-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-199903000-00010>
33. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD006394.
34. Elkins MR, Bye PT. Inhaled hypertonic saline as a therapy for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12(6):445-52. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mcp.0000245714.89632.b2>
35. Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cyst Fibros*. 2009;8 Suppl 1:S10-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993\(09\)60005-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993(09)60005-9)
36. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Rhinology*. 2000;38(2):63-5.
37. Costantini D, Di Cicco M, Giunta A, Amabile G. Nasal polyposis in cystic fibrosis treated by beclomethasone dipropionate. *Acta Univ Carol Med (Praha)*. 1990;36(1-4):220-1.
38. Jaffe BF, Strome M, Khaw KT, Shwachman H. Nasal polypectomy and sinus surgery for cystic fibrosis--a 10 year review. *Otolaryngol Clin North Am*. 1977;10(1):81-90.
39. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Oral steroids for long-term use in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD000407.
40. Raynor EM, Butler A, Guill M, Bent JP 3rd. Nasally inhaled dornase alpha in the postoperative management of chronic sinusitis due to cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(5):581-3. <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.126.5.581>
41. Gysin C, Althman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(6):481-9. [http://dx.doi.org/10.1002/1099-0496\(200012\)30:6<481::AID-PPUL8>3.0.CO;2-N](http://dx.doi.org/10.1002/1099-0496(200012)30:6<481::AID-PPUL8>3.0.CO;2-N)
42. Jaffé A, Francis J, Rosenthal M, Bush A. Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. *Lancet*. 1998;351(9100):420. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)78360-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78360-4)
43. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(13):1749-56. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.13.1749>
44. Luisi F, Gandolfi TD, Daudt AD, Sanvitto JP, Pitrez PM, Pinto LA. Anti-inflammatory effects of macrolides in childhood lung diseases. *J Bras Pneumol*. 2012;38(6):786-96. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000600016>
45. Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhinol*. 2000;14(3):143-8. <http://dx.doi.org/10.2500/105065800782102717>
46. Lim M, Citardi MJ, Leong JL. Topical antimicrobials in the management of chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Am J Rhinol*. 2008;22(4):381-9. <http://dx.doi.org/10.2500/ajr.2008.22.3189>
47. Wentzel JL, Soler ZM, DeYoung K, Nguyen SA, Lohia S, Schlosser RJ. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: a meta-analysis and systematic review. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(6):482-9. <http://dx.doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3976>
48. Schmitt-Grohé S, Eickmeier O, Schubert R, Bez C, Zielen S. Anti-inflammatory effects of montelukast in mild cystic fibrosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(6):599-605. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62108-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62108-4)
49. Robertson JM, Friedman EM, Rubin BK. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9(3):213-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2008.04.003>
50. Crockett DM, McGill TJ, Healy GB, Friedman EM, Salkeld LJ. Nasal and paranasal sinus surgery in children with cystic fibrosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1987;96(4):367-72. <http://dx.doi.org/10.1177/000348948709600403>
51. Cepero R, Smith RJ, Catlin FI, Bressler KL, Furuta GT, Shandera KC. Cystic fibrosis--an otolaryngologic perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987;97(4):356-60.
52. Rosbe KW, Jones DT, Rahbar R, Lahiri T, Auerbach AD. Endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis: do patients benefit from surgery? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001;61(2):113-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5876\(01\)00556-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5876(01)00556-0)
53. Macdonald KI, Gipsman A, Magit A, Fandino M, Massoud E, Witterick IJ, et al. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis of pulmonary function. *Rhinology*. 2012;50(4):360-9.
54. Aanaes K, Johansen HK, Skov M, Buchvald FF, Hjulær T, Pressler T, et al. Clinical effects of sinus surgery and adjuvant therapy in cystic fibrosis patients - can chronic lung infections be postponed? *Rhinology*. 2013;51(3):222-30.
55. Kobayashi T, Baba S. Topical use of antibiotics for paranasal sinusitis. *Rhinol Suppl*. 1992;14:77-81.
56. Lindstrom DR, Conley SF, Splaingard ML, Gershan WM. Ibuprofen therapy and nasal polyposis in cystic fibrosis patients. *J Otolaryngol*. 2007;36(5):309-14. <http://dx.doi.org/10.2310/7070.2007.0049>
57. Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM, Woodworth BA. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(5):387-95. <http://dx.doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3919>
58. Graham SM, Launspach JL. Utility of the nasal model in gene transfer studies in cystic fibrosis. *Rhinology*. 1997;35(4):149-53.
59. Wagner JA, Nepomuceno IB, Shah N, Messner AH, Moran ML, Norbash AM, et al. Maxillary sinusitis as a surrogate model for CF gene therapy clinical trials in patients with anastomoses. *J Gene Med*. 1999;1(1):13-21. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-2254\(199901/02\)1:1<13::AID-JGM6>3.3.CO;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1521-2254(199901/02)1:1<13::AID-JGM6>3.3.CO;2-7)
60. Sedaghat AR, Cunningham MJ. Does balloon catheter sinuplasty have a role in the surgical management of pediatric sinus disease? *Laryngoscope*. 2011;121(10):2053-4. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.21929>

## ***Sobre os autores***

---

### ***Suzie Hyeona Kang***

Doutoranda. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Paulo de Tarso Roth Dalcin***

Professor Associado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Otávio Bejzman Piltcher***

Professor Adjunto. Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Raphaella de Oliveira Migliavacca***

Médica otorrinolaringologista. Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

## Fatores de risco associados às reações adversas a medicamentos antituberculose\*

Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs

Laise Soares Oliveira Resende, Edson Theodoro dos Santos-Neto

### Resumo

Esta revisão buscou identificar a evidência científica disponível sobre os fatores de risco associados às reações adversas a medicamentos (RAM) antituberculose. Foi realizada uma revisão sistemática de estudos publicados entre 1965 a 2012 e indexados nas bases de dados MEDLINE e LILACS. Foram inicialmente selecionados 1.389 artigos. Após a leitura dos resumos, foram selecionados 85 estudos. Dos 85 estudos, 16 foram incluídos na revisão. Os fatores de risco de RAM foram idade > 60 anos, esquemas de tratamento, alcoolismo, anemia, coinfeção pelo HIV e deficiência de sódio, ferro e albumina. Os fatores de proteção contra RAM hepáticas foram o sexo masculino (OR combinada = 0,38; IC95%: 0,20-0,72) e o fenótipo acetilador rápido/intermediário da N-acetiltransferase 2 (OR combinada = 0,41; IC95%: 0,18-0,90). Há, portanto, evidências para subsidiar o manejo de RAM antituberculose nos serviços de saúde pública.

**Descritores:** Tuberculose; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; Antituberculosos; Revisão.

### Abstract

This review sought to identify the available scientific evidence on risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs. We performed a systematic review of studies published in the 1965-2012 period and indexed in the MEDLINE and LILACS databases. A total of 1,389 articles were initially selected. After reading their abstracts, we selected 85 studies. Of those 85 studies, 16 were included in the review. Risk factors for adverse reactions to antituberculosis drugs included age > 60 years, treatment regimens, alcoholism, anemia, and HIV co-infection, as well as sodium, iron, and albumin deficiency. Protective factors against hepatic adverse effects of antituberculosis drugs included being male (combined OR = 0.38; 95% CI: 0.20-0.72) and showing a rapid/intermediate N-acetyltransferase 2 acetylator phenotype (combined OR = 0.41; 95% CI: 0.18-0.90). There is evidence to support the need for management of adverse reactions to antituberculosis drugs at public health care facilities.

**Keywords:** Tuberculosis; Drug-related side effects and adverse reactions; Antitubercular agents; Review.

### Introdução

O progresso tecnológico do tratamento da tuberculose (TB) tem sido pequeno. O tratamento medicamentoso de primeira linha (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol – RHZE) é a principal estratégia terapêutica para o controle da doença, pois apresenta eficácia superior a 95% em doentes suscetíveis aos medicamentos.<sup>(1)</sup>

O regime de tratamento atualmente utilizado em países em desenvolvimento consiste na associação de quatro medicamentos (RHZE), na apresentação de comprimido com dose fixa combinada, na fase intensiva do tratamento, com o objetivo de reduzir a resistência primária à associação de isoniazida e rifampicina e de

melhorar a adesão ao tratamento.<sup>(1,2)</sup> No entanto, os problemas relacionados à interrupção e ao abandono do tratamento persistem e culminam em aumento da morbidade e mortalidade da TB.<sup>(3,4)</sup>

Os resultados negativos do tratamento da TB, além de causar danos individuais, põem em risco a saúde pública, uma vez que podem proporcionar um prolongamento da infecção, aumentando assim a possibilidade de transmissão de bacilos multirresistentes. Em virtude disso, os fatores associados ao insucesso do tratamento têm sido pesquisados para aperfeiçoar terapias e melhorar o prognóstico.<sup>(5)</sup>

\*Trabalho realizado na Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

Endereço para correspondência: Edson Theodoro dos Santos-Neto. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo. Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, CEP 29043-260, Vitória, ES, Brasil. Tel. 55 27 3335-7225. E-mail: edsontheodoro@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 23/5/2014. Aprovado, após revisão, em 5/1/2015.

A reação adversa a medicamentos (RAM) é definida pela Organização Mundial da Saúde.<sup>(6)</sup> No Brasil, o Ministério da Saúde divide as reações adversas aos medicamentos antituberculose em dois grandes grupos, considerando a gravidade. Os efeitos menores, que ocorrem em 5 a 20% dos casos, são assim classificados porque não implicam modificação imediata do esquema padronizado e, em sua maioria, requerem medidas que podem ser tomadas em unidades básicas de saúde. Os efeitos maiores são menos frequentes (isto é, ocorrem em 3 a 8% dos casos) e implicam interrupção ou alteração do tratamento, demandando atendimento especializado.<sup>(1,7)</sup>

Segundo as diretrizes brasileiras para TB, os eventos adversos aos medicamentos antituberculose são multifatoriais. Porém, os maiores determinantes desses eventos são a dose, os horários de administração dos medicamentos, a idade (a partir da quarta década de vida), o estado nutricional (perda de mais de 15% do peso corporal), o etilismo (ingestão diária de álcool > 101 mL), a função hepática e renal e a coinfeção pelo HIV.<sup>(1,8,9)</sup>

Nas últimas décadas, tem aumentado a preocupação com a adesão dos pacientes às terapias antituberculose,<sup>(10)</sup> o que justifica a realização de estudos sobre o tema, visto que as reações adversas durante o tratamento da TB são um dos principais fatores associados ao abandono. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi identificar evidências científicas dos fatores de risco associados às reações adversas decorrentes do uso de medicamentos antituberculose.

Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática, em que se buscaram publicações científicas em bibliotecas eletrônicas sobre fatores de risco associados à ocorrência de reações adversas relacionadas ao uso de medicamentos antituberculose. Utilizou-se a base LILACS para a consulta dos periódicos indexados no período entre janeiro de 1982 e abril de 2013 e a base MEDLINE no período de janeiro de 1965 a abril de 2013. A estratégia de busca foi construída por meio de palavras-chave existentes no MeSH (para a base MEDLINE) e no DeCS (para a base LILACS), combinadas com os operadores booleanos apropriados (OR, AND e NOT), de acordo com o Quadro 1.

Considerando que a busca nas bases de dados contemplou um período bastante amplo, não houve a necessidade de se fazer nova busca por referência cruzada dos artigos incluídos na análise. A busca por teses e dissertações foi realizada de forma concomitante na base LILACS, sendo feita a escolha pelo artigo sempre que a publicação estivesse em duplicata.

Na etapa de seleção, os artigos identificados foram submetidos a uma triagem inicial por meio da leitura do título e do resumo. Os critérios de inclusão empregados foram: ter resumo disponível; ter sido publicado em inglês, espanhol ou português; ser um estudo realizado somente em seres humanos; ser um estudo original, quantitativo, sendo excluídos os estudos de revisão sistemática e/ou meta-análise, além de relatos de casos; ser realizado em indivíduos maiores de 10 anos, uma vez que o esquema de tratamento preconizado para crianças difere daquele recomendado a adultos; ser um

Quadro 1 – Estratégias de busca por artigos nas bases de dados.

| Base de dados | Estratégia de busca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MEDLINE       | ((“tuberculosis, pulmonary”[MeSH Terms]) AND ((“rifampin”[MeSH Terms] OR “rifampin”[All Fields]) OR (“isoniazid”[MeSH Terms] OR “isoniazid”[All Fields]) OR (“pyrazinamide”[MeSH Terms] OR “pyrazinamide”[All Fields]) OR (“ethambutol”[MeSH Terms] OR “ethambutol”[All Fields]) OR (“antitubercular agents”[MeSH Terms] OR (“antitubercular”[All Fields]) AND drug[All Fields])) OR (RHZ[All Fields]) OR (RHZE[All Fields])) AND ((“toxicity”[Subheading] OR “toxicity”[All Fields]) OR (“chemically induced”[Subheading] OR “chemically induced”[All Fields]) OR (“contraindications”[Subheading] OR “contraindications”[All Fields]) OR (“complications”[Subheading] OR “complications”[All Fields]) OR (“adverse effects”[Subheading] OR “adverse effects”[All Fields]) OR (“poisoning”[Subheading] OR “poisoning”[All Fields] OR “poisoning”[MeSH Terms])) AND (abstract[text] AND (“1982/01/01”[PDAT] : “2013/04/30”[PDAT]) AND “humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND “adult”[MeSH Terms]) |
| LILACS        | “tuberculose pulmonar” [Descritor de assunto] and rifampicina or “isoniazida” or “pirazinamida” or “etambutol” or “drogas antituberculose” or “RHZ” or “RHZE” [Descritor de assunto] and “reacao adversa a medicamento” or “intoxicacao” or “toxicidade” or “/efeitos adversos” or efeito colateral [Palavras]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

estudo realizado em indivíduos portadores de TB pulmonar não multirresistente, causado pelo *Mycobacterium tuberculosis*, incluindo os portadores de TB latente; ser um estudo envolvendo pelo menos um dos medicamentos do esquema de tratamento preconizado pela Organização Mundial da Saúde e pelo Ministério da Saúde do Brasil (isto é, rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol); apresentar descrição ou referência aos estimadores que testam a associação entre RAM e fator de risco.

Para cada critério, havia duas opções de resposta: sim ou não. O artigo foi incluído somente quando apresentou resposta positiva em todos os itens. Em caso de dúvida quanto ao atendimento dos critérios, os estudos foram selecionados para serem lidos na íntegra. Assim, foram selecionados 85 artigos, sendo 2 oriundos da base LILACS e o restante da base MEDLINE. Apenas 1 artigo não foi localizado na íntegra.

Em grande parte dos artigos, as estatísticas que relacionavam as RAM com seus respectivos fatores de risco não haviam sido calculadas. Por isso, os dados foram processados no programa estatístico Epi Info, versão 3.5.3, no qual foram calculadas as OR como medidas de risco entre os diversos fatores e as RAM, com IC95%. Além disso, foi aplicado o teste do qui-quadrado de Pearson, com a correção de Yates, ou o teste exato de Fisher bicaudal ( $n < 5$ ). As meta-análises foram realizadas por meio do teste de Mantel-Haenszel e do cálculo da OR combinada (ORc). Em todas as análises, considerou-se o nível de significância de 5%.

## Resultados

Foram identificados 1.389 artigos: 20 na base LILACS e 1.369 na base MEDLINE. Foram encontrados 2 estudos em duplicata. As duplicatas foram excluídas da análise, totalizando 1.387 estudos avaliados.

Foram selecionados 84 artigos para leitura completa por dois avaliadores independentes, que levaram em conta quatro critérios: 1) o estudo realmente fora realizado em indivíduos maiores de 10 anos de idade, uma vez que essa informação estava ausente em grande parte dos resumos; 2) o estudo apresentava análise de reação adversa a medicamentos antituberculose utilizando os termos RAM, efeito colateral, toxicidade ou efeito adverso; 3) o estudo apresentava perda amostral menor que 20% nas análises de interesse; 4) o estudo apresentava medidas de associação entre

RAM e algum fator de risco ou permitia que se calculassem tais medidas. Foram incluídos na análise somente os artigos que apresentaram resposta positiva em todos os itens.

Foram excluídos 68 artigos. Desses, 21 foram excluídos por não preencherem critérios estabelecidos na etapa de seleção; muitas informações estavam não estavam claras nos resumos e só foram esclarecidas após a leitura completa dos artigos; 14 foram excluídos por terem sido realizados em indivíduos menores de 10 anos de idade; 6 foram excluídos por não terem descrito qualquer reação adversa a medicamentos antituberculose; 21 foram excluídos por apresentarem perda amostral maior que 20% e 6 foram excluídos por não possuírem medidas de associação entre RAM e fatores de risco ou por não possuírem dados para realizar os cálculos. Isso resultou na inclusão de 16 artigos para a análise. O processo de seleção de artigos foi realizado com o auxílio do programa Microsoft Office Excel 2010 e é ilustrado na Figura 1.

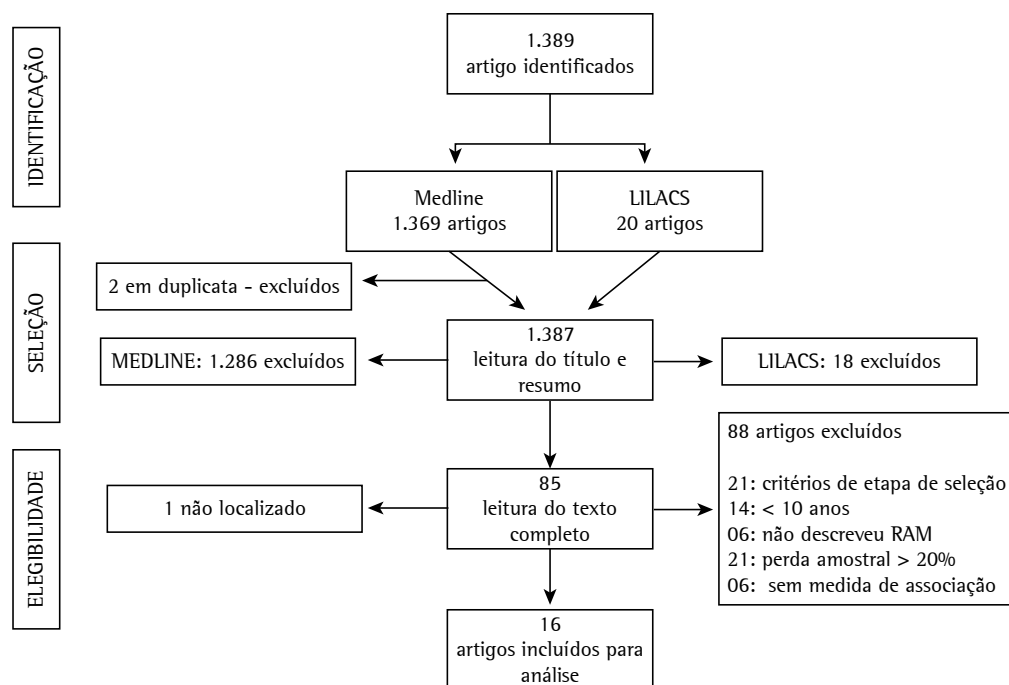
Quanto à localização geográfica dos estudos, a maioria (63%) foi conduzida no continente asiático, 2 estudos foram realizados na América Latina, 2 na América do Norte, 1 na Europa e 1 no continente africano. A Tabela 1 descreve as características gerais dos estudos incluídos na revisão.

Em relação ao período de realização das pesquisas, 56% dos estudos foram realizados nos últimos dez anos, sendo 4 estudos realizados nas décadas de 1980 e 1990. Todos estavam disponíveis no idioma inglês. Seguiram um desenho longitudinal 63% dos estudos, dos quais apenas 2 eram ensaios clínicos.

O tamanho das amostras foi mensurado para o delineamento proposto em cada estudo. A menor amostra consistiu em 100 indivíduos,<sup>(11,12)</sup> ao passo que a maior consistiu em 908 indivíduos.<sup>(13)</sup>

Dois estudos envolveram indivíduos portadores de TB latente em esquema de tratamento quimioprolático. Deve-se ressaltar que houve variação quanto ao tratamento empregado em indivíduos com a doença desenvolvida, seja pelos tipos de fármacos utilizados no esquema ou pela dose e frequência das tomadas e duração do tratamento.

Em relação à faixa etária dos participantes dos estudos, grande parte apresentou uma alta variabilidade e pouca especificação.<sup>(14-20)</sup> Também é importante ressaltar que cerca de 70% dos



**Figura 1** – Fluxograma de seleção dos artigos

estudos foram realizados em indivíduos em regime de tratamento hospitalar,<sup>(11,14-18,20-25)</sup> enquanto outros ocorreram em nível ambulatorial<sup>(21,26)</sup> e não especificado em 1.<sup>(19)</sup>

Os resultados da análise estatística permitiram identificar os fatores de risco associados às reações adversas decorrentes do uso de medicamentos antituberculose: sexo; raça/etnia; nacionalidade; idade; peso; estado civil; esquema de tratamento; fatores genéticos; anemia; coinfeção pelo HIV, HBV ou HCV; diabetes; doença hepática; hipoalbuminemia; hiponatremia; linfopenia e uso de álcool, tabaco ou drogas ilícitas.

A Tabela 2 descreve os fatores que apresentaram associação estatística significativa com as RAM. As RAM foram agrupadas por sistema anatômico humano: gastrointestinais, neurológicas, imunológicas, hepáticas e outras reações.

Em relação às RAM gastrointestinais, foram estudadas náuseas, vômitos, indigestão, diarreia e outras não especificadas. Apenas a coinfeção pelo HIV apresentou-se como um fator de risco, com significância estatística para o desenvolvimento de diarreia.<sup>(20)</sup>

As RAM neurológicas avaliadas nos estudos foram vertigem e outras não especificadas. No entanto, não houve associação com significância estatística.<sup>(21)</sup>

Quanto às RAM imunológicas, os estudos analisaram febre, herpes zoster, sarcoma de Kaposi, candidíase oral, síndrome inflamatória imune e outras não especificadas. A coinfeção pelo HIV apresentou-se como um fator de risco para a ocorrência de sarcoma de Kaposi e candidíase oral.<sup>(20)</sup> A febre foi uma RAM comumente relatada nos estudos, apresentando os seguintes fatores de risco associados com significância estatística: a anemia, a hipoalbuminemia, a hiponatremia, o alcoolismo e a coinfeção pelo HIV.<sup>(16)</sup>

As RAM hepáticas foram as mais pesquisadas nos estudos, incluindo icterícia, hepatite, hepatotoxicidade e hepatotoxicidade induzida por drogas. Os esquemas rifampicina+estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses; rifampicina+estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses, seguidos de estreptomicina+isoniazida+pirazinamida duas vezes por semana durante 2 meses; e estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses, seguidos de estreptomicina+isoniazida+pirazinamida duas vezes por semana durante 2 meses, quando comparados entre si, funcionaram como fatores de proteção estatisticamente significantes para o desenvolvimento de icterícia.<sup>(13)</sup> A quimioprofilaxia primária foi também considerada um fator de

**Tabela 1** – Estudos incluídos na revisão sistemática, realizados no período entre 1965 e 2012.

| Autor                                  | Desenho do estudo       | Faixa etária (anos)        | Amostra (n)      | Tipo de população       | Período de estudo                 | Local do estudo | Esquema de tratamento                     | Análise estatística                                                                 |
|----------------------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Ai et al. <sup>(14)</sup>              | Caso-controle           | ≤ 60 e > 60                | 639              | Ambulatorial            | Junho de 2006 a março de 2007     | China           | RHZE durante 2 meses + RH durante 4 meses | Análises univariada e multivariada não especificadas                                |
| Baghaei et al. <sup>(15)</sup>         | Coorte populacional     | < 65 e ≥ 65                | 761              | Hospitalar              | Janeiro de 2006 a janeiro de 2008 | Irã             | RHZE durante 6 meses                      | X <sup>2</sup> , teste exato de Fisher, teste de Mann-Whitney e regressão logística |
| Barnes et al. <sup>(16)</sup>          | Coorte                  | ≥ 15                       | 161              | Hospitalar              | Junho de 1984 a março de 1985     | EUA             | Não demonstrado                           | X <sup>2</sup> e teste exato de Fisher                                              |
| Cantalice Filho et al. <sup>(17)</sup> | Caso-controle           | 15-49 e ≥ 60               | 581              | Hospitalar              | Janeiro de 1980 a dez de 1996     | Brasil          | RHZ durante 2 meses + RH durante 4 meses  | X <sup>2</sup> e teste exato de Fisher                                              |
| Cho et al. <sup>(18)</sup>             | Coorte                  | 51,2 ± 17,5<br>46,7 ± 18,4 | 132              | Hospitalar              | Junho de 2004 a dez de 2005       | Coreia do Sul   | RHZE durante 2 meses+ HRE durante 4 meses | Teste de Mann-Whitney, X <sup>2</sup> , exato de Fisher                             |
| HKCS/BMRC <sup>(19)</sup>              | Ensaio clínico          | ≥ 15                       | 620              | Não especificado        | Outubro de 1984 a outubro de 1986 | China           | SHRZ (3x/ semana por 6 meses)             | Frequência relativa (%) e absoluta (n), análise univariada não especificada         |
| Kelly et al. <sup>(20)</sup>           | Coorte                  | Média de 34.9 e 41.7       | 187              | Hospitalar              | Novembro de 1991 a maio de 1993   | África          | SHRZ durante 2 meses/TH durante 6 meses   | Método de Kaplan-Meier, análises univariada e multivariada não especificadas        |
| Khalili et al. <sup>(11)</sup>         | Caso-controle           | 18-86                      | 100              | Hospitalar              | Setembro de 2006 a março de 2009  | Irã             | RHZE durante 2 meses + RH durante 4 meses | X <sup>2</sup>                                                                      |
| Lee et al. <sup>(21)</sup>             | Coorte retrospectiva    | 18-84                      | 148 (TB latente) | Ambulatorial/Hospitalar | Abril de 1999 a março de 2001     | EUA             | RZ durante 2 meses                        | Frequência relativa (%) e absoluta (n), risco relativo e análise multivariada       |
| Nanashima et al. <sup>(12)</sup>       | Seccional (randomizado) | 22-94                      | 100              | Hospitalar              | Maio de 2005 a setembro de 2006   | Japão           | H (400 mg/dia) + R (450 mg/dia)           | Teste de Mann-Whitney, X <sup>2</sup> , teste exato de Fisher e regressão logística |

**Tabela 1** – Continuação...

| Autor                                   | Desenho do estudo    | Faixa etária (anos) | Amostra (n)      | Tipo de população | Período de estudo                   | Local do estudo | Esquema de tratamento        | Análise estatística                                                                    |
|-----------------------------------------|----------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------------------------|-----------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Martínez Sanchis et al. <sup>(22)</sup> | Coorte               | 11 - > 64           | 198 (TB latente) | Hospitalar        | Dezembro de 1996 a dezembro de 2002 | Espanha         | H 300 mg/dia (2 ou 6 meses)  | X <sup>2</sup> , teste exato de Fisher e regressão logística                           |
| Sharma et al. <sup>(23)</sup>           | Coorte               | 16-80               | 346              | Hospitalar        | 1996-2000                           | Índia           | RHZE                         | X <sup>2</sup> e regressão logística                                                   |
| Sirinak et al. <sup>(24)</sup>          | Coorte               | ≥ 18                | 769              | Hospitalar        | Maio de 2005 a setembro de 2006     | Tailândia       | RHZE                         | Análise univariada não especificada e regressão logística                              |
| Teixeira et al. <sup>(25)</sup>         | Caso-controle        | > 18                | 167              | Hospitalar        | 1998-2008                           | Brasil          | H (400 mg/dia) + outros      | Teste de Mann-Whitney, X <sup>2</sup> , teste exato de Fisher, teste t de Student etc. |
| Teleman et al. <sup>(26)</sup>          | Coorte retrospectiva | 16-82               | 783              | Ambulatorial      | Janeiro de 1998 a dezembro de 1998  | Singapura       | RHZ durante 9 meses + E ou S | Teste de Mann-Whitney, X <sup>2</sup> , teste exato de Fisher e regressão logística    |
| No authors listed <sup>(13)</sup>       | Ensaio clínico       | ≥ 12                | 908              | Ambulatorial      | Não especificado                    | Índia           | R3/R5/Z5                     | Frequência relativa (%) e absoluta (n), análise univariada não especificada            |

TB: tuberculose; HKCS: *Hong Kong Chest Service*; BMRC: *British Medical Research Council*; R: rifampicina; H: isoniazida; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomicina; T: tiacetazona; R3: rifampicina+estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses; R5: rifampicina+estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses, seguidos de estreptomicina+isoniazida+pirazinamida duas vezes por semana durante 2 meses; Z5: estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses, seguidos de estreptomicina+isoniazida+pirazinamida duas vezes por semana durante 2 meses; e X<sup>2</sup>: teste do qui-quadrado.

proteção para a ocorrência de hepatotoxicidade, com significância estatística.<sup>(22)</sup>

A associação dos fatores genéticos com as RAM hepáticas foi avaliada em 5 estudos. A presença do fenótipo acetilador lento de N-acetiltransferase 2 (NAT2) apresentou-se como fator de risco estatisticamente significativo em relação à ocorrência de hepatite.<sup>(25)</sup> Por outro lado, o fenótipo acetilador rápido/intermediário de NAT2 demonstrou ser um fator de proteção para a hepatotoxicidade.<sup>(11,18)</sup> Além disso, a presença dos genótipos C/C em rs2070401 em BACH1 e G/A ou A/A em rs4720833 em MAFK mostrou-se

como um fator de risco para o desenvolvimento de hepatotoxicidade induzida por drogas.<sup>(12)</sup>

Apenas 3 estudos apresentaram associação estatística significativa entre os fatores sociodemográficos e as RAM hepáticas. Um estudo identificou que a idade menor que 65 anos é um fator de proteção para o desenvolvimento de hepatite,<sup>(15)</sup> ao passo que outro demonstrou que a idade ≤ 60 anos é um fator de proteção para a hepatotoxicidade induzida por drogas.<sup>(26)</sup> O sexo masculino foi um fator de proteção estatisticamente significativo contra o desenvolvimento da hepatotoxicidade.<sup>(21)</sup>

**Tabela 2** – Associações estatisticamente significantes entre fatores de risco e reações adversas aos medicamentos antituberculose nos estudos incluídos na revisão, realizados no período entre 1965 e 2013.

| Autor                                | Fator de risco                                                    | RAM                               |                                     | OR    | IC95%       | X <sup>2</sup><br>(correção<br>de Yates)<br>ou Fisher<br>bicaudal | Valor<br>de p |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------|-------------|-------------------------------------------------------------------|---------------|
| Kelly<br>et al. <sup>(20)</sup>      | HIV<br>Presente<br>Ausente                                        | Diarreia +<br>42<br>10            | Diarreia –<br>83<br>52              | 2,63  | 1,17-6,37   | 5,461                                                             | 0,019         |
| Barnes<br>et al. <sup>(16)</sup>     | Hiponatremia<br>Presente<br>Ausente                               | Febre +<br>9<br>5                 | Febre –<br>22<br>51                 | 16,6  | 3,95-146,80 | Fisher<br>bicaudal                                                | 0,000         |
| Barnes<br>et al. <sup>(16)</sup>     | Hipoalbuminemia<br>Presente<br>Ausente                            | Febre +<br>88<br>18               | Febre –<br>24<br>30                 | 6,11  | 2,74-13,68  | 23,545                                                            | 0,000         |
| Barnes<br>et al. <sup>(16)</sup>     | Alcoolismo<br>Presente<br>Ausente                                 | Febre < 7 dias<br>10<br>4         | Febre > 7 dias<br>23<br>48          | 5,22  | 1,30-24,76  | Fisher<br>bicaudal                                                | 0,014         |
| Barnes<br>et al. <sup>(16)</sup>     | Anemia<br>Presente<br>Ausente                                     | Febre < 7 dias<br>14<br>0         | Febre > 7 dias<br>54<br>59          | ∞     | 3,3804 a ∞  | Fisher<br>bicaudal                                                | 0,000         |
| Barnes<br>et al. <sup>(16)</sup>     | Hiponatremia<br>Presente<br>Ausente                               | Febre < 7 dias<br>9<br>5          | Febre > 7 dias<br>22<br>51          | 4,17  | 1,09-17,46  | 4,577                                                             | 0,032         |
| Barnes<br>et al. <sup>(16)</sup>     | Hipoalbuminemia<br>Presente<br>Ausente                            | Febre < 7 dias<br>14<br>0         | Febre > 7 dias<br>54<br>19          | ∞     | 1,03 a ∞    | Fisher<br>bicaudal                                                | 0,034         |
| Kelly<br>et al. <sup>(20)</sup>      | HIV<br>Presente<br>Ausente                                        | Febre +<br>69<br>20               | Febre –<br>56<br>42                 | 2,59  | 1,31-5,19   | 7,850                                                             | 0,005         |
| Kelly<br>et al. <sup>(20)</sup>      | HIV<br>Presente<br>Ausente                                        | Candidíase oral +<br>19<br>1      | Candidíase oral –<br>106<br>61      | 10,93 | 1,64-461,62 | Fisher<br>bicaudal                                                | 0,004         |
| Kelly<br>et al. <sup>(20)</sup>      | HIV<br>Presente<br>Ausente                                        | Sarcoma de<br>Kaposi +<br>10<br>0 | Sarcoma de<br>Kaposi –<br>115<br>62 | ∞     | 1,15 a ∞    | Fisher<br>bicaudal                                                | 0,032         |
| Ai<br>et al. <sup>(14)</sup>         | Idade<br>< 60 anos<br>> 60 anos                                   | RAM +<br>209<br>77                | RAM –<br>288<br>65                  | 0,61  | 0,41-0,91   | 6,136                                                             | 0,013         |
| Lee<br>et al. <sup>(21)</sup>        | Infecção recente<br>Presente<br>Ausente                           | Hepatotoxicidade +<br>13<br>1     | Hepatotoxicidade –<br>66<br>68      | 13,39 | 1,89-577,38 | Fisher<br>bicaudal                                                | 0,002         |
| No authors<br>listed <sup>(13)</sup> | Esquema<br>R3<br>R5 e Z5                                          | Icterícia +<br>18<br>328          | Icterícia –<br>279<br>283           | 0,06  | 0,03-0,09   | 190,15                                                            | 0,000         |
| No authors<br>listed <sup>(13)</sup> | Esquema<br>R5<br>R3 e Z5                                          | Icterícia +<br>26<br>320          | Icterícia –<br>281<br>281           | 0,08  | 0,05-0,13   | 170,83                                                            | 0,000         |
| No authors<br>listed <sup>(13)</sup> | Esquema<br>Z5<br>R3 e R5                                          | Icterícia +<br>2<br>344           | Icterícia –<br>302<br>260           | 0,01  | 0,00-0,02   | Fisher<br>bicaudal                                                | 0,000         |
| Cho<br>et al. <sup>(18)</sup>        | NAT2<br>Acetilador rápido<br>ou intermediário<br>Acetilador lento | Hepatotoxicidade +<br>11<br>7     | Hepatotoxicidade –<br>102<br>12     | 0,18  | 0,05-0,68   | 7,977                                                             | 0,005         |
| Khalili<br>et al. <sup>(11)</sup>    | NAT2<br>Acetilador rápido<br>ou intermediário<br>Acetilador lento | Hepatotoxicidade +<br>5<br>9      | Hepatotoxicidade –<br>31<br>5       | 0,09  | 0,02-0,46   | 10,322                                                            | 0,001         |

**Tabela 2** – Continuação...

| Autor                                | Fator de risco                                                                                                       | RAM                                                      |                                                            | OR   | IC95%      | X <sup>2</sup><br>(correção<br>de Yates)<br>ou Fisher<br>bicaudal | Valor<br>de p |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------|------------|-------------------------------------------------------------------|---------------|
| Nanashima<br>et al. <sup>(12)</sup>  | Genótipo C/C no<br>rs2070401 em<br>BACH1<br>Genótipo G/A<br>ou A/A no<br>rs4720833 em<br>MAFK<br>Presente<br>Ausente | Hepatotoxicidade<br>induzida por<br>drogas +             | Hepatotoxicidade<br>induzida por<br>drogas –               | 9,73 | 2,04-90,86 | Fisher<br>bicaudal                                                | 0,001         |
| Teixeira<br>et al. <sup>(25)</sup>   | Genótipo NAT2<br>acetilador lento<br>outros                                                                          | Hepatite +<br>18<br>8                                    | Hepatite –<br>64<br>77                                     | 2,71 | 1,03-7,65  | 4,084                                                             | 0,043         |
| Baghaei<br>et al. <sup>(15)</sup>    | Idade<br>< 65 anos<br>≥ 65 anos                                                                                      | Hepatite +<br>50<br>49                                   | Hepatite –<br>416<br>246                                   | 0,6  | 0,39-0,94  | 5,013                                                             | 0,025         |
| Teleman<br>et al. <sup>(16)</sup>    | Idade<br>≤ 60 anos<br>> 60 anos                                                                                      | Hepatotoxicidade<br>induzida por<br>drogas +<br>26<br>29 | Hepatotoxicidade<br>induzida por<br>drogas –<br>613<br>368 | 0,04 | 0,00-0,17  | 37,264                                                            | 0,000         |
| No authors<br>listed <sup>(13)</sup> | Esquema<br>R3<br>R5 e Z5                                                                                             | Artralgia +<br>137<br>345                                | Artralgia –<br>160<br>266                                  | 0,66 | 0,49-0,88  | 8,164                                                             | 0,004         |
| No authors<br>listed <sup>(13)</sup> | Esquema<br>R5<br>R3 e Z5                                                                                             | Artralgia +<br>133<br>349                                | Artralgia –<br>174<br>252                                  | 0,55 | 0,41-0,74  | 17,158                                                            | 0,000         |
| No authors<br>listed <sup>(13)</sup> | Esquema<br>Z5<br>R3 e R5                                                                                             | Artralgia +<br>212<br>270                                | Artralgia –<br>92<br>334                                   | 2,85 | 2,11-3,87  | 49,89                                                             | 0,000         |

RAM: reações adversas aos medicamentos; X<sup>2</sup>: teste do qui-quadrado; R3: rifampicina+estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses; R5: rifampicina+estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses, seguidos de estreptomicina+isoniazida+pirazinamida duas vezes por semana durante 2 meses; Z5 estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses, seguidos de estreptomicina+isoniazida+pirazinamida duas vezes por semana durante 2 meses; e NAT2: N-acetiltransferase 2.

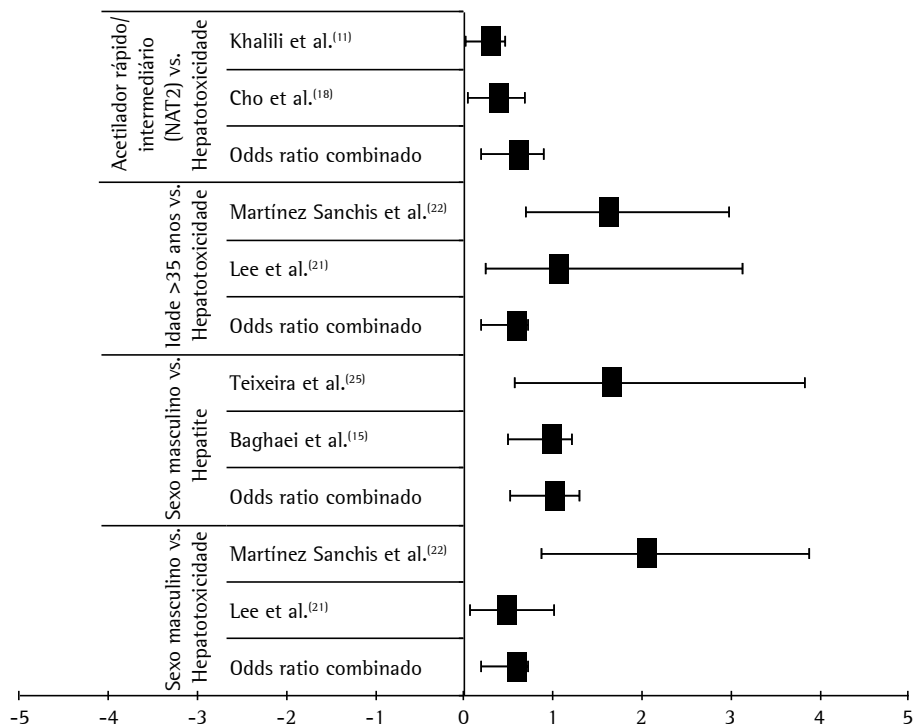
As outras RAM incluíram artralgia, exantema e reações não especificadas (desordens renais, icterícia, declínio da função auditiva, problemas hepáticos e erupção cutânea). Um estudo mostrou que a idade (< 60 anos) representou um fator de proteção estatisticamente significativa para a ocorrência das reações não especificadas.<sup>(14)</sup> Os esquemas rifampicina+estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses e rifampicina+estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses, seguidos de estreptomicina+isoniazida+pirazinamida duas vezes por semana durante 2 meses foram fatores de proteção para o desenvolvimento de artralgia; por outro lado, o esquema estreptomicina+isoniazida+pirazinamida diariamente durante 3 meses, seguidos de estreptomicina+isoniazida+pirazi-

namida duas vezes por semana durante 2 meses foi um fator de risco para o desenvolvimento de artralgia.<sup>(13)</sup>

Os resultados das meta-análises (Figura 2) mostram que são fatores de proteção contra RAM hepáticas a presença do fenótipo acetilador rápido/intermediário de NAT2 (ORc = 0,41; IC95%: 0,18-0,90), a idade maior ou igual a 35 anos (ORc = 0,38; IC95%: 0,20-0,72) e pertencer ao sexo masculino (ORc = 0,38; IC95%: 0,20-0,72).

## Discussão

Nesta revisão, um estudo<sup>(13)</sup> demonstrou que um esquema terapêutico sem rifampicina foi um fator de risco para a ocorrência de artralgia. Esse achado sugere que a rifampicina pode, de forma indireta, oferecer proteção contra a artralgia.



**Figura 2** – Meta-análise dos fatores associados às reações adversas hepáticas a medicamentos antituberculose.

Os sintomas de dores articulares são considerados efeitos colaterais menores e, quando não relacionados à hiperuricemia, são frequentemente associados ao uso da pirazinamida e menos com uso de isoniazida.<sup>(8)</sup> Isso provavelmente se deve ao ácido pirazinoico, principal metabólito da pirazinamida, que inibe a secreção tubular renal do ácido úrico, causando aumento da sua concentração no soro e, conseqüentemente, dores articulares.<sup>(7)</sup> Em um estudo multicêntrico,<sup>(27)</sup> a artralgia foi relatada em 6 de 617 pacientes que receberam rifampicina, isoniazida e pirazinamida, mas em nenhum dos 445 pacientes que receberam rifampicina e isoniazida. Entretanto, é válido considerar que a maioria dos estudos incluídos nesta revisão (87,5%) apresentou esquemas de tratamento diferentes. Portanto, a combinação de tais estudos poderia gerar resultados equivocados, o que limita esta análise.

Foram incluídos na presente revisão 2 artigos que tratavam de TB latente em vez de TB ativa. Em um deles,<sup>(22)</sup> foi demonstrado que a quimioprofilaxia primária (isto é, o tratamento de pessoas predispostas a fim de evitar a infecção tuberculosa, ou seja, antes de o paciente apresentar resultado positivo na prova tuberculínica) com 300 mg de isoniazida e 50 mg de piridoxina

durante 2 meses foi um fator de proteção com significância estatística para a hepatotoxicidade quando comparada a quimioprofilaxia secundária (isto é, o tratamento da infecção tuberculosa latente, ou seja, de pacientes que apresentam resultado positivo na prova tuberculínica, mas que não estão doentes), que teve duração maior (isto é, de 6 meses).

A duração da exposição aos medicamentos pode ser um fator determinante para a ocorrência de RAM hepáticas, uma vez que quanto mais o organismo fica exposto aos metabólitos tóxicos, maior a chance de lesões graves. Um estudo realizado no ano de 2000 em Barcelona, Espanha, demonstrou que a duração do tratamento quimioprofilático associou-se ao aparecimento de efeitos tóxicos, porém não foi possível estabelecer uma relação com o tipo de fármaco utilizado.<sup>(28)</sup>

Há divergência entre estudos sobre a associação entre a coinfeção pelo HIV e a ocorrência de RAM durante o tratamento da TB.<sup>(10)</sup> As RAM estão geralmente relacionadas com o próprio sistema imunológico,<sup>(29)</sup> o que é explicado pela imunossupressão desses pacientes, bem como pelas vias de metabolização dos fármacos, que frequentemente geram compostos tóxicos. Assim, os achados de um estudo,<sup>(20)</sup> no qual a coinfeção

pelo HIV foi considerada um fator de risco para o desenvolvimento de diarreia, poderiam ser justificados.

A própria interação entre os medicamentos antituberculose pode ser responsável pela potencialização dos efeitos tóxicos no sistema gastrointestinal e hepático.<sup>(22)</sup> Breen et al.<sup>(30)</sup> não observaram diferença de incidência de hepatotoxicidade entre grupos com e sem HIV. Em outro estudo,<sup>(29)</sup> a coinfeção pelo HIV apresentou-se como fator de risco apenas para a hepatotoxicidade definida pelo aumento de três vezes do limite inferior normal da alanina aminotransferase.

Quanto ao uso de álcool, grande parte do álcool ingerido por seres humanos é metabolizada no fígado pela ação da enzima álcool desidrogenase. Essa enzima converte o álcool em acetaldeído, que, mesmo em pequenas concentrações, é tóxico para o organismo.<sup>(31,32)</sup> Há também evidências de que a indução da enzima citocromo P450 2E1 pelo etanol pode estar relacionada com a patogênese da doença hepática alcoólica.<sup>(33)</sup> Coca<sup>(29)</sup> relatou que o alcoolismo é fator de risco para a hepatotoxicidade. Entretanto, dentre os estudos que avaliaram o uso de álcool como fator de risco de hepatotoxicidade, nenhum demonstrou associação estatística significativa entre os dois.

Ser do sexo masculino, por outro lado, apresentou associação significativa com a hepatotoxicidade, sendo um fator de proteção e não de risco.<sup>(21)</sup> É possível que isso se deva à maior capacidade dos homens de metabolizar os fármacos, devido ao aumento (indução) da atividade microsomal de enzimas hepáticas, pela ação dos hormônios androgênicos.<sup>(31,34)</sup> Contudo, são necessários mais estudos sobre as variações dependentes do sexo no metabolismo dos fármacos para conclusões mais convincentes.

No tocante aos fatores genéticos, observou-se associação significativa entre o fenótipo de acetilação lenta da NAT2 (principal enzima responsável por metabolizar a isoniazida) e a hepatotoxicidade,<sup>(11,18)</sup> já que a manifestação desse fenótipo pode originar mais metabólitos hepatotóxicos.<sup>(31,35)</sup>

Cabe destacar que é possível que haja um viés de informação ao combinar resultados de estudos que avaliam a ocorrência de hepatotoxicidade durante o tratamento antituberculose, pois diversos estudos não utilizam critérios de diagnóstico de hepatotoxicidade, cuja gravidade varia de acordo com os valores das transaminases (hepatotoxicidade em grau I, II, III e IV).<sup>(29)</sup> No entanto, a maioria

dos estudos incluídos na presente revisão não fez referência aos critérios de diagnóstico utilizados para definir a hepatotoxicidade, o que se apresenta como uma limitação desta pesquisa.

As RAM gastrintestinais são as mais frequentes durante o tratamento da TB.<sup>(8)</sup> Sua causa pode estar associada ao próprio efeito químico dos antibacterianos, uma vez que podem agir sobre outras células humanas, além de atuar sobre as células bacterianas.<sup>(31,36)</sup> Podem, assim, provocar lesões teciduais no sistema nervoso central e periférico, fígado e sistema hematopoiético.<sup>(37)</sup> Porém, nesta revisão, os fatores associados a essas RAM, na sua maioria não apresentaram significância estatística.

A idade dos indivíduos foi um fator avaliado em muitos estudos (37,5%), porém esteve categorizada de forma diferente, utilizando os extremos de faixa etária. Segundo informações presentes em dois estudos,<sup>(14,15)</sup> os pacientes idosos (maiores de 60 ou 65 anos) possuem maior chance de ocorrência de RAM. Isso ocorre em virtude de os idosos apresentarem um metabolismo mais lento, causado pela atividade enzimática reduzida, diminuição da depuração hepática e disponibilidade reduzida de cofatores endógenos essenciais.<sup>(31,34)</sup> No entanto, um dos estudos supracitados<sup>(14)</sup> apresentou uma limitação para essa análise, pois não categorizou de forma separada as RAM nos indivíduos participantes. Outra limitação está relacionada com os resultados de dois estudos.<sup>(21,22)</sup> Embora numericamente a combinação desses resultados tenha gerado significância na meta-análise, evidenciando que a idade maior ou igual a 35 anos é um fator de proteção aos usuários de medicamentos antituberculose para o desenvolvimento de RAM hepáticas, deve ser avaliada com cautela, visto que a opção dos autores em não agrupar os participantes em grupos populacionais distintos (como idosos e não idosos) é um fator conflitante para análise. Os autores justificam esse agrupamento pelo limitado tamanho da amostra, com menos de 15% de adultos maiores de 50 anos de idade.

No tocante ao ano de realização, os estudos incluídos nesta revisão foram realizados em um período extenso (1986-2012). O principal ponto negativo detectado nas publicações muito antigas (década de 1980 e 1990) foi o menor rigor metodológico, visto que geralmente não havia especificação sobre o cálculo amostral, perdas de seguimento, descrição das variáveis

independentes, técnica estatística empregada, aspectos éticos e características do grupo estudado. Outro problema detectado é que, em nenhum dos estudos, o ano da publicação correspondia ao ano em que a investigação fora conduzida. Alguns autores que estudam viés de publicação consideram que o tempo transcorrido entre a realização e a publicação do estudo é um fator importante e está relacionado com resultados sem significância estatística.<sup>(10)</sup>

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão foi observacional. Foram incluídos apenas dois ensaios clínicos.<sup>(13,19)</sup> Os estudos observacionais são importantes em virtude de seu caráter exploratório, que permite fazer inferências. No entanto, para se avaliar o perfil de segurança de medicamentos, o tipo de estudo mais recomendado é o ensaio clínico randomizado.<sup>(36,38)</sup>

A incidência da TB é maior em pessoas pobres e, por isso, esperava-se encontrar, dentre os estudos incluídos, algum que tivesse avaliado fatores socioeconômicos, como renda e ocupação. Essas variáveis não foram consideradas nos estudos revisados.

As maiores taxas de incidência de TB se concentram principalmente nos países africanos. No entanto, destaca-se a posição ocupada pela Índia, China e Indonésia, que, juntas, somam mais de 40% dos casos de TB em 2006.<sup>(39)</sup> Esses dados podem explicar por que muitos (44%) dos estudos incluídos na presente revisão foram realizados nesses países.

A relação entre TB e indicadores socioeconômicos parece estar associada ao nível de agregação espacial e às características particulares das áreas geográficas.<sup>(40)</sup> Em um estudo realizado em Londres foi verificado que o aumento de 1% na proporção de domicílios com mais de uma pessoa por cômodo representou um aumento de 12% na taxa média de notificação de TB.<sup>(41)</sup> No entanto, a associação entre reações adversas aos medicamentos antituberculose e fatores socioeconômicos ainda não foi confirmada.

Há, porém, uma associação entre baixo poder aquisitivo e desnutrição, que, por sua vez, está relacionada com alterações fisiológicas humanas. As dietas com baixo valor proteico (carência alimentar) estão relacionadas a alterações na função imunológica mediada por células T, tornando o organismo mais suscetível à infecção por *M. tuberculosis* e ao desenvolvimento de doenças.<sup>(40)</sup> Isso pode explicar os resultados encontrados em

um estudo,<sup>(16)</sup> em que a deficiência de albumina, ferro e sódio foi um fator de risco de febre, assim como o foi o uso de álcool.

As RAM são mais bem acompanhadas em ambiente hospitalar, uma vez que o paciente é monitorado continuamente quanto às queixas e sintomas apresentados. Além disso, o ambiente hospitalar permite aos estudos longitudinais poucas perdas de seguimento de pacientes e maior número de detalhes na coleta dos dados.<sup>(13)</sup> Em um estudo realizado no ambulatório do hospital-escola da cidade de São Paulo (SP), a frequência de reações adversas menores foi de 41,1% e a de reações adversas maiores foi de 12,8%.<sup>(7)</sup> Segundo os autores do estudo, a diferença entre seus achados e os de outros estudos (menor incidência) talvez se deva ao fato de que a rotina do ambulatório ligado à escola médica é de se fazer questionamento de todos os possíveis efeitos colaterais. Nesta revisão, a maioria das populações envolvidas nas investigações era do tipo hospitalar. No entanto, em diversos países, os principais regimes de tratamento são realizados em nível ambulatorial.<sup>(8)</sup>

É possível supor que haja subnotificação das RAM devido à dificuldade em identificá-las, bem à dificuldade em monitorar os pacientes em tratamento. Isso também limita o poder de generalização deste estudo. Mesmo que os pacientes sejam orientados a procurar um serviço de atenção básica ao notarem algum sintoma, isso raramente ocorre para um episódio de RAM menos grave. Além disso, as consultas médicas são espaçadas e esses eventos adversos costumam não ser notificados e tratados devidamente.

Outra limitação da presente revisão refere-se à adoção de um maior rigor metodológico ao optarmos por excluir os artigos que não preencheram todos os critérios de inclusão estabelecidos. Em outras revisões, são usadas escalas de pontuação que auxiliam na avaliação dos estudos; assim, em vez de serem excluídos da análise por não preencherem critérios metodológicos e estatísticos, os estudos apenas recebem pontuação baixa nesses critérios.<sup>(42)</sup>

Embora alguns dos fatores analisados na presente revisão tenham apresentado significância estatística, a maioria dos resultados não permitiu que se estabelecessem correlações, visto que o desfecho e a exposição foram categorizados de modo diferente, sendo um obstáculo para realização da meta-análise.

## Considerações finais

Nesta revisão, verificou-se associação significativa entre RAM e idade, sexo, esquema de tratamento, alcoolismo, coinfeção pelo HIV, fatores genéticos e deficiências nutricionais. Fatores individuais tais como a presença do fenótipo acetilador rápido/intermediário de NAT2, idade maior ou igual a 35 anos e sexo masculino são fatores de proteção contra RAM hepáticas nos pacientes em tratamento antituberculose. Os demais resultados devem ser interpretados de forma cautelosa, visto que grande parte dos dados encontrados não permitiu a realização de meta-análise e, conseqüentemente, sua avaliação quanto à heterogeneidade e validade externa. A presente revisão sistemática pode nortear o desenvolvimento de estudos com o objetivo de alcançar o controle da TB em benefício da saúde pública.

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
2. Maciel EL, Guidoni LM, Favero JL, Hadad DJ, Molino LP, Jonhson JL, et al. Adverse effects of the new tuberculosis treatment regimen recommended by the Brazilian Ministry of Health. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):232-8.
3. Awofeso N. Anti-tuberculosis medication side-effects constitute major factor for poor adherence to tuberculosis treatment. *Bull World Health Organ*. 2008;86(3):B-D.
4. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(3):533-43.
5. Villa TC, Brunello ME, Arcêncio RA, Sassaki CM, Assis EG, Gonzalez RI. Factors predicting unfavorable results in tuberculosis treatment: an integrative literature review (2001-2005) [Article in Portuguese]. *Online Braz J Nurs [serial on the Internet]*. 2007 Oct [cited 2014 May 23];7(0):[about 13 p.]. Available from: <http://www.objnursing.uff.br/index.php/nursing/article/view/1098>
6. World Health Organization. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization; 2002.
7. Vieira DE, Gomes M. Adverse effects of tuberculosis treatment: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of São Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1049-55. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001200010>
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual técnico para o controle da tuberculose: cadernos de atenção básica n°6. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
9. 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.
10. Brasil PE, Braga JU. Meta-analysis of factors related to health services that predict treatment default by tuberculosis patients. *Cad Saude Publica*. 2008;24 Suppl 4:s485-502. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2008001600003>
11. Khalili H, Fouladdel S, Sistanizad M, Hajiabdolbaghi M, Azizi E. Association of N-acetyltransferase-2 genotypes and anti-tuberculosis induced liver injury; first case-controlled study from Iran. *Curr Drug Saf*. 2011;6(1):17-22. <http://dx.doi.org/10.2174/157488611794479946>
12. Nanashima K, Mawatari T, Tahara N, Higuchi N, Nakaura A, Inamine T, et al. Genetic variants in antioxidant pathway: risk factors for hepatotoxicity in tuberculosis patients. *Tuberculosis (Edinb)*. 2012;92(3):253-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2011.12.004>
13. A controlled clinical trial of 3- and 5-month regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India. Tuberculosis Research Centre, Madras, and National Tuberculosis Institute, Bangalore. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134(1):27-33.
14. Ai X, Men K, Guo L, Zhang T, Zhao Y, Sun X, et al. Factors associated with low cure rate of tuberculosis in remote poor areas of Shaanxi Province, China: a case control study. *BMC Public Health*. 2010;10:112. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-10-112>
15. Baghaei P, Tabarsi P, Chitsaz E, Saleh M, Marjani M, Shemirani S, et al. Incidence, clinical and epidemiological risk factors, and outcome of drug-induced hepatitis due to antituberculous agents in new tuberculosis cases. *Am J Ther*. 2010;17(1):17-22. <http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0b013e31818f9eae>
16. Barnes PF, Chan LS, Wong SF. The course of fever during treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle*. 1987;68(4):255-60. [http://dx.doi.org/10.1016/0041-3879\(87\)90065-1](http://dx.doi.org/10.1016/0041-3879(87)90065-1)
17. Cantalice Filho JP, Bóia MN, Sant Anna CC. Analysis of the treatment of pulmonary tuberculosis in elderly patients at a university hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(6):691-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000600013>
18. Cho HJ, Koh WJ, Ryu YJ, Ki CS, Nam MH, Kim JW, et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2007;87(6):551-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2007.05.012>
19. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Acceptability, compliance, and adverse reactions when isoniazid, rifampin, and pyrazinamide are given as a combined formulation or separately during three-times-weekly antituberculosis chemotherapy. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(6):1618-22. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/140.6.1618>
20. Kelly PM, Cumming RG, Kaldor JM. HIV and tuberculosis in rural sub-Saharan Africa: a cohort study with two year follow-up. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93(3):287-93. [http://dx.doi.org/10.1016/S0035-9203\(99\)90025-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0035-9203(99)90025-1)
21. Lee AM, Mennone JZ, Jones RC, Paul WS. Risk factors for hepatotoxicity associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection: experience from three public health tuberculosis clinics. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(11):995-1000.
22. Martínez Sanchis A, Calpe Calpe JL, Llavador Ros G, Ena Mu-oz J, Calpe Armero A. Primary prevention and treatment of latent tuberculosis infection with isoniazid: efficacy of a control program, 1997-2002 [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(1):27-33. <http://dx.doi.org/10.1157/13070281>
23. Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra NK. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity

- during antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(7):916-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2108091>
24. Sirinak C, Kittikraisak W, Pinjeesekikul D, Charusontonsri P, Luanloed P, Srisuwanvilai LO, et al. Viral hepatitis and HIV-associated tuberculosis: risk factors and TB treatment outcomes in Thailand. *BMC Public Health*. 2008;8:245. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-8-245>
  25. Teixeira RL, Morato RG, Cabello PH, Muniz LM, Moreira Ada S, Kritski AL, et al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(6):716-24. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762011000600011>
  26. Teleman MD, Chee CB, Earnest A, Wang YT. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(8):699-705.
  27. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Thomson Micromedex. c1974-2012 - [cited 2014 May 23]. Available from: [http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND\\_T/HCS/ND\\_PR/Main/CS/BAB6CF/DUPLICATIONSHIELDSYNC/B80A93/ND\\_PG/PRIH/ND\\_B/HCS/SBK/3/ND\\_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0028/ContentSetId/31/SearchTerm/isoniazid%20/SearchOption/BeginWith](http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/BAB6CF/DUPLICATIONSHIELDSYNC/B80A93/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/3/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0028/ContentSetId/31/SearchTerm/isoniazid%20/SearchOption/BeginWith)
  28. Martínez Alfaro EM, Cuadra F, Solera J, Maciá MA, Geijo P, Sánchez Martínez PA, et al. Evaluation of 2 tuberculosis chemoprophylaxis regimens in patients infected with human immunodeficiency virus. The GECMEI Group [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc)*. 2000;115(5):161-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(00\)71496-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(00)71496-5)
  29. Coca MN. Hepatotoxicidade ao esquema rifampicina, isoniazida e pirazinamida no tratamento da tuberculose em pacientes com e sem a síndrome da imunodeficiência humana adquirida [dissertation]. Dissertação (mestrado). Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.
  30. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, Smith CJ, Schwenk A, Holmes W, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax*. 2006;61(9):791-4. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.058867>
  31. Katzung BG. *Farmacologia básica e clínica*. 10th ed. São Paulo: McGraw Hill; 2010.
  32. Mincis M, Mincis R. Doença hepática alcoólica. RBM [serial on the Internet]. 2010 Jun [cited 2014 May 23];67(1):21-31. Available from: [http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=4336](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4336)
  33. Guengerich FP. Role of cytochrome P450 enzymes in drug-drug interactions. *Adv Pharmacol*. 1997;43:7-35. [http://dx.doi.org/10.1016/S1054-3589\(08\)60200-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1054-3589(08)60200-8)
  34. Matos LC, Martins B. Hepatites tóxicas: revisão da literatura. *Med Intern*. 2005;4(12):239-58.
  35. Possuelo LG. Estudo de polimorfismo presente no gene que codifica N- acetiltransferase 2 e associação com hepatotoxicidade em paciente com tuberculose tratados com RHZ [thesis]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.
  36. Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MB. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional*. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
  37. Bisaglia JB, Santussi WM, Guedes AG, Gomes AP, Oliveira PC, Siqueira-Batista R. Atualização terapêutica em tuberculose: principais efeitos adversos dos fármacos. *Bol. Pneumol Sanit*. [serial on the Internet]. 2003 Dec [cited 2014 May 23];11(2):53-9. Available from: [http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-460X2003000200008&lng=pt](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-460X2003000200008&lng=pt)
  38. Medronho RA. *Epidemiologia*. 2nd ed. São Paulo: Atheneu; 2009.
  39. World Health Organization. A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient. Geneva: World Health Organization; 2012.
  40. San Pedro A, Oliveira RM. Tuberculosis and socioeconomic indicators: systematic review of the literature [Article in Portuguese]. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(4):294-301. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892013000400009>
  41. Mangtani P, Jolley DJ, Watson JM, Rodrigues LC. Socioeconomic deprivation and notification rates for tuberculosis in London during 1982-91. *BMJ*. 1995;310(6985):963-6. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.310.6985.963>
  42. Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev Bras Fisioter*. [serial on the Internet]. 2007 Feb [cited 2014 May 23];1(11):83-9. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-35552007000100013](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-35552007000100013)

## ***Sobre os autores***

### ***Laise Soares Oliveira Resende,***

Assessora Técnica. Tribunal de Justiça do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

### ***Edson Theodoro dos Santos-Neto***

Professor. Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

## Implante de marca-passo diafragmático por videotoracosopia em criança com tetraplegia: indicações, técnica e resultados\*

Video-assisted thoracoscopic implantation of a diaphragmatic pacemaker in a child with tetraplegia: indications, technique, and results

Darcy Ribeiro Pinto Filho, Miguel Lia Tedde, Alexandre José Gonçalves Avino, Suzan Lúcia Brancher Brandão, Iuri Zanatta, Rafael Hahn

### Resumo

Relatamos o caso de uma criança tetraplégica após trauma cervical que foi posteriormente submetida a implante de marca-passo diafragmático. Revisamos as principais indicações da estimulação diafragmática e os tipos de dispositivos empregados, assim como apontamos o inequívoco benefício da reinserção socioeducacional desses indivíduos na sociedade.

**Descritores:** Traumatismos da medula espinal; Respiração artificial; Marca-passo artificial; Quadriplegia.

### Abstract

We report the case of a child with tetraplegia after cervical trauma, who subsequently underwent diaphragmatic pacemaker implantation. We reviewed the major indications for diaphragmatic pacing and the types of devices employed. We highlight the unequivocal benefit of diaphragmatic pacing in the social and educational reintegration of individuals with tetraplegia.

**Keywords:** Spinal cord injuries; Respiration, artificial; Pacemaker, artificial; Quadriplegia.

### Introdução

O termo genérico “marca-passo diafragmático” (MPD) designa um dispositivo que gera impulsos elétricos junto ao nervo frênico para provocar contrações diafragmáticas que visam substituir a ventilação mecânica em pacientes com insuficiência respiratória. A condição essencial para que essa terapêutica possa ser empregada é que o nervo frênico esteja preservado.

A estimulação elétrica do nervo frênico foi descrita há 200 anos, e, desde então, essa terapêutica tem sido investigada em diversas condições, tais como asfixia, cólera, pólio e apneia.<sup>(1)</sup> Entretanto, o uso clínico do MPD só ocorreu nas últimas décadas a partir do estudo de Glenn e Phelps, que realizaram o implante de um MPD em pacientes com trauma raquimedular e síndrome da hipoventilação central congênita.<sup>(2,3)</sup> Desde então, muitos avanços foram obtidos na também chamada ventilação elétrica<sup>(4)</sup> ou eletrofrênica.<sup>(5)</sup>

Existem dois tipos de dispositivos para a estimulação do nervo frênico, dependendo do local de implante: diretamente no nervo frênico ou diretamente no diafragma. Os marca-passos conectados ao nervo frênico podem ser implantados ao longo do nervo por via cervical ou torácica. O nervo frênico se origina nas raízes nos níveis C3 e C4, com a junção da raiz em C5 mais distalmente. Com o implante cervical, corre-se o risco de o eletrodo ser posicionado no nervo antes da junção da raiz em C5. A presença de traqueostomia pode aumentar o risco de infecção.<sup>(6)</sup> Por esses motivos, recomenda-se que o implante seja realizado no segmento intratorácico do nervo frênico, preferencialmente por videocirurgia.

Além do implante dos eletrodos em torno do nervo frênico, também é necessário se criar uma loja subcutânea para acomodar uma extensão metálica do eletrodo.

\*Trabalho realizado no Hospital Geral de Caxias do Sul, Fundação Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS) Brasil.  
Endereço para correspondência: Darcy Ribeiro Pinto Filho. Hospital Geral de Caxias do Sul, Avenida Professor Antônio Vignolli, 255, Petrópolis, CEP 95070-561, Caxias do Sul, RS, Brasil.  
Tel/fax: 55 54 3218-7200, ramal 240. E-mail: darcyrp@terra.com.br  
Apoio financeiro: Nenhum.  
Recebido para publicação em 26/5/2014. Aprovado, após revisão, em 4/9/2014.

No mercado mundial, há dois modelos de marca-passos frênicos: Mark IV® (Avery Biomedical Devices, Commack, NY, EUA), que é monopolar (Figura 1),<sup>(7)</sup> e Atrostim® (Atrotech, Tampere, Finlândia), de tecnologia quadripolar.<sup>(8,9)</sup>

Outro dispositivo desenvolvido mais recentemente é o MPD propriamente dito, NeuRx® (Synapse Biomedical, Oberlin, OH, EUA).<sup>(10,11)</sup> Esse dispositivo é implantado diretamente na placa motora do diafragma por meio de videolaparoscopia. Embora tenha a vantagem teórica de poder ser implantado por via única, esse dispositivo apresenta uma desvantagem: seus eletrodos permanecem exteriorizados através da pele do paciente.

Esses tipos de marca-passo têm sido utilizados em três grupos de pacientes. A indicação clássica é nos casos de insuficiência respiratória após trauma raquimedular ou por lesões centrais decorrentes de tumores ou acidentes vasculares cerebrais. Outra indicação é na síndrome da hipoventilação central congênita (síndrome de Ondine),<sup>(12)</sup> principalmente nos pacientes que são dependentes de ventilação mecânica em tempo integral, de forma que essas crianças possam ganhar mobilidade durante o período diurno. Finalmente, uma indicação ainda não totalmente estabelecida é na esclerose lateral amiotrófica, na expectativa de que o MPD possa retardar a instalação da insuficiência respiratória.<sup>(13)</sup>

Considerando que a ventilação elétrica em nosso meio ainda é incipiente, o objetivo do presente estudo foi relatar um caso de implante de MPD em uma criança vítima de

trauma raquimedular, não só para demonstrar os benefícios alcançados por essa opção terapêutica (fundamentalmente, a reintegração social e a facilidade técnica do implante por videocirurgia), mas também demonstrar que o MPD pode ser manipulado sem dificuldades mesmo fora de ambiente hospitalar.

## Relato de caso

Paciente do sexo masculino de cinco anos de idade, procedente do município de Caxias do Sul (RS), com história pregressa de atropelamento (em janeiro de 2010) e fratura da coluna cervical alta, em nível C3/C4. A lesão medular foi confirmada por TC axial com reconstrução tridimensional.

O paciente foi submetido a alinhamento e fixação cirúrgica das vértebras correspondentes. Evoluiu com tetraplegia e insuficiência respiratória com dependência total de ventilação mecânica, acompanhada de traqueostomia, gastrostomia e cistostomia. Além das circunstâncias clínicas, o isolamento social foi determinante para a reação dos familiares em buscar auxílio. Nas redes sociais, o sofrimento foi dividido com outros pacientes que padeciam da mesma situação.

Em abril de 2013, houve a indicação de implante de marca-passo frênico. A avaliação pré-operatória incluiu exames hematológicos de rotina, gasometria arterial e radiografia de tórax. A eletroneuromiografia do nervo frênico foi solicitada para avaliar a viabilidade funcional do nervo, que poderia estar comprometida por isquemia traumática, assim como determinar se havia integridade do nervo frênico/diafragma, condição essencial para se prosseguir com o implante. A eletroneuromiografia demonstrou condução neural adequada, com boa resposta do músculo diafragma à estimulação elétrica transcutânea cervical.

O procedimento cirúrgico para o implante do dispositivo foi conduzido pela equipe do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Geral da Fundação Universidade de Caxias do Sul, em Caxias do Sul.

Devido às condições clínicas peculiares do paciente, o ato anestésico e cirúrgico demandou cuidados que não são os habituais em pacientes jovens.<sup>(14)</sup> O paciente foi submetido à anestesia geral, por meio de sonda traqueal introduzida pelo traqueostoma, com o auxílio de broncoscopia para se obter ventilação unilateral durante o procedimento. Em decúbito lateral, um trocarte



**Figura 1** – Marca-passo diafragmático com o receptor conectado ao eletrodo.

de 10 mm foi inserido no 6º espaço intercostal na linha axilar média, para a introdução de uma fibra óptica de 30°. Uma minitoracotomia de trabalho (3 cm) foi realizada na linha axilar anterior no 4º espaço intercostal para a inserção dos componentes do sistema Mark IV® e dissecação do nervo frênico.

Por sobre o pericárdio, o nervo foi cuidadosamente dissecado para evitar sua ruptura ou isquemia, numa extensão mínima o suficiente para que o eletrodo pudesse “abraçar” o nervo sem causar tração ou compressão excessivas (Figura 2). A partir desse momento, o sistema foi conectado, e realizou-se a estimulação teste in vivo para a confirmação da contração diafragmática (Figura 3).

A partir da minitoracotomia, por sobre o músculo peitoral maior, foi confeccionado um túnel para criar uma loja subcutânea que abrigou o receptor do dispositivo, ligado ao eletrodo implantado no nervo frênico. O sistema foi novamente testado, sob visão direta de videotoracoscopia, com diferentes voltagens, definindo-se aquela que produzia uma contração o mais isometricamente possível de forma bilateral. O pneumotórax residual foi evacuado por manobras de Valsalva, sem a necessidade de drenagem da cavidade pleural (Figura 3).

A possibilidade de realizar o procedimento por videocirurgia reduziu a morbidade e acelerou a recuperação pós-operatória. O procedimento não apresentou intercorrências, e o paciente recebeu alta hospitalar no 3º dia pós-operatório.

Como o uso da ventilação mecânica provoca atrofia do diafragma com conversão de fibras lentas do tipo I para fibras rápidas do tipo IIb,<sup>(15)</sup>

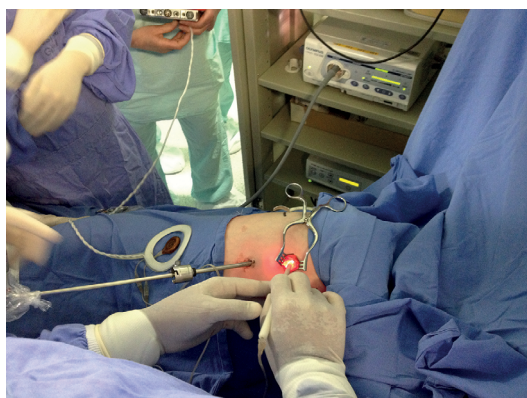
decorridas três semanas, período requerido para a cicatrização das feridas operatórias e para a diminuição do edema na interface do nervo e eletrodo, foi iniciado o período de estimulação com o MPD para o condicionamento do diafragma.

## Discussão

Embora a ventilação mecânica seja o fator mantenedor da vida nos pacientes vítimas de trauma raquimedular alto, ela também apresenta características negativas, como atrofia diafragmática, barotraumas, estigmas da traqueostomia e de tubos, dificuldades com a fala, perda do olfato, etc. Além disso, a má ventilação dos segmentos pulmonares posteriores, a drenagem ciliar deficitária e o excesso de secreção acumulada acarretam infecções respiratórias frequentes, que se constituem como a principal causa de mortalidade nesses pacientes.<sup>(16)</sup>

A transição do ventilador para o MPD exige uma progressão sistemática, tanto para a criança adaptar-se da forma mais fisiológica e confortável possível, quanto para o cuidador, que deve estar habilitado para identificar os sinais de esforço e fadiga ventilatória. A família da criança recebeu o treinamento para o reconhecimento desses sinais e rapidamente mostrou-se habilitada a manusear o dispositivo.

O fechamento da cânula de traqueostomia e a sensação da contração muscular diafragmática provocavam desconforto e ansiedade, mas esses sintomas foram sendo trabalhados e melhorados a cada sessão de uso do equipamento pela própria família.



**Figura 2** – Fotografia mostrando o momento do implante do marca-passo diafragmático durante o ato cirúrgico.



**Figura 3** – Fotografia mostrando o posicionamento dos receptores e antena durante o ato cirúrgico.

É sabido que, na estimulação do diafragma com MPD, existe uma relação entre estimulações realizadas com altas frequências e fadiga/degeneração neural. Inicialmente, a estimulação ocorreu em baixas frequências (< 10 Hz) e com FR entre 12 e 15 ciclos/min. Dessa forma, a permanência fora do ventilador começou com sessões de cinco minutos diárias, sendo elevada dia a dia.

Pacientes traqueostomizados sob ventilação mecânica apresentam perda olfatória, que prejudica a distinção e o gosto dos alimentos devido ao desvio do fluxo de ar provocado pela pressão positiva. Após o início da ventilação com o MPD, o paciente readquiriu sua função olfatória, o que também representou ganho na qualidade de vida.<sup>(17)</sup>

A dependência da ventilação mecânica e a consequente redução da mobilidade, que leva ao isolamento social, são fatores a se considerar, principalmente porque, em geral, os pacientes são jovens, previamente hígidos, abruptamente retirados de sua vida autônoma. O trauma psicológico e a desesperança se instalam e constituem pontos que precisam ser trabalhados por uma equipe especializada. Nesse cenário, a retomada do convívio social e educacional é a consequência mais festejada do procedimento.

Desde a alta hospitalar até o momento da redação do presente relato, o paciente encontrava-se em sua residência, onde dispõe de cuidados assistenciais por uma equipe multidisciplinar, já havendo regressado para as aulas regulares em sua escola, frequentando cinemas e realizando passeios com amigos e familiares.

Transcorrido mais de um ano do procedimento, a criança já permanecia livre da ventilação mecânica por períodos superiores a 10 h ininterruptas, mantendo um padrão ventilatório satisfatório (volume corrente = 277 mL; FR = 18 ciclos/min; e SpO<sub>2</sub> = 97%). Há a possibilidade de utilização do MPD em tempo integral.<sup>(18)</sup>

Apesar de ser uma tecnologia ainda cara em nosso meio, o MPD encontra-se disponível, e a indústria e as pesquisas médicas apontam para o crescimento da oferta e da qualidade das opções de dispositivos.

Por fim, a possibilidade de prescindir da ventilação mecânica, mesmo que de maneira intermitente, permitindo a reinserção desses indivíduos na sociedade, além da sua inclusão

em programas mais eficazes de reabilitação e do regresso à vida escolar ou laboral, são a essência dessa indicação terapêutica.

## Referências

1. Glenn WW, Phelps ML. Diaphragm pacing by electrical stimulation of the phrenic nerve. *Neurosurgery*. 1985;17(6):974-84. <http://dx.doi.org/10.1227/00006123-198512000-00021>
2. Glenn WW, Holcomb WG, Gee JB, Rath R. Central hypoventilation; long-term ventilatory assistance by radiofrequency electrophrenic respiration. *Ann Surg*. 1970;172(4):755-73. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-197010000-00020>
3. Glenn WW, Holcomb WG, McLaughlin AJ, O'Hare JM, Hogan JF, Yasuda R. Total ventilatory support in a quadriplegic patient with radiofrequency electrophrenic respiration. *N Engl J Med*. 1972;286(10):513-6. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197203092861004>
4. Tedde ML, Onders RP, Teixeira MJ, Lage SG, Ballester G, Brotto MW, et al. Electric ventilation: indications for and technical aspects of diaphragm pacing stimulation surgical implantation. *J Bras Pneumol*. 2012;38(5):566-72. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000500005>
5. Stonnington HH. Electrophrenic respiration. *Mayo Clin Proc*. 1979;54(10):690.
6. Sardenberg RA, Secaf LB, Pinotti AC, Taricco MA, Brock RS, Younes RN. Diaphragmatic Pacing: unusual indication with successful application. *J Bras Pneumol*. 2011;37(5):697-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000500020>
7. Khong P, Lazzaro A, Mobbs R. Phrenic nerve stimulation: the Australian experience. *J Clin Neurosci*. 2010;17(2):205-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2009.06.012>
8. Le Pimpec-Barthes F, Gonzalez-Bermejo J, Hubsch JP, Duguet A, Morélot-Panzini C, Riquet M, et al. Intrathoracic phrenic pacing: a 10-year experience in France. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(2):378-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.04.033>
9. Hirschfeld S, Vieweg H, Schulz AP, Thietje R, Baer GA. Threshold currents of platinum electrodes used for functional electrical stimulation of the phrenic nerves for treatment of central apnea. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36(6):714-8. <http://dx.doi.org/10.1111/pace.12073>
10. Onders RP, Dimarco AF, Ignagni AR, Aiyar H, Mortimer JT. Mapping the phrenic nerve motor point: the key to a successful laparoscopic diaphragm pacing system in the first human series. *Surgery*. 2004;136(4):819-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2004.06.030>
11. Onders RP. Phrenic nerve and diaphragm motor point pacing. In: Patterson GA, Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Rice TW, Luketich JD, et al. editors. *Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. p. 1445-57. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-443-06861-4.50123-4>
12. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Loghmanee DA, Trang H; et al. An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(6):626-44. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200807-1069ST>
13. Onders RP, Elmo M, Kaplan C, Katirji B, Schilz R. Final analysis of the pilot trial of diaphragm pacing in amyotrophic lateral sclerosis with long-term follow-up:

- diaphragm pacing positively affects diaphragm respiration. *Am J Surg.* 2014;207(3):393-7. discussion 397.
14. Tedde ML, Vasconcelos Filho P, Hajjar LA, de Almeida JP, Flora GF, Okumura EM, et al. Diaphragmatic pacing stimulation in spinal cord injury: anesthetic and perioperative management. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(11):1265-9. [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2012\(11\)07](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2012(11)07)
  15. Ayas NT, McCool FD, Gore R, Lieberman SL, Brown R. Prevention of human diaphragm atrophy with short periods of electrical stimulation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(6):2018-20. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.6.9806147>
  16. University of Alabama at Birmingham. National Spinal Cord Injury Statistical Center [homepage on the Internet] Birmingham: NSCISC. [cited 2012 Nov 30]. 2012 Annual Report Complete Public Version. [Adobe Acrobat document, 104p. <https://www.nscisc.uab.edu/PublicDocuments/reports/pdf/2012%20NSCISC%20Annual%20Statistical%20Report%20Complete%20Public%20Version.pdf>
  17. Adler D, J. Gonzalez-Bermejo J, Duguet A, Demoule A, Le Pimpec-Barthes F, Hurbault A, et al. Diaphragm pacing restores olfaction in tetraplegia. *Eur Respir J.* 2009;34(2):365-70. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00177708>
  18. Glenn WW, Holcomb WG, Shaw RK, Hogan JF, Holschuh KR. Long-term ventilatory support by diaphragm pacing in quadriplegia. *Ann Surg.* 1976;183(5):566-77. <http://dx.doi.org/10.1097/00000658-197605000-00014>

## ***Sobre os autores***

---

### ***Darcy Ribeiro Pinto Filho***

Chefe. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital Geral de Caxias do Sul, Fundação Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS) Brasil.

### ***Miguel Lia Tedde***

Cirurgião Torácico. Departamento de Cirurgia Torácica, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

### ***Alexandre José Gonçalves Avino***

Cirurgião Torácico Associado. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital Geral de Caxias do Sul, Fundação Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS) Brasil.

### ***Suzan Lúcia Brancher Brandão***

Cirurgiã Torácica Associada. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital Geral de Caxias do Sul, Fundação Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS) Brasil.

### ***Iuri Zanatta***

Cirurgião Geral. Hospital Geral de Caxias do Sul, Fundação Universidade Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS) Brasil.

### ***Rafael Hahn***

Cirurgião Geral. Hospital Geral de Caxias do Sul, Fundação Universidade Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS) Brasil.

# Letter to the Editor

## Nonadherence to treatment in lung transplant recipients: a matter of life and death

Falta de adesão ao tratamento em pacientes submetidos a transplante pulmonar: uma questão de vida ou morte

André Nathan Costa, Elaine Marques Hojaij, Liliane Saraiva de Mello,  
Felipe Xavier de Melo, Priscila Cilene Leon Bueno de Camargo,  
Silvia Vidal Campos, Jose Eduardo Afonso Junior, Rafael Medeiros Carraro,  
Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira

### To the Editor:

Lung transplantation is a complex intervention, requiring strict adherence to a very specific medical regimen, which involves not only drug taking but also a fairly restrictive daily routine. The extent to which patients adhere to the prescribed regimen plays a key role in achieving optimal transplantation outcomes.<sup>(1)</sup> Therefore, adherence to treatment is of great importance in the care of lung transplant recipients. The concept of adherence implies active participation by patients, who must understand their disease and the proposed treatment and strictly follow the recommendations of the health care team.<sup>(1)</sup> The World Health Organization proposes a close partnership among physicians, multidisciplinary staff, and patients, in order to improve treatment adherence.<sup>(2)</sup> The recent death of an adolescent female who underwent lung transplantation in the Lung Transplantation Department of the University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas Instituto do Coração* (InCor, Heart Institute), located in the city of São Paulo, Brazil, and who died because of treatment nonadherence raised great concern about this issue, leading us to revise our multidisciplinary approach to patients and review the current knowledge of treatment adherence.

An 18-year-old female patient underwent double lung transplantation for end-stage cystic fibrosis. Initial immunosuppressive therapy included basiliximab and methylprednisolone, being followed by maintenance treatment with cyclosporine (adjusted to blood levels), mycophenolate, and prednisone. The patient remained stable for a period of one year and five months, after which she presented with acute progressive shortness of breath, hypoxemia, loss of lung function, and diffuse ground-glass opacities on HRCT

scans. Although her outpatient prescription drugs included cyclosporine, mycophenolate, prednisone, itraconazole, and trimethoprim-sulfamethoxazole, her cyclosporine blood levels were far below the minimum target. When queried, her caregiver admitted that, despite his efforts, she had not been taking her medication as prescribed in the past month and had been smoking narghile in her spare time. An open lung biopsy revealed grade A3 acute rejection, chronic airway rejection or bronchiolitis obliterans (C1), chronic vascular rejection (D), and organizing pneumonia. She was treated with rabbit antithymocyte globulin and corticosteroids but died as a result of alveolar hemorrhage and multiple infectious complications.

Recent studies have shown that as many as 25–50% of chronic disease patients can be considered nonadherers, nonadherence being temporary in some and permanent in others.<sup>(1,2)</sup> Among transplant recipients, nonadherence rates can be as high as 80%, especially in adolescent patients.<sup>(3)</sup> Although different methods and definitions of nonadherence (e.g., missed medication doses, delayed medication use, and dose modification) can influence the aforementioned rates,<sup>(1,4)</sup> nonadherence is undoubtedly an issue of great importance.

For lung transplant recipients, relief from the incapacitating symptoms of chronic lung disease comes at a price: long-term treatment; a complex therapeutic regimen; drug side effects; a restrictive diet; limited alcohol use; smoking cessation; and constraints on peer socialization. After the initial relief of the chronic symptoms, some patients lose the motivation to follow the strict rules required in order to maintain the graft. Therefore, the immediate relief (or alleviation of anxious feelings) can reduce or

negate the positive effects of long-term graft duration, in that it can lead to abandonment of the use of the prescribed medication. Special attention should be given to certain populations of lung transplant recipients. Being an adolescent is a predisposing factor for poor adherence to treatment because of the characteristic feeling of invulnerability in such individuals.<sup>(1)</sup> Most of the patients at our facility are cystic fibrosis patients, who are exactly in this age group and whose psychological profile increases the risk of nonadherence. However, noncompliance with physician recommendations cannot be understood simply as disobedience. Patients should not be coerced, made to feel guilty, or punished, the staff remaining in the comfortable position that it is up to patients to do exactly as they are told. Blaming patients for losing their graft because of nonadherence is not the correct way to deal with the situation. Health professionals should be trained in adherence assessment and management, because communication skills training with a focus on adherence management results in significantly higher adherence rates.<sup>(3,5)</sup>

Environmental factors that affect the extent to which patients will adhere to the recommended treatment should be identified.<sup>(5,6)</sup> Notable among such factors are patient beliefs regarding their disease and its treatment; transient emotional and cognitive problems; the quality of social support received; and an established relationship with the health care team.<sup>(5)</sup> Strategies to improve patient adherence to the therapeutic regimen should be implemented on the basis of individual characteristics and needs.<sup>(5)</sup> Finally, the health care team and patients should form a cohesive group.

Given that treatment nonadherence is a complex and multidimensional problem, none of the aforementioned efforts will ever produce a one-size-fits-all solution to nonadherence. Nevertheless, transplant teams should routinely revise and improve their multidisciplinary approach to patients. Further research and education are needed in order to gain a better understanding of how patient characteristics affect adherence to treatment.

**André Nathan Costa**

**Pulmonologist, Department of  
Pulmonology, Instituto do Coração –  
InCor, Heart Institute – University of**

**São Paulo School of Medicine Hospital  
das Clínicas, São Paulo, Brazil**

**Elaine Marques Hojaij**

**Psychologist, Departments of  
Psychology and Lung Transplantation,  
Instituto do Coração – InCor, Heart  
Institute – University of São Paulo  
School of Medicine Hospital das  
Clínicas, São Paulo, Brazil**

**Liliane Saraiva de Mello**

**Nurse, Department of Lung  
Transplantation, Instituto do Coração  
– InCor, Heart Institute – University of  
São Paulo School of Medicine Hospital  
das Clínicas, São Paulo, Brazil**

**Felipe Xavier de Melo**

**Pulmonologist, Department of  
Pulmonology, Instituto do Coração –  
InCor, Heart Institute – University of  
São Paulo School of Medicine Hospital  
das Clínicas, São Paulo, Brazil**

**Priscila Cilene Leon Bueno de Camargo**

**Pulmonologist, Department of  
Pulmonology, Instituto do Coração –  
InCor, Heart Institute – University of  
São Paulo School of Medicine Hospital  
das Clínicas, São Paulo, Brazil**

**Silvia Vidal Campos**

**Infectious Disease Specialist, Instituto  
do Coração – InCor, Heart Institute  
– University of São Paulo School of  
Medicine Hospital das Clínicas, São  
Paulo, Brazil**

**Jose Eduardo Afonso Junior**

**Pulmonologist, Department of  
Pulmonology, Instituto do Coração –  
InCor, Heart Institute – University of  
São Paulo School of Medicine Hospital  
das Clínicas, São Paulo, Brazil**

**Rafael Medeiros Carraro**

**Pulmonologist, Department of  
Pulmonology, Instituto do Coração –**

**InCor, Heart Institute – University of São Paulo School of Medicine Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil**

**Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira**  
Pulmonologist, Department of Pulmonology; and Clinical Coordinator, Lung Transplant Group, Instituto do Coração – InCor, Heart Institute – University of São Paulo School of Medicine Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil

## References

1. Korb-Savoldelli V, Sabatier B, Gillaizeau F, Guillemain R, Prognon P, Bégué D, et al. Non-adherence with drug treatment after heart or lung transplantation in adults: a systematic review. *Patient Educ Couns.* 2010;81(2):148-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2010.04.013>
2. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003.
3. Dobbels F, Hames A, Aujoulat I, Heaton N, Samyn M. Should we retransplant a patient who is non-adherent? A literature review and critical reflection. *Pediatr Transplant.* 2012;16(1):4-11. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2011.01633.x>
4. Germani G, Lazzaro S, Gnoato F, Senzolo M, Borella V, Rupolo G, et al. Nonadherent behaviors after solid organ transplantation. *Transplant Proc.* 2011;43(1):318-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.09.103>
5. Moraes AB, Rolim GS, Costa Jr AL. O processo de adesão numa perspectiva analítico comportamental. *Rev Bras Ter Comp Cogn.* 2009;11(2):329-45.
6. Morrissey PE, Flynn ML, Lin S. Medication noncompliance and its implications in transplant recipients. *Drugs.* 2007;67(10):1463-81. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200767100-00007>

## Motivação para cessação do tabagismo, ansiedade e depressão em pacientes internados com e sem neoplasia

Anxiety, depression, and motivation for smoking cessation in hospitalized patients with and without cancer

Igor Bastos Polonio, Meiryelle Landim Franco,  
Marina Angélica Mendes Tegon, Célia Beatriz Gianotti Antoneli

### Ao Editor,

Vimos com interesse o artigo publicado por Almeida et al.<sup>(1)</sup> no *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. No artigo, foi estudado o perfil tabágico e a dependência de nicotina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. A maioria dos pacientes apresentava dependência elevada ou muito elevada, e pacientes com neoplasia avançada fumavam mais cigarros por dia que pacientes com neoplasia inicial, dado esse paradoxal. Porém, isso revela o comportamento dessa população específica, mesmo portando uma doença grave.

A importância desse dado é que o tabagismo é uma doença crônica caracterizada pela dependência da nicotina e, por isso, está inserido na classificação do Código Internacional de Doenças.<sup>(2)</sup> O tabagismo é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de diversos tipos de câncer. Estima-se que cerca de 30% de todos os tumores malignos estejam associados ao consumo de tabaco. No paciente com diagnóstico de câncer, o tabagismo é responsável por pior resposta ao tratamento, diminuição da sobrevida e da qualidade de vida, toxicidade ao tratamento instituído, aumento da recorrência do câncer e aparecimento de metástases. O tratamento do tabagismo nessa população é extremamente difícil, pois é necessário aconselhamento, psicoterapia e intervenção comportamental específicos para essa população, já que a recorrência do tabagismo é muito grande e o tratamento medicamentoso não é suficiente para manter o paciente abstinente por longos períodos.<sup>(3)</sup> Dessa maneira, conhecer o perfil dos pacientes tabagistas com neoplasia é fundamental ao desenvolvimento de estratégias específicas para a cessação do uso de tabaco nessa população. Nesse sentido, realizou-se um estudo observacional prospectivo com 50 indivíduos tabagistas, ex-tabagistas e não tabagistas internados na unidade de clínica médica de um hospital terciário na cidade de São Paulo, no período compreendido entre fevereiro e maio de 2014, por

meio da aplicação dos seguintes instrumentos: Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina,<sup>(4)</sup> escala motivacional de Prochaska e DiClemente<sup>(5)</sup> e escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar.<sup>(6)</sup> O estudo teve a aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Anhembi Morumbi, localizada na cidade de São Paulo. Dos 50 entrevistados, 18 (36%) relataram serem não tabagistas; 15 (30%), ex-tabagistas; e 17 (34%), tabagistas. Desse modo, nota-se que a maioria dos analisados tem ou teve exposição ao tabaco. Em relação ao perfil sociodemográfico dos participantes, foi constatado que a maioria era do sexo masculino, casada e com baixo nível de escolaridade. Referente à faixa etária para o início do hábito de fumar, o presente estudo corrobora um estudo anterior,<sup>(7)</sup> evidenciando que o hábito de fumar se inicia na adolescência, sendo que 58,3% dos pacientes tabagistas começaram a fumar antes dos 18 anos de idade, o que aponta a necessidade de campanhas, especificamente para essa faixa etária, que conscientizem os adolescentes e jovens sobre os malefícios do tabagismo. Um estudo etnográfico<sup>(8)</sup> descreveu que a preocupação com a saúde é o principal fator motivador para a cessação do tabagismo. A maioria dos ex-tabagistas (72%) do presente estudo referiu ter parado de fumar por decisão própria, independentemente dos problemas de saúde, o que sugere uma melhor investigação sobre o tema.

De acordo com a Tabela 1, observa-se que a amostra foi homogênea quanto ao sexo e idade, sem significância estatística. Optamos por agrupar tabagistas e ex-tabagistas para a análise estatística, já que os ex-tabagistas permanecem com um risco aumentado para neoplasias por vários anos após a interrupção do tabagismo. Nos grupos com e sem neoplasias, respectivamente, havia 7 e 8 tabagistas. A maioria dos indivíduos apresentou dependência moderada de acordo com o Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina<sup>(4)</sup>

**Tabela 1** – Dados demográficos, da escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar e do Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina.

| para Dependência de Nicotina: |                                     |                       |                        |                       |                    |
|-------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|--------------------|
| Variáveis                     | Tabagistas e ex-tabagistas (n = 31) |                       |                        |                       | p *                |
|                               | Com neoplasia (n = 19)              |                       | Sem neoplasia (n = 12) |                       |                    |
|                               | Média (dp)                          | Mediana<br>(variação) | Média (dp)             | Mediana<br>(variação) |                    |
| Idade                         | 59,8 (9,8)                          | 59 (34-80)            | 59,8 (17,8)            | 61,5 (25-81)          | 0.623              |
| M/F <sup>a</sup>              | 12/7                                | (63,2/36,8)           | 11/1                   | (91,7/8,3)            | 0.086 <sup>†</sup> |
| Ansiedade                     | 7,2 (4,0)                           | 7,0 (2-15)            | 4,9 (2,4)              | 4,0 (2-10)            | 0.111              |
| Depressão                     | 3,9 (3,5)                           | 2,0 (0-13)            | 2,9 (2,0)              | 3,0 (0-6)             | 0.609              |
| Fagerström                    | 4,8 (2,0)                           | 6,0 (1-7)             | 5,2 (1,5)              | 5,0 (3-7)             | 0.804              |

M/F: masculino/feminino. <sup>a</sup>Valores expressos em n/n (%/%). \*Teste de Mann-Whitney. <sup>†</sup>Teste exato de Fisher.

(70,6% dos tabagistas), e nenhum indivíduo apresentou alta dependência. Quanto à ansiedade e depressão, não houve uma diferença significativa entre os dois grupos analisados. Esperávamos que, nos pacientes com neoplasia, o grau de ansiedade e depressão fosse maior<sup>(9)</sup>; porém, muitos estavam em estágio terminal da doença e, provavelmente, encontravam-se na fase de aceitação. Todos os pacientes com neoplasia sabiam de seu diagnóstico. Com relação à ansiedade, verificada pela escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar,<sup>(6)</sup> os não fumantes demonstraram possível ansiedade em 83% dos casos; já entre os fumantes e ex-fumantes, resultados de improvável ansiedade foram obtidos em 65,6%. A associação estatística foi significativa, indicando que o grupo de não tabagistas possivelmente estava mais ansioso. A ansiedade e a depressão são sabidamente maiores em pacientes tabagistas.<sup>(2,10)</sup> O que pode explicar nossos resultados é o possível uso de medicações antidepressivas e ansiolíticas pela população de tabagistas e ex-tabagistas. A escala também verifica questões referentes à depressão. Na nossa amostra, a maioria teve resultados de improvável depressão, em 72% dos não tabagistas e em 94% dos tabagistas.

De acordo com a Tabela 2, entre os tabagistas, 86,6% estavam no estágio pré-contemplativo, enquanto 13,4%, no estágio contemplativo. Entre os pacientes com neoplasia, 6 e 1, respectivamente, estavam nos estágios pré-contemplativo e contemplativo. Entre os indivíduos sem neoplasia, todos estavam no estágio pré-contemplativo. Esse dado é muito interessante, já que esses pacientes, muitos com doenças graves, não pensavam em parar de fumar (estágio pré-contemplativo). Isso mostra a importância da abordagem do médico durante a internação, esclarecendo os riscos do tabagismo e oferecendo tratamento específico. Aponta também a necessidade de intervenções

**Tabela 2** – Estágios motivacionais segundo a escala motivacional de Prochaska e DiClemente em 15 indivíduos tabagistas.

| Estágios motivacionais | Tabagistas |       |
|------------------------|------------|-------|
|                        | n          | %     |
| Pré-contemplativo      | 13         | 86,6% |
| Contemplativo          | 2          | 13,4% |

de saúde pública, especificamente voltadas para essa população.

**Igor Bastos Polonio**

Professor, Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e da Disciplina de Práticas Médicas, Universidade Anhembi Morumbi; Chefe, Clínica de Pneumologia, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil

**Meiryelle Landim Franco**

Acadêmica, Faculdade de Medicina, Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo (SP) Brasil

**Marina Angélica Mendes Tegen**

Acadêmica, Faculdade de Medicina, Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo (SP) Brasil

**Célia Beatriz Gianotti Antoneli**

Professora Titular, Disciplina de Oncologia, Faculdade de Medicina, Universidade Anhembi Morumbi e Faculdade de Medicina, Universidade de Santo Amaro, São Paulo (SP) Brasil

## Referências

1. Almeida AA, Bandeira CM, Gonçalves AJ, Araújo AJ. Nicotine dependence and smoking habits in patients with head and neck cancer. *J Bras Pneumol*. 2014;40(3):286-93. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000300012>
2. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Goldstein MG, Gritz ER, et al. Treating tobacco use and dependence. Clinical practice guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2000.
3. 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>
4. Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J Behav Med*. 1989;12(2):159-82. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00846549>
5. DiClemente CC, Prochaska JO. Self-change and therapy change of smoking behavior: a comparison of processes of change in cessation and maintenance. *Addict Behav*. 1982;7(2):133-42. [http://dx.doi.org/10.1016/0306-4603\(82\)90038-7](http://dx.doi.org/10.1016/0306-4603(82)90038-7)
6. Castro MM, Quarantini L, Batista-Neves S, Kraychete D, Daltro C, Miranda-Scippa A. Validity of the hospital anxiety and depression scale in patients with chronic pain [article in Portuguese]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2006;56(5):470-7.
7. Corrêa PC. Tabagismo, hipertensão e diabetes - reflexões. *Rev Bras Clin Terap*. 2003;29(1):19-24.
8. Falcão TJ, Costa Ido C. Smoking in a small city: an ethnographic study to serve as a base for the creation of a public health program. *J Bras Pneumol*. 2008;34(2):91-7.
9. Jadoon NA, Munir W, Shahzad MA, Choudhry ZS. Assessment of depression and anxiety in adult cancer outpatients: a cross-sectional study. *BMC Cancer*. 2010;10:594. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-10-594>
10. Goodwin RD, Wall MM, Choo T, Galea S, Horowitz J, Nomura Y, et al. Changes in the prevalence of mood and anxiety disorders among male and female current smokers in the United States: 1990-2001. *Ann Epidemiol*. 2014;24(7):493-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.01.014>

# Letter to the Editor

## Incidence of spontaneous subdural hematoma in incident cases of pulmonary arterial hypertension: a registry of cases occurring over a five-year period

Incidência de hematomas subdurais espontâneos em casos de pacientes com hipertensão arterial pulmonar: análise de um registro de cinco anos

Luis Felipe Lopes Prada, Francisca Gavilanes, Rogério Souza

### To the Editor:

Imatinib, a tyrosine-kinase inhibitor, has recently been tested to determine its safety and efficacy for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH), specifically in a study entitled Imatinib in Pulmonary Arterial Hypertension, a Randomized, Efficacy Study (IMPRES).<sup>(1)</sup> Experimental data suggest that imatinib plays a role in controlling pulmonary vascular remodeling, and this hypothesis had been previously tested in isolated case reports.<sup>(2)</sup> Nevertheless, the results of the IMPRES, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension, clearly demonstrated an increase in the occurrence of one severe side effect—spontaneous subdural hematoma.<sup>(1)</sup> The authors reported eight separate cases in which patients developed spontaneous subdural hematoma: two during the core study (in which 103 patients were enrolled in the treatment group) and six during the open-label, long-term extension study (in which 144 patients opted to be treated with imatinib). All of the patients were using oral anticoagulants at target levels.

In patients with chronic myeloid leukemia, the first study to investigate the efficacy of imatinib showed no spontaneous subdural hematoma but did identify thrombocytopenia in 4–24% of the patients, depending on the dosage.<sup>(3)</sup> After the use of imatinib became widespread, there were some reports of spontaneous bleeding and (more rarely) spontaneous subdural hematoma.<sup>(4)</sup>

A recent review of two randomized controlled trials of targeted therapies in PAH, collectively involving 564 patients, reported the occurrence of two events of spontaneous subdural hematoma among those patients, which translates to an incidence of 0.3% (95% CI: 0.1–1.3).<sup>(5)</sup> In both of those cases, the patients were using oral anticoagulants. The risk of bleeding in PAH patients was further

evaluated in a study involving 218 patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, connective tissue disease-associated PAH, and idiopathic PAH.<sup>(6)</sup> All of the patients evaluated in that study were receiving vitamin K antagonists. The authors found that the incidence of bleeding was highest in the patients with connective tissue disease-associated PAH, although central nervous system bleeding occurred in only one case (0.4%).

We have recently created a registry of incident cases of PAH treated at a large referral center in Brazil over a five-year period (2008–2013).<sup>(7,8)</sup> During that period, 178 newly diagnosed cases were included in the registry. During follow-up, two patients presented with spontaneous subdural hematoma, corresponding to an incidence of 1.1% (95% CI: 0.3–4.0): one was a female patient with idiopathic PAH (baseline mean pulmonary artery pressure of 50 mmHg; cardiac output of 4.3 L/min) who was using bosentan, and one was a male patient with schistosomiasis-associated PAH (baseline mean pulmonary artery pressure of 55 mmHg; cardiac output of 2.71 L/min) who was using sildenafil. Neither of those patients were using an oral anticoagulant.

Our data provide the first prospectively collected data on the incidence of spontaneous subdural hematoma in patients with PAH managed at a tertiary referral center. Our results underscore the assertion that the events reported in the IMPRES are not trivial and truly represent a major cause for concern regarding the safety of imatinib for use in PAH.

Luis Felipe Lopes Prada  
Pulmonologist, Heart Institute,  
University of São Paulo School of  
Medicine Hospital das Clínicas, São  
Paulo, Brazil

**Francisca Gavilanes**  
**Pulmonologist, Heart Institute,**  
**University of São Paulo School of**  
**Medicine Hospital das Clínicas, São**  
**Paulo, Brazil**

**Rogério Souza**  
**Associate Professor of Pulmonology,**  
**University of São Paulo School of**  
**Medicine, São Paulo, Brazil**

## References

1. Hoyer MM, Barst RJ, Bourge RC, Feldman J, Frost AE, Galie N, et al. Imatinib Mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation*. 2013;127(10):1128-38. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000765>
2. Souza R, Sitbon O, Parent F, Simonneau G, Humbert M. Long term imatinib treatment in pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2006;61(8):736. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.064097>
3. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1031-7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200104053441401>
4. Song KW, Rifkind J, Al-Beirouti B, Yee K, McCrae J, Messner HA, et al. Subdural hematomas during CML therapy with imatinib mesylate. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(8):1633-6. <http://dx.doi.org/10.1080/10428190310001615666>
5. Simonneau G, Hwang LJ, Teal S, Galie N. Incidence of subdural hematoma in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in two randomized controlled clinical trials. *Eur Respir J*. 2012;40(suppl 56):941.
6. Henkens IR, Hazenoot T, Boonstra A, Huisman MV, Vonk-Noordegraaf A. Major bleeding with vitamin K antagonist anticoagulants in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013;41(4):872-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00039212>
7. Alves JL Jr, Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJ, Morinaga LT, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest*. 2014 Oct 9. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-1036>
8. Gavilanes F, Alves JL Jr, Fernandes C, Prada LF, Jardim CV, Morinaga LT, et al. Left ventricular dysfunction in patients with suspected pulmonary arterial hypertension. *J Bras Pneumol*. 2014;40(6):609-16. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000600004>

# Letter to the Editor

## Hibernoma: an uncommon cause of a pleural mass

Hibernoma: uma causa incomum de massa pleural

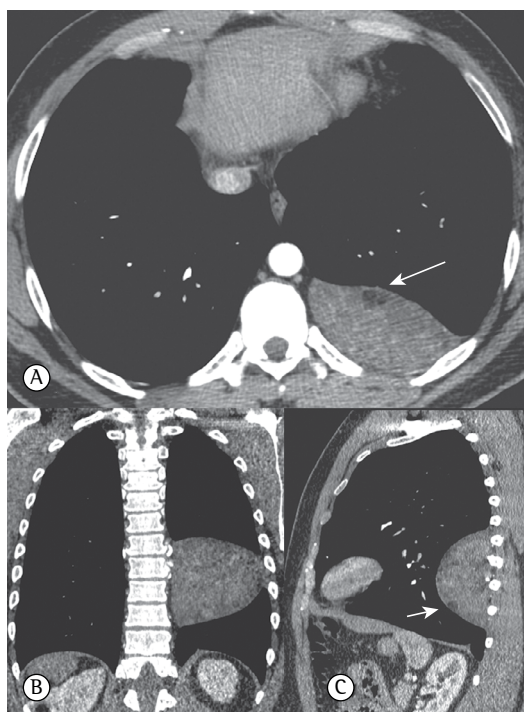
Edson Marchiori, Gláucia Zanetti, Bruno Hochhegger

### To the Editor:

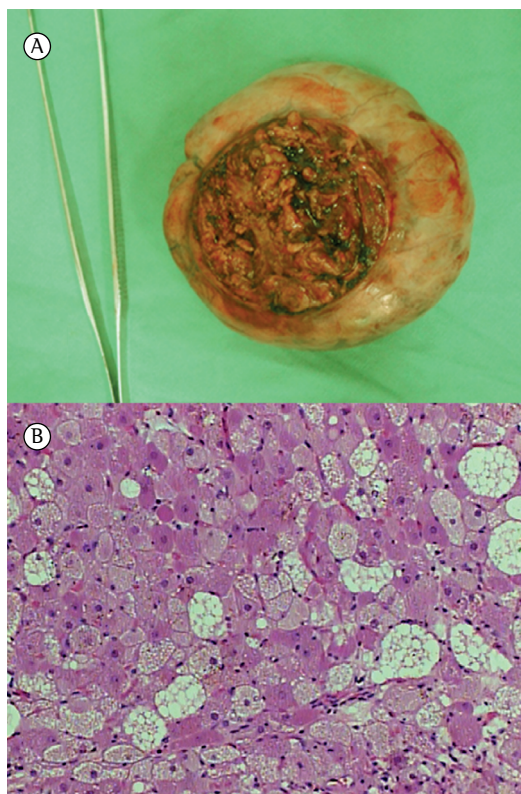
Here, we report the case of a 37-year-old asymptomatic male patient who was referred because of abnormalities seen on a routine chest X-ray. The physical examination findings and laboratory test results were normal. A new chest X-ray revealed a large opacity in the left lower hemithorax. Chest CT revealed a heterogeneous pleural mass in the left lower hemithorax (Fig. 1). The mass appeared to be an extrapulmonary lesion arising from the chest wall. There were no calcifications. Complete surgical excision was performed. The gross specimen showed a well-circumscribed, encapsulated, soft, brown-to-yellow mass, measuring 10 × 9 × 5 cm (Fig. 2A). The microscopic findings were diagnostic

of a hibernoma (Fig. 2B). At this writing, the patient remains asymptomatic and subsequent follow-up evaluations have been unremarkable.

Hibernomas are rare benign tumors that take their name from their histological similarity to the brown fat of hibernating animals, but also seen in the human fetus and to a diminishing degree with age in adults.<sup>(1-3)</sup> The distribution of this tumor follows the sites of persistence of brown fat. The



**Figure 1** – Chest CT reconstructions in the axial, coronal, and sagittal planes (A, B, and C, respectively), showing a heterogeneous pleural mass with areas of low-attenuation (fatty tissue, arrows) in the left lower hemithorax.



**Figure 2** – Photograph of the gross specimen (A), demonstrating a well-circumscribed, encapsulated, soft, brown-to-yellow mass measuring 10 × 9 × 5 cm. Below, the photomicrograph (B) shows that, histologically, the tumor consisted of two tumor cell types: cells with granular intense eosinophilic cytoplasm; and clear multivacuolated cells filled with lipid droplets, with no evidence of cellular atypia or mitosis (hematoxylin and eosin staining; magnification, ×200).

most common sites are the thigh, shoulder, back, neck, thorax, upper extremity, abdomen, and retroperitoneum. Intrathoracic locations include the mediastinum and the pericardium. Tumors involving the pleura are extremely uncommon. In most cases, a hibernoma manifests as a painless mass and is an incidental finding on physical examination or imaging. Although these tumors are always benign, they tend to grow to large sizes and symptoms can arise from the compression of adjacent structures. In individuals with a hibernoma, significant weight loss has been described and is attributed to excessive thermogenesis of the tumor tissue responsible for the catabolism of circulating lipids and carbohydrates into thermal energy.<sup>(4)</sup> Complete surgical excision is the treatment of choice, and the postoperative prognosis is excellent. There have been no reports of recurrence or metastatic disease in hibernoma patients.<sup>(1,2)</sup> The gross specimen typically shows a well-encapsulated, firm, tan or brown tumor. Microscopy reveals univacuolated or multivacuolated fat cells with small, central nucleoli.<sup>(1)</sup>

On CT scans, a hibernoma usually presents as a heterogenous low-attenuation mass (with regions of fat and soft tissue attenuation); on T1- and T2-weighted magnetic resonance imaging, it is seen as a hyperintense, heterogeneous mass. In imaging studies, the main differential diagnoses are lipoma and liposarcoma. Because of the similarity of their fat content, hibernomas and lipomas have comparable signal characteristics on magnetic resonance imaging and CT scans. Although hibernomas are more heterogeneous due to their different composition, in terms of their fibrous and vascular elements, histopathological analysis is always necessary in order to make an accurate diagnosis.<sup>(1,2)</sup>

**Edson Marchiori**  
Full Professor Emeritus, Fluminense  
Federal University, Niterói, Brazil;  
and Associate Professor of Radiology,  
Federal University of Rio de Janeiro,  
Rio de Janeiro, Brazil

**Gláucia Zanetti**  
Professor, Graduate Program in  
Radiology, Federal University of Rio  
de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil;  
and Professor of Clinical Medicine,  
Petrópolis School of Medicine,  
Petrópolis, Brazil

**Bruno Hochhegger**  
Chest Radiologist, Santa Casa Hospital  
Complex in Porto Alegre; and Professor  
of Radiology, Federal University of  
Health Sciences of Porto Alegre, Porto  
Alegre, Brazil

## References

1. Little BP, Fintelmann FJ, Mino-Kenudson M, Lanuti M, Shepard JA, Digumarthy SR. Intrathoracic hibernoma: a case with multimodality imaging correlation. *J Thorac Imaging*. 2011;26(2):W20-2. <http://dx.doi.org/10.1097/RTI.0b013e3181e35acd>
2. Ugalde PA, Guibault F, Vaillancourt R, Couture C. Subpleural hibernoma. *Ann Thorac Surg* 2007;84(4):1376-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.05.044>
3. Kumazoe H, Nagamatsu Y, Nishi T, Kimura YN, Nakazono T, Kudo S. Dumbbell-shaped thoracic hibernoma: computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *Jpn J Radiol*. 2009;27(1):37-40. <http://dx.doi.org/10.1007/s11604-008-0289-9>
4. Hertoghs M, Van Schil P, Rutsaert R, Van Marck E, Vallaey J. Intrathoracic hibernoma: report of two cases. *Lung Cancer*. 2009;64(3):367-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.11.003>

# 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](http://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](http://www.jornaldepneumologia.com.br/sgp). Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 6 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "... esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil) ...". No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá,

o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "... tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA) ...". A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

A página de identificação do manuscrito deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

**Resumo:** Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão e Relatos de Casos o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

**Abstract:** Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

**Descritores e Keywords:** Devem ser fornecidos de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os *keywords* em inglês devem ser baseados nos MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponíveis no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

**Artigos originais:** O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

**Revisões e Atualizações:** Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

**Ensaios pictóricos:** Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluídas referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

**Relatos de Casos:** O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluídas as referências e figuras. Deve ser composto por Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências. Recomenda-se não citar as iniciais do paciente e datas, sendo mostrados apenas os exames laboratoriais relevantes para o diagnóstico e discussão. O número total de ilustrações e/ou tabelas não deve ser superior a 3 e o limite de referências bibliográficas é 20. Quando o número de casos exceder 3, o manuscrito será classificado como **Série de Casos**, e serão aplicadas as regras de um artigo original.

**Comunicações Breves:** O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

**Carta ao Editor:** Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas à matéria anteriormente publicada, ou a algum tema médico relevante. Serão avaliados também o relato de casos incomuns. Deve ser redigida de forma sucinta, corrida e sem o item introdução. Não deve apresentar resumo/abstract e nem palavras-chave/keywords. Não deve ultrapassar 1000 palavras e ter no máximo duas figuras e/ou tabelas. Admitimos que as figuras sejam subdivididas em A, B, C e D, mas que se limitem apenas duas. As referências bibliográficas devem se limitar a dez.

**Tabelas e Figuras:** Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

**Legendas:** Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

**Referências:** Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato "*Vancouver Style*", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html> Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

## Exemplos:

### Artigos regulares

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardio-pulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J.* 1999;14(6):304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol.* 2005;31 Supl 1:S9-15.

### Resumos

3. Rubin AS, Hertz J, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol.* 2006;32 Supl 5:S219.

### Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

### Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

### Artigos publicados na internet

6. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

### Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

### Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

---

### Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Rogério Souza  
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](mailto:jpnemo@jornaldepneumologia.com.br)  
(Assistente Editorial - Luana Campos)



