



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.41, número 2, p. 105-208 Março/Abril 2015

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

CÂNCER

Avaliação da qualidade de vida de pacientes com carcinoma pulmonar de células não pequenas em estágio avançado, tratados com carboplatina associada a paclitaxel

DPOC

Comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC: uma revisão sistemática

FUNÇÃO PULMONAR

Métodos diagnósticos para avaliação da força muscular inspiratória e expiratória

Variabilidade da percepção da dispneia medida através de um sistema de cargas resistivas inspiratórias em indivíduos saudáveis

INTERSTÍCIO

Bronquiolite aspirativa difusa: análise de 20 pacientes consecutivos

Colagenose pulmão dominante em pacientes com doença pulmonar intersticial: prevalência, estabilidade funcional e manifestações extratorácicas comuns

SONO

Expressão do mRNA da *uncoupling protein-2* em camundongos submetidos à hipóxia intermitente

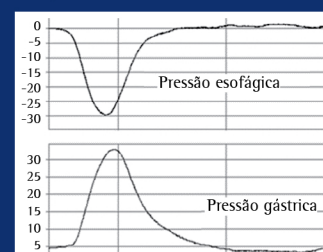
TABAGISMO

Prevenção do tabagismo na gravidez: importância do conhecimento materno sobre os malefícios para a saúde e opções de tratamento disponíveis

Comparação entre medidas objetivas do tabagismo e tabagismo autodeclarado em pacientes com asma ou DPOC: será que nossos pacientes dizem a verdade?

DESTAQUE

Avaliação da musculatura respiratória



Editorial: Eloara Vieira
Machado Ferreira

Free Full Text in English

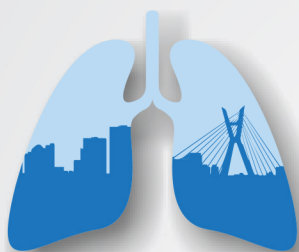
www.jornaldepneumologia.com.br

EVENTOS SBPT 2015

Inscrições abertas

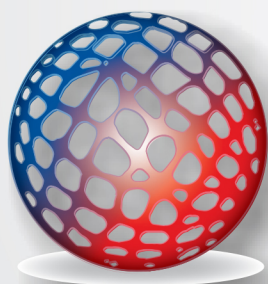


PROGRAME-SE



XVI CURSO NACIONAL DE ATUALIZAÇÃO EM PNEUMOLOGIA

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



7th International Wasog Conference on Diffuse Parenchymal Lung Diseases.

VAGAS
LIMITADAS

10th Brazilian Thoracic Society course on ILD

Rebouças Convention Center • São Paulo - Brazil - June 4th - 6th - 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



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.41, número 2, p. 105-208 Março/Abril 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 e
www.scielo.br/jbpneu



ISI Web of KnowledgeSM

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. E-mail: sbpt@sbpt.org.br

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

Diretoria da SBPT (Biênio 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 2016: Marcus Barreto Conde - RJ

Presidente Eleito (Biênio 2017/2018): 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)

Infeções Respiratórias e Micose - 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@jornaldepnemologia.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

Atualmente disponível



EDITORIAL

105 - Importância da anamnese e dos biomarcadores na avaliação de tabagismo nas doenças de vias aéreas

Relevance of anamnesis and of biomarkers in the assessment of smoking among patients with airway disease

Ubiratan de Paula Santos

107 - Musculatura respiratória: mitos e segredos

Respiratory muscles: myths and secrets

Eloara Vieira Machado Ferreira

ARTIGO ESPECIAL / SPECIAL ARTICLE

110 - Métodos diagnósticos para avaliação da força muscular inspiratória e expiratória

Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength

Pedro Caruso, André Luis Pereira de Albuquerque, Pauliane Vieira Santana, Leticia Zumpano Cardenas, Jefferson George Ferreira, Elena Prina, Patricia Fernandes Trevizan, Mayra Caleffi Pereira, Vinicius Iamonti, Renata Pletsch, Marcelo Ceneviva Macchione, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLES

124 - Comparação entre medidas objetivas do tabagismo e tabagismo autodeclarado em pacientes com asma ou DPOC: será que nossos pacientes dizem a verdade?

Comparison between objective measures of smoking and self-reported smoking status in patients with asthma or COPD: are our patients telling us the truth?

Rafael Stelmach, Frederico Leon Arrabal Fernandes, Regina Maria Carvalho-Pinto, Rodrigo Abensur Athanazio, Samia Zahi Rached, Gustavo Faibischew Prado, Alberto Cukier

133 - Avaliação da qualidade de vida de pacientes com carcinoma pulmonar de células não pequenas em estágio avançado, tratados com carboplatina associada a paclitaxel

Assessment of quality of life in patients with advanced non-small cell lung carcinoma treated with a combination of carboplatin and paclitaxel

Camila Uanne Resende Avelino, Rafael Marques Cardoso, Suzana Sales de Aguiar, Mário Jorge Sobreira da Silva

143 - Variabilidade da percepção da dispneia medida através de um sistema de cargas resistivas inspiratórias em indivíduos saudáveis

Variability of the perception of dyspnea in healthy subjects assessed through inspiratory resistive loading

Bruna Ziegler, Andréia Kist Fernandes, Paulo Roberto Stefani Sanches, Glauco Luis Konzen, Paulo de Tarso Roth Dalcin

151 - Colagenose pulmão dominante em pacientes com doença pulmonar intersticial: prevalência, estabilidade funcional e manifestações extratorácicas comuns

Lung-dominant connective tissue disease among patients with interstitial lung disease: prevalence, functional stability, and common extrathoracic features

Daniel Antunes Silva Pereira, Olívia Meira Dias, Guilherme Eler de Almeida, Mariana Sponholz Araujo, Leticia Barbosa Kawano-Dourado, Bruno Guedes Baldi, Ronaldo Adib Kairalla, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

161 - Bronquiolite aspirativa difusa: análise de 20 pacientes consecutivos

Diffuse aspiration bronchiolitis: analysis of 20 consecutive patients

Xiaowen Hu, Eunhee Suh Yi, Jay Hoon Ryu



Sumário/Contents

167 - Expressão do mRNA da *uncoupling protein-2* em camundongos submetidos à hipóxia intermitente

Uncoupling protein-2 mRNA expression in mice subjected to intermittent hypoxia

Luciana Rodrigues Vieira, Denis Martinez, Luiz Felipe Forgiarini, Darlan Pase da Rosa, Gustavo Alfredo Ochs de Muñoz, Micheli Fagundes, Emerson Ferreira Martins, Carolina Caruccio Montanari, Cintia Zappe Fiori

175 - Prevenção do tabagismo na gravidez: importância do conhecimento materno sobre os malefícios para a saúde e opções de tratamento disponíveis

Preventing smoking during pregnancy: the importance of maternal knowledge of the health hazards and of the treatment options available

André Luis Bertani, Thais Garcia, Suzana Erico Tanni Minamoto, Irma Godoy

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

182 - Comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC: uma revisão sistemática

Cognitive impairment in COPD: a systematic review

Irene Torres-Sánchez, Elisabeth Rodríguez-Alzueta, Irene Cabrera-Martos, Isabel López-Torres, Maria Paz Moreno-Ramírez, Marie Carmen Valenza

RELATO DE CASO / CASE REPORT

191 - Linfadenomegalia e febre em chefe de cozinha durante viagem à Europa

Lymphadenopathy and fever in a chef during a stay in Europe

Leticia Kawano-Dourado, Daniel Antunes Silva Peirera, Alexandre de Melo Kawassaki, Marisa Dolhnikoff, Marcos Vinicius da Silva, Ronaldo Adib Kairalla

CARTAS AO EDITOR / LETTER TO THE EDITOR

196 - Malformações torácicas congênicas na infância: experiência de duas décadas

Congenital thoracic malformations in pediatric patients: two decades of experience

Tatiane da Anunciação Ferreira, Isabella Santana Santos Chagas, Regina Terse Trindade Ramos, Edna Lúcia Souza

200 - Tuberculose cutânea como abscesso tuberculoso metastático

Cutaneous tuberculosis as metastatic tuberculous abscess

Cecilia Pacheco, Eloisa Silva, José Miranda, Raquel Duarte

203 - Traqueobroncomalácia em paciente sob ventilação mecânica invasiva: o papel da tomografia de impedância elétrica na sua detecção e na titulação da pressão expiratória final positiva

Tracheobronchomalacia in a patient on invasive mechanical ventilation: the role of electrical impedance tomography in its detection and positive end-expiratory pressure titration

Olivia Meira Dias, Eduardo Leite Vieira Costa, Daniel Antunes Silva Pereira, Caroline Nappi Chaves, Samia Zahi Rached, Carmen Silvia Valente Barbas

206 - Mucínose cutânea focal do couro cabeludo e adenocarcinoma do pulmão: associação ou coincidência?

Cutaneous focal mucinosis of the scalp and adenocarcinoma of the lung: association or coincidence?

Tiago Mestre, Fernando Assis-Pacheco, Jorge Cardoso

Importância da anamnese e dos biomarcadores na avaliação de tabagismo nas doenças de vias aéreas

Relevance of anamnesis and of biomarkers in the assessment of smoking among patients with airway disease

Ubiratan de Paula Santos¹

“A prevalência de tabagismo em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e asma é elevada – a importância da anamnese e uso de biomarcadores na prática clínica.”

– Ubiratan de Paula Santos.

O tabagismo é o principal fator de risco evitável de óbitos. Estima-se que, em 2010, tenha sido globalmente responsável por 6,3 milhões de óbitos.⁽¹⁾ Estudos sugerem que os fumantes vivem, em média, 10 anos a menos com relação aos não fumantes e que, de cada dois fumantes, um morre em decorrência de doença tabaco-relacionada.^(2,3) A razão de tamanho impacto é a presença, na fumaça inalada pela queima do tabaco, de cerca de 5.300 produtos químicos, 250 deles tóxicos, 72 agentes cancerígenos (600 trilhões de moléculas de cancerígenos/cigarro fumado) e 4×10^9 partículas finas/cm³ de fumaça tragada.⁽⁴⁾ Entre os principais acometimentos associados ao tabagismo estão as doenças respiratórias das vias aéreas e intersticiais, com destaque para a DPOC e cânceres em mais de 10 sítios, entre eles os de cabeça e pescoço⁽⁵⁾ e o câncer de pulmão, que ocupa o primeiro lugar no ranking global de óbitos por cânceres,⁽⁶⁾ sendo o tabagismo é responsável por mais de 80% dos casos. Acrescentam-se a essas conhecidas morbidades evidências de novos estudos sugerindo que o tabagismo aumenta o risco de óbitos por insuficiência renal, isquemia intestinal, câncer de mama e câncer de próstata,⁽⁷⁾ ampliando assim o espectro e a dimensão de seus efeitos. Em outras doenças como a asma, embora diversos estudos tenham sugerido ser o tabagismo um fator causal, ainda resta controvérsia sobre sua causalidade, mas as evidências confirmam que fumar ou a exposição à fumaça ambiental do tabaco dificulta o controle da asma e causa exacerbações com maior frequência.⁽⁸⁾ Com o maior conhecimento dos riscos e as medidas adotadas pelos países, a prevalência de fumantes

vem declinando progressivamente, com destaque para o Brasil com redução na prevalência de fumantes, na população com 18 anos ou mais, de 35,4% para 16,8% entre 1989 e 2010.⁽⁹⁾

No presente número, o Jornal Brasileiro de Pneumologia publica um interessante estudo⁽¹⁰⁾ comparando marcadores de tabagismo, envolvendo pacientes com DPOC e asma e controles formados por indivíduos hígidos fumantes e não fumantes, para avaliar a efetividade da autodeclaração da condição de fumante. Os dados são impressionantes: 29% dos pacientes com asma e DPOC que se declararam não fumantes apresentaram valores elevados de cotinina urinária e de CO no ar exalado. Se considerarmos apenas a dosagem isolada da cotinina, cujo valor de corte de 200 ng/ml é empregado para discriminar fumantes de não fumantes é suficientemente elevada para ser explicada apenas pela exposição à fumaça ambiental do tabaco. A prevalência de pacientes declarados não fumantes e com esse marcador elevado atingiu 38% (29% e 47% dos pacientes com asma e DPOC, respectivamente). Como o estudo⁽¹⁰⁾ aponta, os valores observados de falsa informação foram superiores aos observados em outros estudos, o que pode, em parte, ser explicado pelas diferenças de prevalências de fumantes nas populações locais nos períodos dos diversos estudos. Pesquisas realizadas em diversos países evidenciaram que a prevalência de fumantes entre pacientes com DPOC^(11,12) e asma^(12,13) é semelhante à observada entre os fumantes em geral. No estudo de Stelmach et al.,⁽¹⁰⁾ por ter sido realizado num hospital de atendimento especializado, deve também ser considerada a possibilidade de receio, por

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

parte do paciente, de eventualmente ter seu acompanhamento descontinuado como um dos fatores a influenciar tão elevado número de falsos relatos.

Os dados desse estudo⁽¹⁰⁾ sugerem fortemente que na abordagem dos pacientes com asma ou DPOC se reitere, a cada consulta, a pergunta e se faça a checagem sobre o status tabágico, incluindo o uso de biomarcadores, especialmente nos pacientes com maior frequência de exacerbações, e que seja oferecida ajuda aos que desejem parar de fumar. Embora a cotinina seja um marcador com maior acurácia, a medida de CO exalado, por ser de baixo custo, medição instantânea e não apresentar diferenças relevantes entre fumantes com ou sem DPOC, pode ser utilizada para este fim.⁽¹⁴⁾ Estudo realizado no Reino Unido revelou que apenas 13% dos fumantes recebiam prescrição para parar de fumar, embora os com DPOC fossem mais contemplados.⁽¹⁵⁾ Outro estudo do mesmo grupo⁽¹⁶⁾ revelou também ser elevada (17%) a prevalência de exposição à fumaça ambiental do tabaco em pacientes com asma, reconhecidamente um fator associado a exacerbações.⁽⁸⁾ Embora os estudos sugiram que pacientes com doenças crônicas apresentem taxas de cessação, com uso de medicamentos para ajudá-los, semelhantes às daqueles que não as têm,⁽¹¹⁾ é possível que pacientes com doenças pulmonares crônicas que continuam fumando tenham mais dificuldades para cessar o tabagismo, necessitando de um suporte maior com relação aos fumantes sem essas comorbidades, incluindo maior observância da presença de morbidade psicológicas associadas,⁽¹⁷⁾ que podem influenciar o êxito da cessação.

Referências

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60. Erratum in: *Lancet*. 2013;381(9867):628; *Lancet*. 2013;381(9874):1276. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8)
2. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38142.554479.AE>
3. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V; Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet*. 2013;381(9861):133-41. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61720-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61720-6)
4. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt E):1-538.
5. 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>
6. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; [cited 2015 Mar 17]. Globocan 2012: Estimated cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2012. Available from: <http://globocan.iarc.fr/ia/World/atlas.html>
7. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, Freedman ND, Hartge P, Lewis CE, et al. Smoking and mortality--beyond established causes. *N Engl J Med*. 2015;372(7):631-40. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa1407211>
8. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2014.
9. Levy D, de Almeida LM, Szklo A. The Brazil SimSmoke policy simulation model: the effect of strong tobacco control policies on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in a middle income nation. *PLoS Med*. 2012;9(11):e1001336. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001336>
10. Stelmach R, Fernandes FL, Carvalho-Pinto RM, Athanazio RA, Rached SZ, Prado GF, et al. Comparison between objective measures of smoking and self-reported smoking status in patients with asthma or COPD: are our patients telling us the truth? *J Bras Pneumol*. 2015;41(2):124-132.
11. Tønnesen P. Smoking cessation and COPD. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):37-43. <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00007212>
12. Vozoris NT, Stanbrook MB. Smoking prevalence, behaviours, and cessation among individuals with COPD or asthma. *Respir Med*. 2011;105(3):477-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.08.011>
13. Lemiere C, Boulet LP. Cigarette smoking and asthma: a dangerous mix. *Can Respir J*. 2005;12(2):79-80.
14. Chatkin G, Chatkin JM, Aued G, Petersen GO, Jeremias ET, Thiesen FV. Evaluation of the exhaled carbon monoxide levels in smokers with COPD. *J Bras Pneumol*. 2010;36(3):332-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000300011>
15. Huang Y, Britton J, Hubbard R, Lewis S. Who receives prescriptions for smoking cessation medications? An association rule mining analysis using a large primary care database. *Tob Control*. 2013;22(4):274-9. <http://dx.doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2011-050124>
16. Dias-Júnior SA, Pinto RC, Angelini L, Fernandes FL, Cukier A, Stelmach R. Prevalence of active and passive smoking in a population of patients with asthma. *J Bras Pneumol*. 2009;35(3):261-5.
17. Afonso MF, Alves MG. Psychological morbidity as a moderator of intention to quit smoking: a study of smokers and former smokers. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):461-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000400010>

Musculatura respiratória: mitos e segredos

Respiratory muscles: myths and secrets

Eloara Vieira Machado Ferreira¹

Por que é tão importante que os pneumologistas conheçam a avaliação da musculatura respiratória?

A fraqueza muscular respiratória pode estar relacionada tanto ao aumento da carga de trabalho do sistema respiratório quanto à diminuição ou interrupção do estímulo neural (central ou periférico). Em indivíduos saudáveis (nos quais o impulso respiratório central é normal), a força da musculatura ventilatória para movimentar o sistema respiratório precisa ser maior do que o somatório do trabalho imposto pelos pulmões, caixa torácica e vias aéreas.⁽¹⁾ Na presença de um desequilíbrio entre a carga e a força, observa-se o desenvolvimento de fraqueza muscular respiratória progressiva, que pode evoluir para hipoventilação alveolar e insuficiência respiratória dependendo da gravidade do acometimento. Na maioria das vezes, a musculatura inspiratória (cujo principal músculo é o diafragma) é afetada primeiro, em virtude de seu acionamento ativo.⁽²⁾

Diversas doenças podem afetar a musculatura respiratória, principalmente as doenças neuromusculares. Entretanto, a inflamação sistêmica (doenças reumáticas autoimunes), a insuficiência cardíaca e o comprometimento pulmonar, observado nas doenças obstrutivas com hiperinsuflação pulmonar, nas doenças restritivas e nas deformidades da caixa torácica, também podem afetar negativamente a musculatura respiratória.⁽³⁾ Dessa forma, a avaliação desses músculos pode ser um dos passos da investigação da dispneia a esclarecer ou da dissociação clínica-funcional em pacientes com insuficiência respiratória crônica.

Na abordagem inicial para a determinação de fraqueza muscular respiratória, devem-se priorizar métodos de baixa complexidade e ampla disponibilidade, levando-se em consideração a avaliação global e não específica da musculatura ventilatória. Assim, a mensuração da P_{lmáx} e da P_{Emáx} tem um papel central na avaliação diagnóstica. Quando a P_{lmáx} e a P_{Emáx} encontram-se dentro dos valores de referência, exclui-se a presença de fraqueza muscular. Todavia, valores reduzidos não confirmam de maneira

inequívoca a presença de enfermidade, pois podem estar relacionados a problemas técnicos ou subesforço; a investigação deve, portanto, prosseguir a fim de confirmar o diagnóstico. Steier et al.⁽⁴⁾ demonstraram que o uso isolado de P_{lmáx} e P_{Emáx} na avaliação de pacientes com doenças neuromusculares ou pacientes com dispneia a esclarecer pode levar ao diagnóstico excessivo de fraqueza muscular, ao passo que a combinação de métodos reduz os resultados falsos positivos em 30%.

No presente número do *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Caruso et al.⁽⁵⁾ apresentam os diversos métodos de avaliação da musculatura respiratória. A divisão dos métodos em volitivos e não volitivos e seu encadeamento progressivo (desde os mais simples e não invasivos até os mais complexos) facilitam a compreensão e, consequentemente, a escolha do teste a ser aplicado de acordo com a suspeita diagnóstica. De maneira interessante, os autores abordaram o aumento do uso da ultrassonografia diafragmática na determinação de fraqueza muscular inspiratória. A vantagem da ultrassonografia é o uso de aparelhagem amplamente disponível, embora seja necessário um operador que esteja familiarizado com a técnica. A ultrassonografia pode ser usada para a avaliação estrutural e funcional do diafragma e pode ser realizada em regime ambulatorial ou hospitalar.⁽⁵⁾ Entretanto, no caso de certas doenças, podem ser necessárias, para um diagnóstico preciso, técnicas mais complexas, tais como a estimulação elétrica ou magnética do nervo frênico e a eletromiografia (de superfície ou com agulha), sendo esta última capaz de avaliar isoladamente o diafragma e os diferentes músculos inspiratórios e expiratórios.⁽²⁾

É importante enfatizar que, na população pediátrica, a avaliação da musculatura ventilatória também pode ser realizada. Contudo, métodos volitivos não são factíveis em crianças, principalmente em lactentes e na primeira infância. Assim, faz-se necessário o uso de técnicas invasivas, tais como a avaliação da

1 Pneumologista. Grupo de Circulação Pulmonar/Serviço de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício, Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – São Paulo (SP) Brasil.

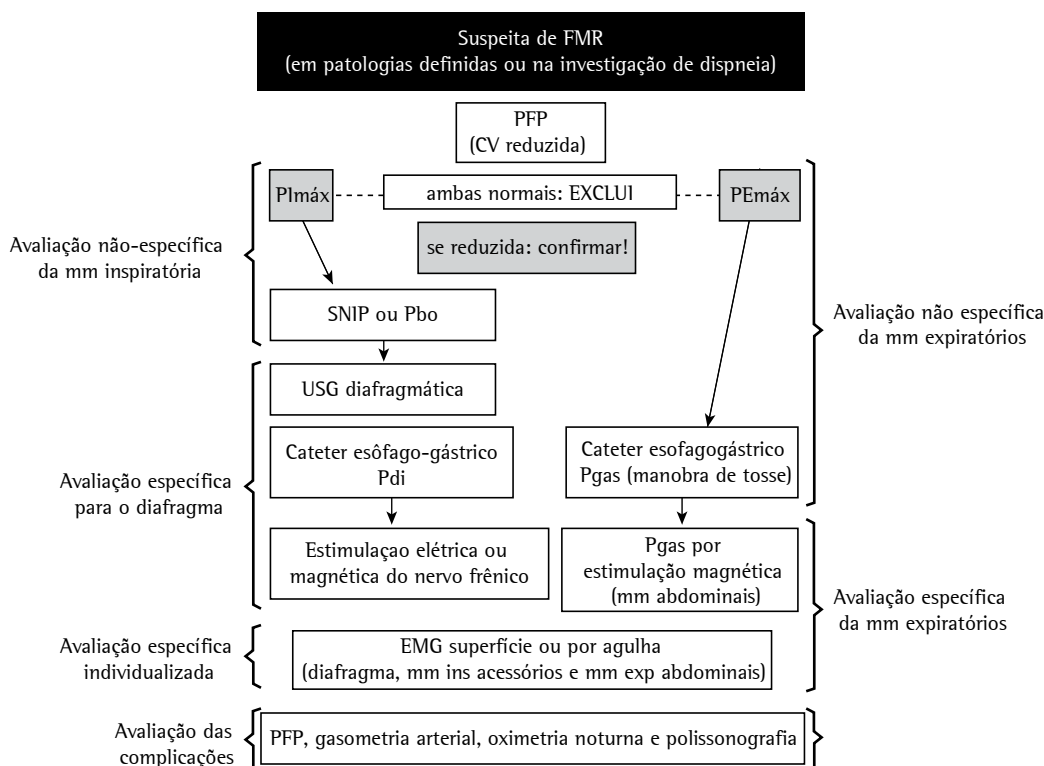


Figura 1 – Algoritmo diagnóstico para a fraqueza da musculatura respiratória. MM ou mm: músculos; FMR: fraqueza muscular respiratória; PFP: prova de função pulmonar; SNIP: *sniff nasal inspiratory pressure* (pressão inspiratória nasal durante o fungar); Pbo: pressão inspiratória medida na boca; USG: ultrassonografia; Pdi: pressão transdiafragmática; Pgas: pressão gástrica; ins: inspiratórios; exp: expiratórios; e EMG: eletromiografia.

pressão transdiafragmática durante o choro ou da pressão inspiratória nasal durante o fungar, possível em crianças maiores de 4 anos.⁽⁶⁾

Embora não fossem o escopo do estudo de Caruso et al.,⁽⁵⁾ outros testes são importantes para a investigação inicial e o acompanhamento da evolução da doença ou para a indicação de ventilação não invasiva,^(7,8) dentre os quais destacam-se a prova de função pulmonar, a gasometria arterial, a oximetria noturna e a polissonografia. Em pacientes com suspeita de fraqueza muscular inspiratória, a presença de CV preservada torna o diagnóstico improvável. Nesses pacientes, a capacidade inspiratória encontra-se reduzida, resultando em diminuição da CPT com capacidade residual funcional praticamente inalterada.⁽⁹⁾ O surgimento de hipoventilação noturna com hipoxemia e a presença de hipercapnia são indícios de gravidade e risco de falência respiratória.^(9,10)

No tocante à resposta à pergunta inicial, é essencial que os pneumologistas compreendam

os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no comprometimento da musculatura respiratória, que conheçam a ampla gama de diagnósticos diferenciais (principalmente no curso da investigação de dispneia) e que estejam aptos para intervir quando surgirem sinais de complicação nas avaliações seriadas. Além disso, é fundamental que os pneumologistas não se limitem à solicitação simplista da medição da Plmáx e da PEmáx para determinar a presença ou ausência de fraqueza da musculatura respiratória. Portanto, baseando-me nos diversos métodos apresentados por Caruso et al.,⁽⁵⁾ proponho aqui um algoritmo diagnóstico para a fraqueza muscular respiratória (Figura 1).

Referências

1. Fauroux B, Khirani S. Neuromuscular disease and respiratory physiology in children: putting lung function into perspective. *Respirology*. 2014;19(6):782-91. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12330>
2. Ratnovsky A, Elad D, Halpern P. Mechanics of respiratory muscles. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;163(1-3):82-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2008.04.019>

3. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(1):10-48. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2206020>
4. Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *J Bras Pneumol*. 2015;41(2):110-123.
5. Steier J, Kaul S, Seymour J, Jolley C, Rafferty G, Man W, et al. The value of multiple tests of respiratory muscle strength. *Thorax*. 2007;62(11):975-80. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.072884>
6. Sarwal A, Walker FO, Cartwright MS. Neuromuscular ultrasound for evaluation of the diaphragm. *Muscle Nerve*. 2013;47(3):319-29. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.23671>
7. Marques TB, Neves Jde C, Portes LA, Salge JM, Zanoteli E, Reed UC. Air stacking: effects on pulmonary function in patients with spinal muscular atrophy and in patients with congenital muscular dystrophy. *J Bras Pneumol*. 2014;40(5):528-34. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000500009>
8. Lira CA, Minozzo FC, Sousa BS, Vancini RL, Andrade Mdos S, Quadros AA, et al. Lung function in post-poliomyelitis syndrome: a cross-sectional study. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):455-60. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000400009>
9. Flaminiano LE, Celli BR. Respiratory muscle testing. *Clin Chest Med*. 2001;22(4):661-77. [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70059-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70059-9)
10. Fauroux B. Respiratory muscle testing in children. *Paediatr Respir Rev*. 2003;4(3):243-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1526-0542\(03\)00051-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1526-0542(03)00051-4)

Métodos diagnósticos para avaliação da força muscular inspiratória e expiratória*

Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength

Pedro Caruso, André Luis Pereira de Albuquerque, Pauliane Vieira Santana, Leticia Zumpano Cardenas, Jeferson George Ferreira, Elena Prina, Patrícia Fernandes Trevizan, Mayra Caleffi Pereira, Vinicius Iamonti, Renata Pletsch, Marcelo Ceneviva Macchione, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

Resumo

O acometimento da musculatura ventilatória (inspiratória e expiratória) é um achado clínico frequente, não somente nos pacientes com doenças neuromusculares, mas também nos pacientes com doenças primárias do parênquima pulmonar ou das vias aéreas. Embora esse acometimento seja frequente, seu reconhecimento costuma ser demorado porque seus sinais e sintomas são inespecíficos e tardios. Esse reconhecimento tardio, ou mesmo a falta de reconhecimento, é acentuado porque os exames diagnósticos usados para a avaliação da musculatura respiratória não são plenamente conhecidos e disponíveis. Usando diferentes métodos, a avaliação da força muscular ventilatória é feita para a fase inspiratória e expiratória. Os métodos usados dividem-se em volitivos (que exigem compreensão e colaboração do paciente) e não volitivos. Os volitivos, como a medida da pressão inspiratória e expiratória máximas, são os mais empregados por serem facilmente disponíveis. Os não volitivos dependem da estimulação magnética do nervo frênico associada a medida da pressão inspiratória na boca, no esôfago ou transdiafragmática. Finalmente, outro método que vem se tornando frequente é a ultrassonografia diafragmática. Acreditamos que o pneumologista envolvido nos cuidados a pacientes com doenças respiratórias deve conhecer os exames usados na avaliação da musculatura ventilatória. Por isso, o objetivo do presente artigo é descrever as vantagens, desvantagens, procedimentos de mensuração e aplicabilidade clínica dos principais exames utilizados para avaliação da força muscular ventilatória.

Descritores: Músculos respiratórios; Força muscular; Diafragma; Testes de função respiratória, Testes diagnósticos de rotina.

Abstract

Impairment of (inspiratory and expiratory) respiratory muscles is a common clinical finding, not only in patients with neuromuscular disease but also in patients with primary disease of the lung parenchyma or airways. Although such impairment is common, its recognition is usually delayed because its signs and symptoms are nonspecific and late. This delayed recognition, or even the lack thereof, occurs because the diagnostic tests used in the assessment of respiratory muscle strength are not widely known and available. There are various methods of assessing respiratory muscle strength during the inspiratory and expiratory phases. These methods are divided into two categories: volitional tests (which require patient understanding and cooperation); and non-volitional tests. Volitional tests, such as those that measure maximal inspiratory and expiratory pressures, are the most commonly used because they are readily available. Non-volitional tests depend on magnetic stimulation of the phrenic nerve accompanied by the measurement of inspiratory mouth pressure, inspiratory esophageal pressure, or inspiratory transdiaphragmatic pressure. Another method that has come to be widely used is ultrasound imaging of the diaphragm. We believe that pulmonologists involved in the care of patients with respiratory diseases should be familiar with the tests used in order to assess respiratory muscle function. Therefore, the aim of the present article is to describe the advantages, disadvantages, procedures, and clinical applicability of the main tests used in the assessment of respiratory muscle strength.

Keywords: Respiratory muscles; Muscle weakness; Diaphragm; Respiratory function tests; Diagnostic tests, routine.

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

Endereço para correspondência: Pedro Caruso. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 45, 5º andar, bloco 2, sala 1, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel/Fax: 55 11 2661-5990. E-mail: pedro.caruso@hc.fm.usp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 27/10/2014. Aprovado, após revisão, em 5/2/2015.

Introdução

O acometimento da musculatura ventilatória (inspiratória e expiratória) é um achado clínico frequente, não somente nos pacientes com doenças neuromusculares, mas também naqueles com doenças respiratórias que afetam primariamente o parênquima pulmonar ou as vias aéreas.^(1,2)

A fraqueza dos músculos inspiratórios pode causar dispneia⁽²⁾ e intolerância aos esforços. Entretanto, o diagnóstico costuma ser tardio, porque a maioria dos protocolos de investigação de dispneia não incluem a avaliação da força muscular ventilatória. Além disso, quando a avaliação da força muscular ventilatória é feita, ela inclui testes que têm elevada porcentagem de falsos negativos, porque dependem da cooperação do paciente (testes volitivos). Portanto, para uma adequada investigação e eventual confirmação de fraqueza ventilatória como causa de insuficiência respiratória, é de suma importância termos conhecimento também de medidas não volitivas e mesmo de técnicas mais invasivas, como a medida da pressão transdiafragmática.

O objetivo do presente artigo é descrever as vantagens, as desvantagens, os procedimentos de mensuração e a aplicabilidade clínica dos principais métodos diagnósticos para a avaliação da força muscular ventilatória. Por fim, apesar de discorrermos sobre as principais medidas de força ventilatória, não abordamos especificamente o diagnóstico de fadiga muscular. Também não são descritos outros testes relacionados, mas não específicos ou sensíveis, para a confirmação diagnóstica de fraqueza ventilatória, como a espirometria e a gasometria arterial.

Métodos volitivos para medida da força muscular inspiratória

Pressão inspiratória máxima

A pressão inspiratória máxima (Plmáx) é o método mais usado para medir a força inspiratória em pacientes com suspeita de fraqueza ventilatória.⁽³⁾ Baseia-se na medida da pressão nas vias aéreas superiores (boca para pacientes ambulatoriais e traqueia para pacientes intubados ou traqueostomizados) durante uma inspiração máxima voluntária. A pressão medida é uma composição da pressão gerada pelos músculos inspiratórios com a pressão de recolhimento elástico do pulmão e caixa torácica.

Vantagens

Usa equipamento de baixo custo e portátil, é simples de realizar, de rápida execução, não invasiva e tem valores de referência bem estabelecidos em diferentes populações (limite inferior da normalidade de 60 cmH₂O para mulheres e de 80 cmH₂O para homens).⁽⁴⁻⁶⁾ Além destas vantagens, como a relação entre os volumes pulmonares e a força muscular inspiratória não é linear,⁽⁷⁾ a medida da Plmáx é mais precoce que as alterações dos volumes pulmonares para diagnosticar fraqueza inspiratória.

Desvantagens

A manobra não é intuitiva e depende da colaboração do paciente; portanto, um valor baixo pode não significar fraqueza, mas falta de colaboração. Tem alto coeficiente de variação intra e inter-individual (10 a 13%)⁽⁸⁾ e baixa acurácia para prever sucesso de extubação em pacientes em ventilação mecânica.⁽⁹⁾

Como medir

A Plmáx pode ser medida a partir do VR ou da capacidade residual funcional (CRF). Como há uma relação inversa entre o volume pulmonar e a força inspiratória,⁽⁶⁾ a medida a partir do VR traz valores, em módulo, 30% maiores que as medidas a partir da CRF. Apesar de a força medida a partir do VR ser maior, alguns médicos e pesquisadores utilizam a medida a partir da CRF por ela ser mais reprodutível e mais fácil de realizar pelos pacientes. No entanto, quando a medida for a partir da CRF, deve-se conhecer o volume da CRF, já que este volume afetará a pressão gerada.

A medida pode ser feita com manovacuômetro analógico ou digital.⁽¹⁰⁾ A preferência é por aparelhos digitais, porque o maior valor de Plmáx acontece brevemente e pode ser perdido num mostrador analógico (Figura 1). Habitualmente, a medida é feita com o paciente sentado, com ou sem clipe nasal e pedindo-se que o paciente expire até o VR e depois faça uma inspiração máxima e mantenha o esforço máximo por 1 a 2 segundos. Para evitar que o fechamento da glote e a pressão gerada pelos músculos da boca superestimem a medida, deve haver uma abertura de 2 mm de diâmetro no bocal, que pode ser rígido tubular ou de borracha. Este último traz valores ligeiramente maiores.⁽¹¹⁾

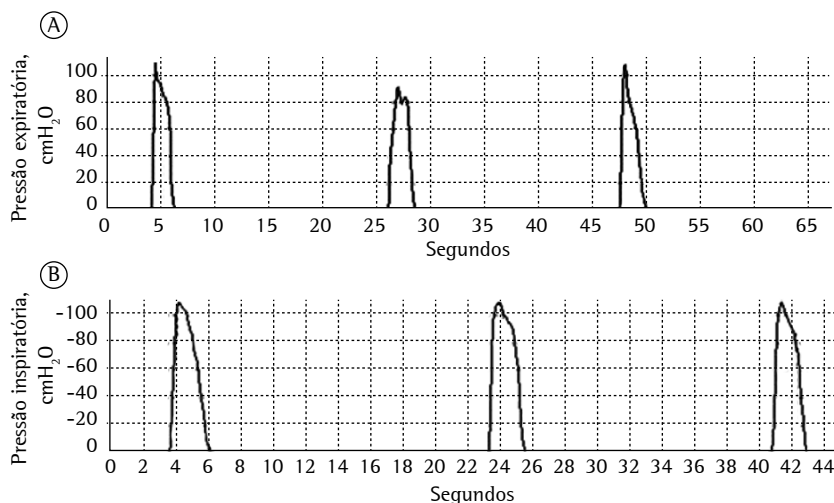


Figura 1 – Mensuração da PEmáx e da Plmáx por meio de um manovacômetro digital (Sistema MVD300). Em A, medida da PEmáx mostrando valores positivos. Em B, medida da Plmáx mostrando valores negativos.

Em pacientes críticos, intubados e não colaborativos, a medida ideal é com válvula unidirecional (permite expiração e bloqueia inspiração) acoplada ao tubo e mantida por 25 segundos (Figura 2).⁽¹²⁾

Em qualquer método usado, deve-se repetir a manobra de 3 a 8 vezes, e o valor considerado será o maior obtido. A reprodutibilidade da medida da Plmáx com ou sem válvula unidirecional é de 10%.

Aplicabilidade clínica

A determinação da Plmáx é importante para o diagnóstico de fraqueza muscular inspiratória, que pode ocorrer em doenças pulmonares, cardíacas ou neuromusculares. Além disso, a mensuração da Plmáx também pode auxiliar o diagnóstico diferencial de dispneia,⁽²⁾ de distúrbios restritivos sem causa reconhecida, na avaliação de resposta à fisioterapia e reabilitação cardiopulmonar, na prescrição e acompanhamento de treinamento muscular respiratório,^(13,14) e finalmente, em pacientes críticos, na avaliação da possibilidade e eventual sucesso de desmame da ventilação mecânica.⁽¹⁰⁾

Pressão inspiratória nasal durante o fungar

A busca por um método para medir a força inspiratória contornando as limitações da Plmáx e ao mesmo tempo não sendo invasivo (sem a necessidade de balão esofágico) gerou a proposta de medida de pressão via nasal.⁽¹⁵⁾ O

termo SNIP é uma abreviatura do inglês *sniff nasal inspiratory pressure*, que se traduz por pressão inspiratória medida na narina durante uma manobra inspiratória rápida e profunda similar a fungar (*“sniff”* no inglês). A SNIP mede a ação conjunta do diafragma e dos outros músculos inspiratórios e reflete acuradamente a pressão esofágica (Pes), com a vantagem de ser não invasiva.^(15,16) No entanto, a correlação entre a Pes e a SNIP diminui quando há grande obstrução das vias aéreas, o que ocorre na asma e na DPOC. Estudos eletromiográficos demonstram que durante a manobra de SNIP observa-se uma contração seletiva dos músculos envolvidos na respiração, principalmente os músculos acessórios inspiratórios, demonstrando a especificidade do teste.⁽¹⁷⁾

Embora a SNIP tenha uma razoável correlação com a Plmáx,⁽¹⁸⁾ ela não a substitui e deve ser usada como medida complementar na avaliação da força inspiratória, pois o emprego de apenas um teste pode superestimar a fraqueza muscular, enquanto o uso de ambos os testes diminui em quase 20% os falsos positivos de fraqueza ventilatória.^(18,19)

Vantagens

Usa manovacômetros que são equipamentos simples e baratos, que também medem a Plmáx; é de fácil realização porque se baseia numa manobra intuitiva, o que torna a medida mais reprodutível; e tem valores normais bem

estabelecidos em diferentes populações (limite inferior da normalidade de 60 cmH₂O para mulheres e de 70 cmH₂O para homens; Tabela 1).⁽²⁰⁻²⁴⁾

Desvantagens

Depende da colaboração do paciente, não pode ser usada em pacientes em ventilação mecânica, pode subestimar valores em doentes com obstrução acentuada das vias aéreas e deve ser usada com cautela naqueles com obstrução nasal.

Com medir

A manobra pode ser realizada em qualquer posição corporal (a mais habitual é a sentada) porque apesar de pequenas variações, as mudanças na posição corpórea não apresentam significativas alterações da SNIP.⁽²⁰⁾ Uma narina deve estar totalmente ocluída com plugue nasal, evitando-se

o escape de pressão, enquanto a outra deve estar absolutamente pérvia. Após um período de respiração tranquila, a manobra inicia-se com uma inspiração profunda e rápida a partir da CRF e com a boca fechada. É necessário comando verbal vigoroso, uma vez que a manobra deve ser curta (≤ 500 ms) e explosiva, de tal forma que provoque o colapso da narina sem o plugue. Deve-se realizar dez manobras, porém se for observado um incremento considerável dos valores obtidos nas últimas manobras, pode-se realizar até mais dez esforços. A realização de vinte manobras também será necessária quando os valores das dez primeiras estiverem abaixo do predito e quando há suspeita de fraqueza inspiratória causada pelo esforço, como nas doenças neuromusculares.⁽²⁶⁾ O valor considerado é o maior obtido nessa série de manobras.

Aplicabilidade clínica

A SNIP é muito útil na avaliação da força inspiratória, com alta especificidade⁽¹⁷⁾ quando comparada à Plmáx. Nos últimos anos, muitos estudos utilizaram a SNIP para diagnóstico e acompanhamento da fraqueza muscular em diversas patologias onde o déficit muscular inspiratório é parte da história natural da doença, como nas doenças neuromusculares⁽²³⁾ e pulmonares.⁽²⁵⁾

Pressão inspiratória medida na boca

A medida da pressão inspiratória medida na boca (Pbo) utiliza um sensor de pressão junto

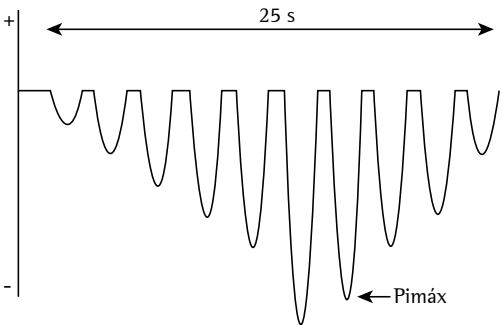


Figura 2 – Variação da pressão inspiratória durante a medida de Plmáx com válvula unidirecional. O maior valor costuma aparecer entre o 15º e 20º segundo.

Tabela 1 – Limites inferiores dos valores normais do teste de força dos músculos respiratórios.^a

Métodos	Limite inferior de normalidade
Plmáx (cmH ₂ O)	60 (F) / 80 (M)
PEmáx (cmH ₂ O)	120 (F) / 150 (M)
SNIP (cmH ₂ O)	60 (F) / 70 (M)
Pes, <i>sniff</i> (cmH ₂ O)	60 (F) / 70 (M)
Pdi, <i>sniff</i> (cmH ₂ O)	70 (F) / 80 (M)
Pes, tw (cmH ₂ O)	12 (F e M)
Pdi, tw (cmH ₂ O)	20 (F e M)
Pga, tw (cmH ₂ O)	16 (F e M)
Pga, tosse (cmH ₂ O)	95 (F) / 130 (M)
Pga, tw em T10 (cmH ₂ O)	16 (F e M)
Mobilidade diafragmática ao USG – respiração em repouso (mm)	11
Mobilidade diafragmática ao USG – respiração profunda (mm)	47
Espessamento diafragmático ao USG – respiração em repouso (mm)	1,5
Taxa de espessamento em inspiração até a CPT ao USG	20%

F: feminino; M: masculino; SNIP: *sniff nasal inspiratory pressure* (pressão inspiratória nasal durante o fungar); Pes: pressão esofágica; *sniff*: manobra de “fungar” bruscamente; Pdi: pressão transdiafragmática; tw: *twitch* (estimulação magnética); Pgas: pressão gástrica; e USG: ultrassonografia. ^aModificado de Polkey & Moxham.⁽²¹⁾

a um bocal (como na medida da Plmáx) ou a um tubo traqueal.⁽²⁷⁾ Habitualmente é utilizada em três situações clínicas. Primeiro, como uma medida indireta da Pes durante uma manobra de fungar, quando não há ou não foi possível colocar um cateter esofágico. Uma limitação da medida nesta situação é que há maior dificuldade, pelo paciente, da realização da medida da Pbo do que da medida da SNIP.⁽³⁾ A segunda aplicação é na verificação da locação do cateter esofágico, a qual será abordada posteriormente. Por fim, a Pbo também é usada na medida da $P_{0,1}$, que é a pressão gerada nos primeiros 100 ms de uma inspiração com a via aérea ocluída, e sua correlação é maior com a medida do estímulo respiratório do que com a medida da Plmáx.

Vantagens

É um método simples e não invasivo, pode ser usado com o mesmo instrumental que se usa na medida da Plmáx e SNIP e é um método alternativo em pacientes com contraindicação aos cateteres esofágicos (varizes esofágicas ou hipoxemia grave) ou em pacientes em que não se consegue colocar um cateter esofágico (intolerância a passagem ou alterações anatômicas das vias aéreas).

Desvantagens

Para os pacientes, as medidas através da boca são mais difíceis de realizar que as nasais, sem acrescentar outras vantagens. Como a Plmáx, a medida da Pbo não diferencia qual músculo respiratório está afetado. Nos pacientes com limitações graves ao fluxo expiratório e doença parenquimatosa, a transmissão da pressão ao longo das vias aéreas pode estar comprometida, e nestas situações a Pbo pode não ser uma medida acurada da pressão alveolar.⁽³⁾ Como a Plmáx, o valor pode ser afetado pelo tipo de dispositivo bucal.⁽¹¹⁾

Como medir

Na medida da Pbo, a área transversal do bocal deve ser larga o suficiente para evitar erros decorrentes do efeito Bernoulli (a redução da área transversal de uma tubulação aumenta a velocidade do gás e reduz a pressão). Adicionalmente, a complacência das bochechas pode falsear a medida, e para contornar esta limitação pode-se pressionar as bochechas com as mãos durante

a medida. Na medida da $P_{0,1}$ o bocal deve ter sua porção distal ocluída para a checagem da inserção do balão esofágico.⁽²⁷⁾ A Pbo também pode ser medida de uma forma não volitiva, através da estimulação do nervo frênico,⁽²⁸⁻³⁰⁾ tópico abordado mais à frente.

Aplicabilidade clínica

As principais aplicações são a medida indireta da Pes durante a manobra de fungar,⁽¹⁾ neste caso para confirmar uma fraqueza inspiratória,⁽²⁾ e para a verificação da posição do balão esofágico (Figura 3) pelo teste de Baydur^(27,31) – ver *Como medir* no próximo item.

Pressão transdiafragmática

A pressão transdiafragmática (Pdi) é a diferença entre a pressão gástrica (Pga) e a Pes (Pdi = Pga – Pes; Figura 4) e traduz a força gerada especificamente pelo diafragma e não pelos outros músculos da ventilação.

Vantagens

Força específica do diafragma, que é o principal músculo inspiratório por ser responsável por 60 a 70% do volume corrente das respirações normais, tem valores de referência bem estabelecidos tanto em voluntários em diferentes faixas etárias (limite inferior da normalidade de 70 cmH₂O para mulheres e de 80 cmH₂O para homens durante manobras de fungar),⁽³²⁾ como em pacientes com diferentes doenças respiratórias (Tabela 1).^(33,34)

Desvantagens

É um método invasivo, que depende da passagem de cateteres por via nasal até o esôfago distal e o estômago e que usa materiais poucos disponíveis na maioria dos hospitais assistenciais. Depende de experiência do examinador para locação correta dos cateteres.

Como medir

A medida da Pdi pode ser feita com cateteres com balão de látex cheio de ar, cateteres preenchidos com líquido ou cateteres com microtransdutores.^(35,36) Os cateteres de balão obrigam a passagem de um cateter posicionado no esôfago e outro no estômago, embora recentemente tenha sido comercializado um cateter com os dois balões instalados, o que

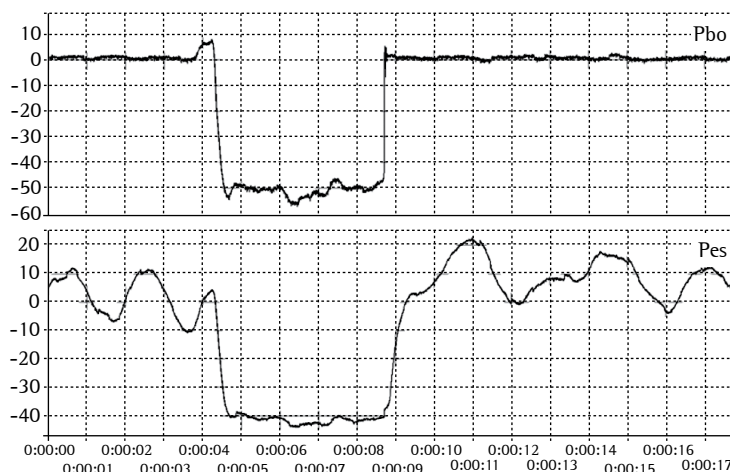


Figura 3 – Comparação entre pressões inspiratórias medidas na boca (Pbo) e no esôfago (Pes) durante a oclusão da boca (Manobra de Baydur), para verificação da correta localização do cateter esofágico. Notar a boa correlação entre as duas medidas.

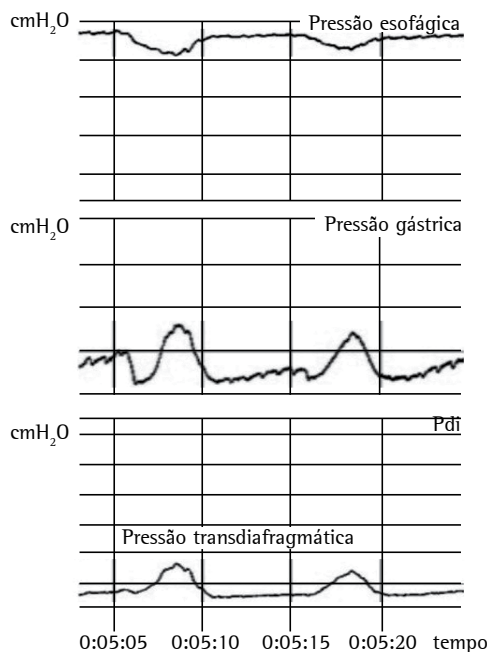


Figura 4 – Pressão transdiafragmática. A curva superior é a pressão esofágica, a do meio, a pressão gástrica, e a inferior, a pressão transdiafragmática (Pdi). Neste exemplo há diferenças na escala da medida da pressão esofágica e gástrica.

evita a colocação do segundo cateter.⁽³⁷⁾ O cateter com microtransdutor faz as medidas esofágicas e gástricas com apenas um cateter e também tem a vantagem de ser melhor tolerado pelos pacientes e ter um tempo de resposta rápido, que garante medidas mais acuradas em manobras rápidas,⁽³⁸⁾ como as medidas com estimulação magnética do nervo frênico.

Usando os cateteres com balão de látex, que são os mais comuns, um cateter é locado no esôfago distal e outro no estômago. Para garantir a posição correta, deve-se observar as curvas da Pga e Pge. Este reconhecimento é facilitado porque durante a inspiração, a Pes negativa-se e a Pga positiva-se, numa imagem em espelho (Figura 5). A manobra final para assegurar que a Pes do balão está correta é compará-la com a Pbo do bocal ocluído. Se a posição esofágica estiver correta, ou seja, refletindo bem a pressão pleural, a variação da Pes será pelo menos 80% da variação da Pbo. Este teste confirmatório é conhecido como teste de Baydur⁽²⁷⁾ e é validado para diferentes volumes pulmonares e posições posturais.⁽³¹⁾

A Pdi pode ser medida durante a respiração normal ou com manobras inspiratórias máximas, geralmente a de fungar. A Pdi também pode ser medida durante um estímulo magnético sobre o nervo frênico, o que será abordado em Métodos não volitivos para medida de força inspiratória (ver item Estimulação elétrica e magnética do nervo frênico).

Aplicabilidade clínica

Por ser um método invasivo e de maior complexidade de equipamentos e realização, é usado quase que exclusivamente para pesquisas da força dos músculos ventilatórios.⁽³⁵⁾ Sua grande aplicabilidade é a de possibilitar a medida mais representativa da força diafragmática,

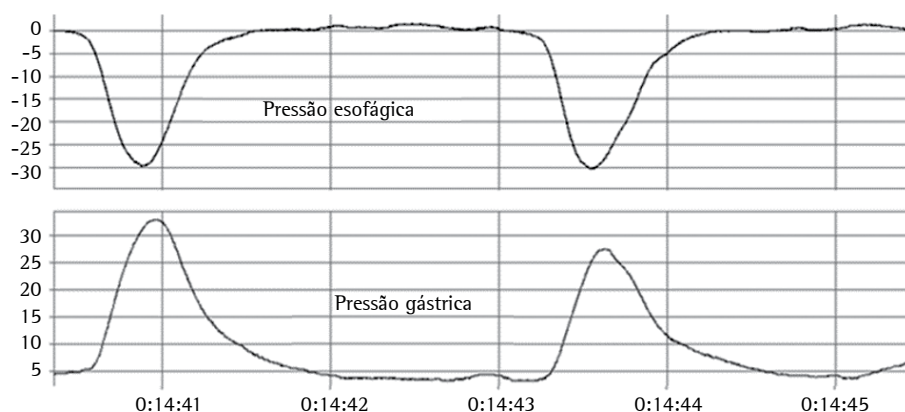


Figura 5 – Exemplo de gravação simultânea da pressão esofágica e gástrica durante a inspiração forçada. Nota-se que a pressão esofágica fica mais negativa, enquanto a pressão gástrica fica positiva, criando uma imagem em espelho dessas duas curvas.

principalmente nos pacientes com obstrução de vias aéreas, onde a Pes não seria acuradamente refletida pela Pbo ou pela SNIP.^(3,18)

Métodos não volitivos para medida de força muscular inspiratória

Estimulação elétrica e magnética do nervo frênico

As indicações de métodos não volitivos para a medida da força inspiratória aparecem quando o paciente apresenta dificuldade na compreensão ou realização das manobras, gerando baixos valores de força nas manobras volitivas (P_{lmáx}, SNIP ou P_{bo}) ou quando há grande variação nas medidas, que provavelmente é secundária a diferentes níveis de esforço. Para se obter uma contração inspiratória máxima involuntária, há dois métodos possíveis e de resultados similares: a estimulação elétrica ou a estimulação magnética (*twitch*) do nervo frênico. Ambas baseiam-se na estimulação do frênico no seu trajeto cervical, que é superficial (Figura 6). A estimulação elétrica é dolorosa, e há raros relatos de indução de convulsão, embora ela seja mais específica para a estimulação diafragmática que a estimulação magnética.⁽³⁹⁾ A estimulação magnética do frênico causa um mínimo desconforto, que é bem tolerado pela maioria dos pacientes.⁽⁴⁰⁾ Seu princípio é a criação de um campo magnético na região cervical por pequenas bobinas colocadas sobre esta região. Os valores de P_{di} obtidos com a estimulação magnética e elétrica são similares.⁽⁴⁰⁾ Pela maior



Figura 6 – Bobina de estimulação magnética do frênico colocada na região cervical anterior de voluntário.

segurança e conforto, a estimulação magnética do frênico impôs-se sobre a estimulação elétrica.

Vantagens

Permite a medida da força inspiratória independentemente da colaboração ou compreensão do paciente. A razão para isto é que o diafragma é innervado exclusivamente pelo nervo frênico, o que possibilita um estímulo total do músculo. A estimulação magnética atravessa facilmente tecidos moles e ossos, atingindo preferencialmente as fibras neurais mais largas e não as fibras mais curtas, que são as responsáveis pelos estímulos dolorosos.⁽⁴¹⁾ Há valores bem definidos de P_{di} após estímulos magnéticos cervicais bilaterais (limite inferior da normalidade de 20 cmH₂O para mulheres e homens).⁽⁴⁰⁾

Desvantagens

Como o campo magnético pode estimular outros nervos e músculos cervicais, seu uso costuma ser menos específico para a medida da força diafragmática do que a estimulação elétrica, embora esta diferença não pareça ter relevância clínica.^(39,40) Outra desvantagem é que os equipamentos para estimulação magnética ainda são pouco disponíveis e de alto custo.

Como medir

O aparelho consiste em uma base com um capacitor ligado a uma bobina que é aplicada sobre o local a ser estimulado. O tipo de bobina tem grande influência na intensidade e forma do campo magnético gerado. Inicialmente, a bobina mais utilizada era uma circular de 90 mm de diâmetro colocada na região cervical posterior ao nível da sétima vértebra cervical. Esta, no entanto, criava um campo magnético mais amplo e acabava estimulando outras fibras neurais do pescoço e dos músculos intercostais superiores. Atualmente, utiliza-se a bobina em formato de 8 com 45 mm de diâmetro, que cria um campo mais focado sobre o nervo frênico quando colocada na borda posterior do músculo esternocleidomastoideo na altura da cartilagem cricóide. Com uma bobina em oito, pode-se medir a força de um hemidiafragma, e com duas bobinas ativadas simultaneamente, mede-se a força gerada pela ação conjunta de ambos os hemidiafragmas.^(3,39,40) Com a estimulação magnética do frênico, as duas medidas mais comumente realizadas são a Pdi e a Pbo. A Pbo é não invasiva, mas depende de a glote permanecer aberta após o estímulo magnético, o que pode resultar em valores bastante subestimados em pacientes com resistência elevada das vias aéreas e doença parenquimatosa grave. A Pdi tem como desvantagem a necessidade de inserção de cateteres esofágicos e gástricos.

Aplicabilidade clínica

Usada principalmente em pesquisa e assistencialmente quando se deseja evitar a variação dada pela colaboração do paciente ou quando o paciente não consegue colaborar corretamente, como pacientes sob ventilação mecânica ou que não conseguem compreender ou realizar as manobras solicitadas.

Ultrassonografia diafragmática

Nos últimos anos, houve um grande aumento no interesse do uso da ultrassonografia (USG) para avaliação do diafragma.⁽⁴²⁾ A literatura demonstrou que a USG diafragmática é uma ferramenta útil para avaliação a beira-leito porque é não invasiva, livre de radiação, bastante disponível nos hospitais e permite avaliações repetidas. Quando comparada à radioscopia, a USG apresenta acurácia similar na avaliação da mobilidade do diafragma.⁽⁴³⁾ Recentemente, alguns artigos foram publicados sobre o uso da USG para avaliar a função diafragmática de pacientes em ventilação mecânica, especialmente para a predição de falha de extubação⁽⁴⁴⁾ e nos pacientes cirúrgicos para diagnóstico e seguimento de lesões inadvertidas relacionadas à cirurgia.⁽⁴⁵⁾ Também foram publicados estudos sobre o uso da USG em pacientes ambulatoriais para o diagnóstico e seguimento de paralisia diafragmática.^(46,47)

Vantagens

É método não invasivo, livre de irradiação, pode ser repetido várias vezes em curto espaço de tempo, usa aparelho de USG em configuração básica que é um equipamento que se disseminou nos hospitais e clínicas, e o tempo de aprendizado não é extenso. Finalmente, valores de normalidade para espessamento e mobilidade diafragmática estão bem estabelecidos (Tabela 1). Para homens e mulheres, a mobilidade diafragmática na respiração tranquila deve ser de no mínimo 11 mm, e na respiração profunda, de no mínimo 47 mm. Também para homens e mulheres o espessamento diafragmático após uma inspiração até a CPT deve ser de no mínimo 1,5 mm ou 20%.⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾

Desvantagens

É um método operador dependente, e, em pacientes obesos com distensão abdominal ou extensos curativos, pode ser difícil obter imagens de boa qualidade. A mobilidade diafragmática é afetada pela pressão e conteúdos abdominais, o que diminui a relação da mobilidade com a variação de volume pulmonar durante as manobras, obrigando o uso concomitante de pneumotacógrafo.

Como medir

O uso da USG permite medir a mobilidade da cúpula diafragmática e a espessura diafragmática na

sua região de aposição ao gradeado costal (Figura 7A e B). A mobilidade da cúpula diafragmática é medida usando-se um transdutor (convexo ou cardíaco) de baixa frequência (3-5 MHz) e fixando-se o ponto de avaliação na região mais elevada do diafragma (a cúpula diafragmática). Dependendo do método empregado, o transdutor pode ser colocado na orientação transversal⁽⁵⁰⁾ ou longitudinal⁽⁴⁹⁾ na região subcostal, tendo como referência o ponto entre as linhas médio-clavicular e axilar anterior. O diafragma é visualizado em modo B, e sua excursão é mensurada no modo M, o que reduz a variabilidade interobservador.⁽⁵¹⁾ É importante avaliar a mobilidade não somente em uma respiração normal, mas também durante inspirações profundas lentas e rápidas. A avaliação da mobilidade durante uma manobra de fungar é útil porque potencializa a detecção do movimento paradoxal diafragmático, que pode não ocorrer durante uma respiração normal. Os valores de mobilidade diafragmática são iguais para medidas no diafragma direito e esquerdo, mas as medidas à direita são mais fáceis pela presença do fígado que cria uma janela acústica (Figura 7A).

O espessamento diafragmático é medido com o transdutor de alta frequência (7-10 MHz) colocado na zona de aposição do diafragma sobre a linha axilar média. A espessura do diafragma é a distância entre as duas linhas hiperecogênicas que representam suas bordas (Figura 7B). Usualmente, mede-se essa espessura na CRF e também na CPT

após uma inspiração máxima.⁽⁴⁸⁾ O espessamento diafragmático deve aumentar pelo menos 20% na CPT quando comparado ao valor obtido na CRF.

Aplicabilidade clínica

Medida que pode ser realizada à beira do leito ou em ambiente ambulatorial. A USG diafragmática permite a obtenção de dois parâmetros úteis e fundamentais, que são a mobilidade e espessura diafragmáticas. Ademais, ela pode ser realizada em posições corporais diferentes. As doenças respiratórias que tiveram maior número de estudos com a aplicação da USG diafragmática foram a DPOC e a paralisia diafragmática, e há estudos com essa aplicação no desmame da ventilação mecânica.^(47,48)

Métodos volitivos para medida da força muscular expiratória

Pressão expiratória máxima

A pressão expiratória máxima (PE_{máx}) é o método mais usado para medir a força expiratória em pacientes críticos e ambulatoriais.⁽³⁾

Vantagens

Método simples e rápido de realizar, usa equipamento de baixo custo e baixa complexidade

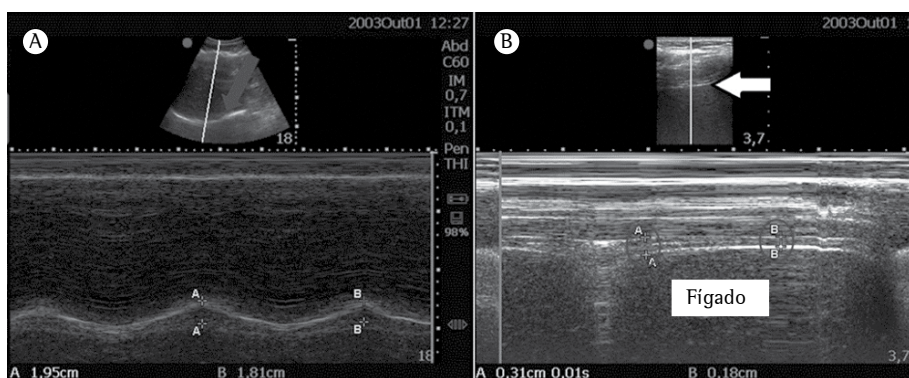


Figura 7 – Ultrassom diafragmático. Em A, ultrassom para estudo da mobilidade diafragmática. A imagem superior é em modo B, e a seta cinza indica o diafragma, que é visto como uma linha mais ecogênica. A imagem de baixo é a superior em modo M e serve para medir a excursão diafragmática (distâncias entre os pontos A-A e B-B) durante a respiração em repouso. Em A, a mobilidade diafragmática foi de 19,5 e 18,1 mm, portanto normal. Em B, ultrassom para estudo do espessamento diafragmático. A imagem superior é em modo B, e a seta branca indica o diafragma, que é visto como uma linha mais ecogênica. A imagem de baixo é a superior em modo M e serve para medir o espessamento durante uma inspiração (pontos A-A) e na expiração seguinte (pontos B-B). Em B, o espessamento foi de 1,3 mm, portanto pouco abaixo do normal.

(os mesmo usados para a medida de $PI_{máx}$) e tem valores de referência bem estabelecidos (limite inferior da normalidade de 120 cmH_2O para mulheres e de 150 cmH_2O para homens; Tabela 1).⁽⁵²⁾

Desvantagens

Depende de colaboração do paciente e também da coordenação entre o paciente e o examinador, além de ter baixa acurácia para prever capacidade de tosse. Tem alto índice de falso positivo para fraqueza expiratória porque pode superestimar o número de pacientes com fraqueza expiratória, já que baixos valores são causados por esforços submáximos ou vazamento ao redor do bocal, o que é frequente em pacientes com fraqueza na musculatura facial.

Como medir

A medida é feita por manovacuômetro, geralmente com o paciente sentado e com clipe nasal, embora este seja dispensável. A $PE_{máx}$ pode ser medida a partir da CPT ou da CRF. O paciente faz uma expiração máxima e mantém o esforço por 1 a 2 segundos. Deve-se repetir a manobra de 3 a 8 vezes, e o valor considerado é o maior obtido. Como há uma relação direta entre o volume pulmonar e a força expiratória,⁽⁵¹⁾ a medida a partir da CPT traz valores maiores que a medida a partir da CRF.

Aplicabilidade clínica

A maior aplicação é para avaliar a força da tosse, já que uma das fases da tosse é a expiração explosiva e a fraqueza expiratória correlaciona-se com infecções respiratórias⁽⁵³⁾ e falência de extubação.⁽⁵⁴⁾

Pressão gástrica na manobra de tosse

A Pga medida durante a tosse é um teste complementar na investigação da fraqueza muscular expiratória porque a musculatura abdominal é a principal responsável pelo fluxo expiratório.

Vantagens

Valores de referência bem estabelecidos (limite inferior da normalidade de 95 cmH_2O para mulheres e de 130 cmH_2O para homens; Tabela 1)⁽⁵⁵⁾ e maior especificidade que a $PE_{máx}$.

Com isto, essa medida tem um valor preditivo negativo superior ao da $PE_{máx}$ isolada. Estudo prévio mostrou que 42% dos pacientes com $PE_{máx}$ reduzida, na verdade tinham valor normal de Pga na tosse.⁽⁵⁵⁾

Desvantagens

A principal desvantagem consiste em ser um método invasivo que requer a inserção de cateter com sensor de pressão no estômago.

Como medir

A medida da Pga normalmente é feita com a inserção de um cateter, seguindo as mesmas recomendações já descritas para a medida da Pdi (ver item *Pressão transdiafragmática*). O paciente na posição sentada é instruído a inspirar até a CPT e então tossir com força máxima, repetindo a manobra com intervalo de 30 segundos até o valor não aumentar mais. Normalmente, são necessárias até seis manobras.⁽⁵⁵⁾

Aplicabilidade clínica

Descartar a presença de fraqueza expiratória, principalmente em pacientes em que se suspeita que possa haver diminuição da força da tosse por diminuição da prensa expiratória, como os pacientes com doença neuromuscular e os pacientes críticos imediatamente antes ou após a extubação.

Métodos não volitivos para medida da força muscular expiratória

Pressão gástrica após estimulação magnética dos músculos da parede anterior do abdome

Em pacientes não colaborativos pode-se avaliar a força dos músculos expiratórios medindo-se a Pga após a estimulação magnética neural dos músculos da parede abdominal.^(3,56,57) O estímulo magnético é feito colocando-se a bobina circular na região dorsal sobre a coluna vertebral, ao nível da oitava a décima vértebra torácica (T8 a T10).^(56,58)

Vantagem

O valor é independente da colaboração do paciente.

Desvantagem

A medida é invasiva porque precisa da passagem de um cateter em posição gástrica, e há somente um estudo que descreveu os valores de referência, e ainda assim obtidos de uma pequena amostra de indivíduos (limite inferior da normalidade de 10 cmH₂O para mulheres e homens; Tabela 1).⁽¹⁸⁾

Como medir

A medida deve ser feita com um cateter com balão ou microtransdutor locado no estômago. Para garantir que o cateter esteja na posição correta, deve-se observar a curva de pressão, que durante a inspiração deve assumir valores mais positivos (Figura 4). Outra manobra para assegurar a posição gástrica é a de compressão manual do epigástrico e observação da elevação da Pga. Quando o cateter estiver em posição gástrica, é feito um estímulo magnético na região dorsal entre T8 e T10 e registra-se a variação da pressão. São realizadas aproximadamente 5 medidas com intervalos mínimos de 30 segundos para evitar a potencialização muscular.

Aplicabilidade clínica

Também é usada para confirmar possível fraqueza expiratória,^(43,59) principalmente nos indivíduos com dificuldade para realização de medidas volitivas em que se pretende avaliar a força da tosse, como os pacientes com doenças neuromusculares e críticos.

Eletromiografia

É o estudo da atividade muscular baseado na análise de sinais eletromiográficos, que são atividades elétricas geradas durante uma contração voluntária ou estimulada. Pode ser realizado através de eletrodos colados à pele (eletromiografia de superfície)⁽⁵⁹⁾ ou através de agulhas finas inseridas na superfície do músculo a ser avaliado (eletromiografia por agulha).^(60,61) No caso dos músculos ventilatórios, há uma terceira via, que é o uso de cateteres esofágicos com eletrodos para se realizar a eletromiografia do diafragma na sua parte crural.^(62,63)

Vantagens

Na forma de eletromiografia de superfície, é um método não invasivo e de simples manuseio, sendo bastante útil para monitorizações contínuas. É extremamente sensível para captar a contração

muscular.⁽⁶⁴⁾ Mesmo a eletromiografia por agulha é minimamente invasiva e pouco dolorosa.

Desvantagens

O principal problema da eletromiografia de superfície é a interferência da atividade de outros grupos musculares (*cross-talk*). Por ser muito sensível, frequentemente é difícil isolar a atividade somente de um grupo muscular. Outra desvantagem é a pouca normatização para a análise do sinal, que pode ser interpretado visualmente através de seus componentes de amplitude e duração ou através de um valor numérico que é obtido com a elevação ao quadrado da amplitude do sinal, seguida da extração da raiz quadrada desse número (rms, do inglês *root mean square*). A eletromiografia diafragmática com cateter esofágico é invasiva e depende de material e habilidades muito específicas e ainda pouco disponíveis, embora haja um aparelho de ventilação mecânica comercialmente disponível que tem um modo ventilatório que se baseia na aquisição de sinais da eletromiografia esofágica (modo *Neurally Adjusted Ventilatory Assist* [NAVA] dos ventiladores Servo; Maquet, Suécia). Neste ventilador a monitorização da eletromiografia esofágica pode ser feita inclusive com o paciente fora da ventilação mecânica. Por fim, não há valores de referência populacional, o que dificulta essa medida como índice de diagnóstico de fraqueza muscular.

Como medir

Os sinais captados são amplificados e filtrados, sendo que isso pode ser adaptado e dependerá das características do sinal adquirido. O método mais empregado é o de eletrodos de superfície colados sobre o músculo após a região ser bem limpa previamente para melhorar a transmissão do sinal elétrico.⁽⁵⁹⁾ Pode-se também usar agulhas com inserção intramuscular, obtendo-se assim um sinal menos ruidoso e mais representativo de uma atividade muscular particular. Em indivíduos obesos a monitorização com agulha na musculatura abdominal tem um resultado mais expressivo do que os eletrodos de superfície. Muitas vezes, a inserção da agulha é guiada por USG para evitar sangramentos ou perfurações de outros órgãos.^(60,61) Por fim, pode-se utilizar também a eletromiografia esofágica, na qual se busca refletir a atividade do diafragma crural posicionando-se os eletrodos de 1 a 3 cm acima da transição esôfago-gástrica.^(62,63)

Aplicabilidade clínica

A eletromiografia é um bom método de monitorização contínua, principalmente de determinados músculos respiratórios, como os abdominais e inspiratórios acessórios, desde que observados os cuidados do bom preparo técnico. A eletromiografia tem sua maior aplicabilidade na monitorização contínua do mesmo indivíduo, porque os valores absolutos não permitem a comparação entre indivíduos. A eletromiografia de superfície é usada para verificar qualitativamente a ativação dos músculos inspiratórios acessórios e dos expiratórios. Quando essa avaliação precisa ser mais específica ou quantitativa (geralmente para fins de pesquisa), o método usado é a eletromiografia com agulha. Além de pesquisa, a eletromiografia diafragmática é usada como guia no modo ventilatório NAVA.

Considerações finais

O acometimento da musculatura ventilatória está presente não somente nas doenças respiratórias, mas em outras diversas doenças, e sua correta avaliação depende da aplicação dos testes apropriados. Os testes não invasivos volitivos ainda são os mais empregados na prática clínica em função do maior conhecimento e fácil manuseio em diferentes centros. Entretanto, os pacientes com elevada suspeita de fraqueza ventilatória e com dificuldade de entendimento dessas medidas devem ter uma avaliação complementar com os testes não volitivos e mais invasivos, apesar de estes testes serem pouco disponíveis e estarem, até o momento, mais presentes em centros de pesquisa.

Referências

- Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(1):10-48.
- Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):321-40. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.ats898>
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.166.4.518>
- Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):719-27. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600007>
- Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99(5):696-702.
- Black LF, Hyatt RE. Maximal static respiratory pressures in generalized neuromuscular disease. *Am Rev Respir Dis*. 1971;103(5):641-50.
- De Troyer A, Borenstein S, Cordier R. Analysis of lung volume restriction in patients with respiratory muscle weakness. *Thorax*. 1980;35(8):603-10. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.35.8.603>
- Caruso P, Friedrich C, Denari SD, Ruiz SA, Deheinzelin D. The unidirectional valve is the best method to determine maximal inspiratory pressure during weaning. *Chest*. 1999;115(4):1096-101. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.4.1096>
- Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 1991;324(21):1445-50. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199105233242101>
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S155-S165.
- Koulouris N, Mulvey DA, Laroche CM, Green M, Moxham J. Comparison of two different mouthpieces for the measurement of Pimax and Pemax in normal and weak subjects. *Eur Respir J*. 1988;1(9):863-7.
- Truwit JD, Marini JJ. Validation of a technique to assess maximal inspiratory pressure in poorly cooperative patients. *Chest*. 1992;102(4):1216-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.102.4.1216>
- Caruso P, Denari SD, Ruiz SA, Bernal KG, Manfrin GM, Friedrich C, et al. Inspiratory muscle training is ineffective in mechanically ventilated critically ill patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2005;60(6):479-84. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322005000600009>
- Martin AD, Smith BK, Davenport PD, Harman E, Gonzalez-Rothi RJ, Baz M, et al. Inspiratory muscle strength training improves weaning outcome in failure to wean patients: a randomized trial. *Crit Care*. 2011;15(2):R84. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10081>
- Koulouris N, Vianna LG, Mulvey DA, Green M, Moxham J. Maximal relaxation rates of esophageal, nose, and mouth pressures during a sniff reflect inspiratory muscle fatigue. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(5):1213-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/139.5.1213>
- Héritier F, Rahm F, Pasche P, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure. A noninvasive assessment of inspiratory muscle strength. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(6 Pt 1):1678-83. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.150.6.7952632>
- Katagiri M, Abe T, Yokoba M, Dobashi Y, Tomita T, Easton PA. Neck and abdominal muscle activity during a sniff. *Respir Med*. 2003;97(9):1027-35. [http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111\(03\)00133-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111(03)00133-1)
- Steier J, Kaul S, Seymour J, Jolley C, Rafferty G, Man W, et al. The value of multiple tests of respiratory muscle strength. *Thorax*. 2007;62(11):975-80. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.072884>
- Laroche CM, Mier AK, Moxham J, Green M. The value of sniff esophageal pressures in the assessment of global inspiratory muscle strength. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):598-603. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/138.3.598>
- Uldry C, Fitting JW. Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. *Thorax*. 1995;50(4):371-5. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.50.4.371>
- Polkey MI, Moxham J. Clinical aspects of respiratory muscle dysfunction in the critically ill. *Chest*. 2001;119(3):926-39. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.119.3.926>
- Araújo PR, Resqueti VR, Nascimento Junior J, Carvalho Lde A, Cavalcanti AG, Silva VC, et al. Reference values for sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects in Brazil:

- a multicenter study. *J Bras Pneumol*. 2012;38(6):700-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000600004>
23. Chaudri MB, Liu C, Watson L, Jefferson D, Kinnear WJ. Sniff nasal inspiratory pressure as a marker of respiratory function in motor neuron disease. *Eur Respir J*. 2000;15(3):539-42. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.15.18.x>
 24. Stefanutti D, Benoist MR, Scheinmann P, Chaussain M, Fitting JW. Usefulness of sniff nasal pressure in patients with neuromuscular or skeletal disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1507-11. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.162.4.9910034>
 25. Uldry C, Janssens JP, de Murali B, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10(6):1292-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.97.10061292>
 26. Lofaso F, Nicot F, Lejaille M, Falaize L, Louis A, Clement A, et al. Sniff nasal inspiratory pressure: what is the optimal number of sniffs? *Eur Respir J*. 2006;27(5):980-2. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00029004>
 27. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(5):788-91.
 28. Hamnegård CH, Wragg S, Kyroussis D, Mills G, Bake B, Green M, et al. Mouth pressure in response to magnetic stimulation of the phrenic nerves. *Thorax*. 1995;50(6):620-4. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.50.6.620>
 29. Hughes PD, Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegård CH, Moxham J, Green M. Measurement of sniff nasal and diaphragm twitch mouth pressure in patients. *Thorax*. 1998;53(2):96-100. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.53.2.96>
 30. de Bruin PF, Watson RA, Khalil N, Pride NB. Use of mouth pressure twitches induced by cervical magnetic stimulation to assess voluntary activation of the diaphragm. *Eur Respir J*. 1998;12(3):672-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.12030672>
 31. Baydur A, Cha EJ, Sassoon CS. Validation of esophageal balloon technique at different lung volumes and postures. *J Appl Physiol* (1985). 1987;62(1):315-21.
 32. Polkey MI, Harris ML, Hughes PD, Hamnegård CH, Lyons D, Green M, et al. The contractile properties of the elderly human diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1560-4. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.155.5.9154857>
 33. de Troyer A, Yernault JC. Inspiratory muscle force in normal subjects and patients with interstitial lung disease. *Thorax*. 1980;35(2):92-100. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.35.2.92>
 34. Laporta D, Grassino A. Assessment of transdiaphragmatic pressure in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1985;58(5):1469-76.
 35. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring SH, et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):520-31. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201312-2193CI>
 36. Bada A, Güldner A, Carvalho AR, Zin WA, Carvalho NC, Huhle R, et al. Liquid- and air-filled catheters without balloon as an alternative to the air-filled balloon catheter for measurement of esophageal pressure. *PLoS One*. 2014;9(9):e103057. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0103057>
 37. Chiumello D, Gallazzi E, Marino A, Berto V, Mietto C, Cesana B, et al. A validation study of a new nasogastric polyfunctional catheter. *Intensive Care Med*. 2011;37(5):791-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-011-2178-4>
 38. Stell IM, Tompkins S, Lovell AT, Goldstone JC, Moxham J. An in vivo comparison of a catheter mounted pressure transducer system with conventional balloon catheters. *Eur Respir J*. 1999;13(5):1158-63. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.13e36.x>
 39. Wragg S, Aquilina R, Moran J, Ridding M, Hamnegard C, Fearn T, et al. Comparison of cervical magnetic stimulation and bilateral percutaneous electrical stimulation of the phrenic nerves in normal subjects. *Eur Respir J*. 1994;7(10):1788-92. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.94.07101788>
 40. Similowski T, Fleury B, Launois S, Cathala HP, Bouche P, Derenne JP. Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. *J Appl Physiol* (1985). 1989;67(4):1311-8.
 41. Man WD, Moxham J, Polkey MI. Magnetic stimulation for the measurement of respiratory and skeletal muscle function. *Eur Respir J*. 2004;24(5):846-60. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00029004>
 42. Lerolle N, Diehl JL. Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic function. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2760-1. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31822a55e9>
 43. Houston JG, Fleet M, Cowan MD, McMillan NC. Comparison of ultrasound with fluoroscopy in the assessment of suspected hemidiaphragmatic movement abnormality. *Clin Radiol*. 1995;50(2):95-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9260\(05\)82987-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9260(05)82987-3)
 44. Matamis D, Soilemezi E, Tsagourias M, Akoumianaki E, Dimassi S, Boroli F, et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med*. 2013;39(5):801-10. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-2823-1>
 45. Lerolle N, Guérot E, Dimassi S, Zegdi R, Faisy C, Fagon JY, et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest*. 2009;135(2):401-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1531>
 46. Gottesman E, McCool FD. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1570-4. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.155.5.9154859>
 47. Summerhill EM, El-Sameed YA, Glidden TJ, McCool FD. Monitoring recovery from diaphragm paralysis with ultrasound. *Chest*. 2008;133(3):737-43. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-2200>
 48. Boon AJ, Harper CJ, Ghahfarokhi LS, Strommen JA, Watson JC, Sorenson EJ. Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: quantitative values in normal subjects. *Muscle Nerve*. 2013;47(6):884-9. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.23702>
 49. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest*. 2009;135(2):391-400. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1541>
 50. Testa A, Soldati G, Giannuzzi R, Berardi S, Portale G, Gentiloni Silveri N. Ultrasound M-mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(1):44-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.10.004>
 51. Rahn H, Otis A, Fenn WO. The pressure-volume diagram of the thorax and lung. *Fed Proc*. 1946;5(1 Pt 2):82.
 52. Coelho CM, Carvalho RM, Gouveia DS, Novo Júnior JM. Comparisons among parameters of maximal respiratory pressures in healthy subjects. *J Bras Pneumol*. 2012;38(5):605-13. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000500010>
 53. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*. 1998;114(2 Suppl Managing):133S-181S.
 54. Khamiees M, Raju P, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Predictors of extubation outcome in

- patients who have successfully completed a spontaneous breathing trial. *Chest*. 2001;120(4):1262-70. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.4.1262>
55. Man WD, Kyroussis D, Fleming TA, Chetta A, Harraf F, Mustfa N, et al. Cough gastric pressure and maximum expiratory mouth pressure in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(6):714-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200303-334BC>
 56. Kyroussis D, Mills GH, Polkey MI, Hamnegard CH, Koulouris N, Green M, et al. Abdominal muscle fatigue after maximal ventilation in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1996;81(4):1477-83.
 57. Kyroussis D, Polkey MI, Mills GH, Hughes PD, Moxham J, Green M. Simulation of cough in man by magnetic stimulation of the thoracic nerve roots. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1696-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.156.5.9702008>
 58. Suzuki J, Tanaka R, Yan S, Chen R, Macklem PT, Kayser B. Assessment of abdominal muscle contractility, strength, and fatigue. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 Pt 1):1052-60. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.159.4.9803025>
 59. Merletti R, Botter A, Troiano A, Merlo E, Minetto MA. Technology and instrumentation for detection and conditioning of the surface electromyographic signal: state of the art. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2009;24(2):122-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2008.08.006>
 60. Daube JR, Rubin DI. Needle electromyography. *Muscle Nerve*. 2009;39(2):244-70. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.21180>
 61. Rubin DI. Needle electromyography: basic concepts and patterns of abnormalities. *Neurol Clin*. 2012;30(2):429-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2011.12.009>
 62. Luo YM, Moxham J, Polkey MI. Diaphragm electromyography using an oesophageal catheter: current concepts. *Clin Sci (Lond)*. 2008;115(8):233-44. <http://dx.doi.org/10.1042/CS20070348>
 63. Luo YM, Polkey MI, Johnson LC, Lysall RA, Harris ML, Green M, et al. Diaphragm EMG measured by cervical magnetic and electrical phrenic nerve stimulation. *J Appl Physiol* (1985). 1998;85(6):2089-99.
 64. Criswell E. *Cram's Introduction to Surface Electromyography*. 2nd ed. Burlington (MA): Jones & Bartlett Learning; 2010.

Sobre os autores

Pedro Caruso

Professor Colaborador. Grupo de Músculo Respiratório, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

André Luis Pereira de Albuquerque

Professor Colaborador. Grupo de Músculo Respiratório, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Pauliane Vieira Santana

Doutoranda. Grupo de Músculo Respiratório, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Leticia Zumpano Cardenas

Doutoranda. Grupo de Músculo Respiratório, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Jeferson George Ferreira

Fisioterapeuta. Grupo de Músculo Respiratório, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Elena Prina

Médica. Grupo de Músculo Respiratório, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Patrícia Fernandes Trevizan

Doutoranda. Grupo de Músculo Respiratório, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Mayra Caleffi Pereira

Fisioterapeuta. Grupo de Músculo Respiratório, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Vinicius Iamonti

Doutorando. Grupo de Músculo Respiratório, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Renata Pletsch

Doutoranda. Grupo de Músculo Respiratório, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Marcelo Ceneviva Macchione

Doutorando. Grupo de Músculo Respiratório, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

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

Comparação entre medidas objetivas do tabagismo e tabagismo autodeclarado em pacientes com asma ou DPOC: será que nossos pacientes dizem a verdade?*

Comparison between objective measures of smoking and self-reported smoking status in patients with asthma or COPD: are our patients telling us the truth?

Rafael Stelmach, Frederico Leon Arrabal Fernandes,
Regina Maria Carvalho-Pinto, Rodrigo Abensur Athanazio,
Samia Zahi Rached, Gustavo Faibischew Prado, Alberto Cukier

Resumo

Objetivo: O tabagismo autodeclarado é usado frequentemente para estimar a prevalência dessa condição. As taxas de tabagismo podem ser subestimadas por esse método. O objetivo deste estudo foi avaliar a diferença entre o tabagismo autodeclarado e o tabagismo determinado pelo uso de medidas objetivas em um ambulatório de doenças respiratórias. **Métodos:** Estudo transversal realizado em 144 indivíduos: 51 pacientes com asma, 53 pacientes com DPOC, 20 fumantes e 20 não fumantes. O tabagismo foi determinado por meio de autorrelato em entrevistas e medição de monóxido de carbono no ar exalado (COex) e de cotinina urinária. **Resultados:** Todos os pacientes com asma e DPOC declararam não ser fumantes. Nos pacientes com DPOC e asma, a mediana de concentração de cotinina urinária foi de 167 ng/ml (variação, 2-5.348) e de 47 ng/ml (variação, 5-2.735 ppm), respectivamente ($p < 0,0001$), enquanto a mediana de COex foi de 8 ppm (variação, 0-31) e 5,0 ppm (variação, 2-45 ppm), respectivamente ($p < 0,05$). Em 40 (38%) dos pacientes com asma ou DPOC ($n = 104$), houve discordâncias entre o tabagismo autodeclarado e a concentração de cotinina urinária (> 200 ng/mL). Em 48 (46%) desses 104 pacientes, o não tabagismo autodeclarado foi refutado por um nível de COex > 6 ppm, considerado indicativo de fumo atual. Em 30 (29%) dos pacientes com asma ou DPOC, a concentração de cotinina urinária e o nível de COex contradisseram o autorrelato desses como não fumantes. **Conclusões:** Nossos achados sugerem que altas proporções de pacientes fumantes com doenças respiratórias declaram ser não fumantes. A classificação correta do tabagismo é fundamental no tratamento dessas doenças. Medidas objetivas do tabagismo podem ser úteis na melhora do manejo clínico e no aconselhamento.

Descritores: Asma; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Cotinina; Monóxido de carbono; Hábito de fumar.

Abstract

Objective: Smoking prevalence is frequently estimated on the basis of self-reported smoking status. That can lead to an underestimation of smoking rates. The aim of this study was to evaluate the difference between self-reported smoking status and that determined through the use of objective measures of smoking at a pulmonary outpatient clinic. **Methods:** This was a cross-sectional study involving 144 individuals: 51 asthma patients, 53 COPD patients, 20 current smokers, and 20 never-smokers. Smoking status was determined on the basis of self-reports obtained in interviews, as well as through tests of exhaled carbon monoxide (eCO) and urinary cotinine. **Results:** All of the asthma patients and COPD patients declared they were not current smokers. In the COPD and asthma patients, the median urinary cotinine concentration was 167 ng/mL (range, 2-5,348 ng/mL) and 47 ng/mL (range, 5-2,735 ng/mL), respectively ($p < 0.0001$), whereas the median eCO level was 8 ppm (range, 0-31 ppm) and 5 ppm (range, 2-45 ppm), respectively ($p < 0.05$). In 40 (38%) of the patients with asthma or COPD ($n = 104$), there was disagreement between the self-reported smoking status and that determined on the basis of the urinary cotinine concentration, a concentration > 200 ng/mL being considered indicative of current smoking. In 48 (46%) of those 104 patients, the self-reported non-smoking status was refuted by an eCO level > 6 ppm, which is also considered indicative of current smoking. In 30 (29%) of the patients with asthma or COPD, the urinary cotinine concentration and the eCO level both belied the patient claims of not being current smokers. **Conclusions:** Our findings suggest that high proportions of smoking pulmonary patients with lung disease falsely declare themselves to be nonsmokers. The accurate classification of smoking status is pivotal to the treatment of lung diseases. Objective measures of smoking could be helpful in improving clinical management and counseling.

Keywords: Asthma; Pulmonary disease, chronic obstructive; Cotinine; Carbon monoxide; Smoking.

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

Endereço para correspondência: Frederico Leon Arrabal Fernandes. Avenida Eneás de Carvalho Aguiar, 44, Pneumologia, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel: 55 11 3069-5034. E-mail: frederico.fernandes@incor.usp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 4/12/2014. Aprovado, após revisão, em 11/2/2015.

Introdução

O tabagismo, o principal fator de risco de DPOC,⁽¹⁾ pode agravar a inflamação associada à asma, fazendo com que os sintomas sejam mais graves, acelerando o declínio da função pulmonar e prejudicando a resposta terapêutica em curto prazo aos corticosteroides.⁽²⁾ Embora autorrelatos de tabagismo sejam amplamente usados para estimar a prevalência de tabagismo em pacientes com asma ou DPOC,⁽³⁻⁵⁾ demonstrou-se que seu uso subestima as taxas de tabagismo, especialmente em virtude da aceitabilidade social cada vez menor do tabagismo.⁽⁶⁾ Alguns autores questionaram a validade do tabagismo autodeclarado na população em geral e relataram taxas significativas de classificação incorreta.⁽⁷⁾

A prevalência de tabagismo na população adulta na cidade de São Paulo (SP) em 2008 foi de 20,9%.⁽⁸⁾ A avaliação do tabagismo é fundamental para o tratamento de doenças respiratórias. A cessação do tabagismo não só é considerada a intervenção mais eficiente para retardar a progressão da DPOC⁽⁹⁾ como também pode melhorar o tratamento e a resposta ao tratamento em pacientes com asma.⁽²⁾

Em estudos de intervenção para a cessação do tabagismo, o uso de uma medida bioquímica foi considerado essencial para validar o tabagismo autodeclarado.⁽¹⁰⁾ A determinação da concentração de monóxido de carbono no ar expirado (COex) é um método rápido e não invasivo de avaliação do tabagismo. Embora o CO tenha uma meia-vida de aproximadamente 4 h e seja detectável no sangue durante um período de até 24 h, a contribuição de fontes ambientais não pode ser distinguida da contribuição do tabagismo, o que pode levar a resultados positivos falsos.⁽¹¹⁾ Vários estudos demonstraram que valores de corte entre 6 e 8 ppm são apropriados para separar fumantes de não fumantes.⁽¹²⁾ Se um indivíduo fuma apenas alguns cigarros por dia ou não fuma um cigarro há várias horas, o teste do COex pode produzir resultados falso negativos.⁽¹³⁾ O principal metabólito da nicotina é a cotinina, e a cotinina urinária é um marcador específico da nicotina. Exceto em usuários de terapia de reposição de nicotina, concentrações elevadas de cotinina indicam uso de tabaco ou exposição à fumaça ambiental do tabaco.⁽¹⁴⁾ As concentrações de cotinina são menos dependentes do tempo decorrido desde o último cigarro fumado do que o são os níveis de COex, pois a meia-vida da

cotinina na urina é de aproximadamente 16 h.⁽¹⁵⁾ No entanto, a concentração de cotinina urinária é altamente dependente do método de ensaio e do laboratório que realiza a análise, o que torna difícil a identificação de uma concentração de corte universal para classificar um indivíduo em fumante ou não fumante.⁽¹⁶⁾

O objetivo deste estudo foi comparar autorrelatos de tabagismo com medidas objetivas de tabagismo (cotinina urinária e COex) em pacientes com asma ou DPOC estável.

Métodos

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal envolvendo pacientes com asma ou DPOC recrutados entre aqueles tratados regularmente no Ambulatório de Pneumologia do Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em São Paulo (SP). Informações sobre o hábito de fumar, sintomas, estilo de vida, exposição e uso de medicamentos foram coletadas por um entrevistador. Todos os entrevistadores foram treinados para evitar pressionar ou julgar os pacientes. Todos os participantes receberam a garantia de que os resultados seriam confidenciais, a fim de incentivar relatos precisos de seus hábitos de fumar. O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas aprovou o protocolo do estudo, e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Participantes

Os diagnósticos de DPOC e asma foram baseados nas definições contidas nas diretrizes da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*⁽¹⁾ e da *Global Initiative for Asthma*,⁽¹⁷⁾ respectivamente. Os pacientes com asma ou DPOC foram recrutados pessoalmente por membros da equipe de pesquisa ou entrevistadores após visitas regulares ao ambulatório. Os critérios de inclusão foram tratamento ambulatorial há pelo menos 12 meses no momento do recrutamento e ausência de alterações no regime de tratamento nas últimas 4 semanas. Os pacientes que estavam usando terapia de reposição de nicotina foram excluídos, assim como o foram aqueles com distúrbios cognitivos que teriam prejudicado sua capacidade de preencher um questionário, aqueles com insuficiência renal com necessidade

de diálise e aqueles com deformidades faciais que teriam impedido o uso de espirometria ou a medição da concentração de COex. Para garantir que os resultados relativos à cotinina urinária e ao COex fossem confiáveis, foram também recrutados indivíduos normais sem asma, DPOC ou outros problemas respiratórios identificáveis: 20 fumantes (grupo controle positivo) e 20 indivíduos que nunca fumaram (grupo controle negativo). Os controles foram recrutados entre alunos e funcionários da universidade, por meio de cartazes afixados no hospital e na universidade. Foram usadas as seguintes definições de tabagismo: foram considerados fumantes os indivíduos que referiram uso atual e regular de cigarros; foram considerados indivíduos que nunca fumaram aqueles que referiram nunca ter fumado cigarros; foram considerados ex-fumantes os indivíduos que referiram ter fumado 100 ou mais cigarros na vida e que, no momento da inclusão no estudo, estivessem abstinentes há no mínimo 12 meses.

Determinação do tabagismo autodeclarado

Imediatamente após o recrutamento, foram realizadas entrevistas cara a cara para coletar dados relativos à história de saúde e características demográficas. Os participantes responderam às seguintes perguntas: “Você fuma?”; “Você está fumando agora?”; “Quando você parou de fumar?”; “Quantos cigarros você fuma por dia?”; “Quantos fumantes moram em seu domicílio?”. As respostas a essas perguntas foram registradas em um fluxograma como dados nominais (sim/não) ou dados de intervalo.

Testes de função pulmonar

Em todos os participantes, o VEF₁ e a CVF foram medidos com um espirômetro (KoKo; nSpire Health Inc., Longmont, CO, EUA). Todos os procedimentos de espirometria foram realizados de acordo com as recomendações conjuntas da *American Thoracic Society* e da *European Respiratory Society*.⁽¹⁸⁾ Todos os testes de função pulmonar foram realizados entre 8h00 e 12h00.

Determinação da concentração de cotinina urinária

Para determinar as concentrações de cotinina urinária, foram coletadas amostras de urina matinal no momento de uma consulta no ambulatório.

As amostras de urina foram coletadas em frascos esterilizados. Aliquotas dessas amostras foram armazenadas a -80°C para posterior análise laboratorial em lotes.

A análise quantitativa da cotinina nas amostras de urina foi realizada por meio de um método modificado de HPLC. Uma concentração de cotinina > 200 ng/ml é considerada indicativa de uso ativo de produtos contendo nicotina.^(19,20)

Determinação da concentração de COex

Os níveis de COex foram medidos em uma amostra de ar expirado com um testador de CO (Micro CO; Micro Medical Ltd., Rochester, Reino Unido). Os participantes receberam uma explicação detalhada a respeito do teste de análise do ar expirado e tiveram a oportunidade de praticar. Embora apresente boa reprodutibilidade,⁽²¹⁾ o teste foi realizado em duplicata para garantir a consistência. Os valores de COex foram expressos em ppm; valores 0-6 ppm indicam ausência de tabagismo, ao passo que valores > 6 ppm sugerem a presença de tabagismo.^(13,22) Antes de cada teste, os níveis ambientais de CO foram registrados com o testador de CO calibrado com ar ambiente por meio de uma seringa de calibração. Os testes de COex foram realizados entre 8h00 e 12h00.

Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado com o objetivo de selecionar uma amostra que fosse suficiente para detectar uma diferença de 10% entre o tabagismo autodeclarado e o tabagismo detectado por meio de medição objetiva. Assim, determinou-se que seria necessária uma amostra de cerca de 140 indivíduos de modo a atingir um poder de 80% com significância bicaudal de 0,05.

Análise estatística

As variáveis contínuas são apresentadas em forma de média $\pm$ erro-padrão; dados não paramétricos são apresentados em forma de mediana (intervalo interquartil) e as variáveis categóricas são apresentadas em forma de frequências absolutas e relativas. Testes do qui-quadrado foram usados para avaliar qualquer discordância entre o tabagismo autodeclarado e o tabagismo determinado por meio de medidas objetivas. Para comparar as características dos pacientes em função do tabagismo, da concentração de COex e da concentração de cotinina urinária, foram usados

testes t de Student, o teste de Mann-Whitney e ANOVA com um fator. Para avaliar a força das associações entre variáveis contínuas relacionadas com as características dos pacientes, foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson. Por fim, foi usada a análise de regressão logística do tipo *stepwise* para comparar pacientes classificados incorretamente a pacientes que forneceram informações confiáveis sobre seu hábito de fumar, com o objetivo de identificar preditores de tais erros de classificação. As características incluídas nessas análises foram idade, escolaridade e função pulmonar. Foi adotado um nível mínimo de significância de 0,05. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa SigmaStat, versão 3.5 (Systat Software Inc., San Jose, CA, EUA).

Resultados

O fluxograma de recrutamento é apresentado na Figura 1. Dos 213 indivíduos aptos para participar do estudo, 69 foram excluídos da análise (por não terem preenchido os critérios do estudo, por não terem dado consentimento, por não observarem o protocolo ou por outros motivos). Portanto, a amostra final do estudo compreendeu um total de 144 participantes (70 homens e 74 mulheres): 53 pacientes com DPOC (37 homens e 16 mulheres); 51 pacientes com asma (16 homens e 35 mulheres); 20 fumantes (9 homens e 11 mulheres) e 20 indivíduos que nunca fumaram (8 homens e 12 mulheres). Nenhum dos indivíduos incluídos no estudo estava usando terapia de reposição de nicotina durante a avaliação. Todos os pacientes com asma ou DPOC declararam não ser fumantes. Declararam ser ex-fumantes 51 pacientes com DPOC e 12 pacientes com asma, os quais afirmaram que haviam parado de fumar 1-17 anos atrás. Relataram que compartilhavam um domicílio com um ou mais fumantes (mediana de um fumante em cada um dos dois grupos) 28 pacientes com DPOC e 15 pacientes com asma. Tanto os pacientes com asma como os com DPOC apresentaram função pulmonar prejudicada, com média de VEF₁ de 57% e 36% do valor previsto, respectivamente. Isso indica que os pacientes de nossa amostra apresentavam as formas graves de suas respectivas doenças. Os dados clínicos e funcionais são apresentados na Tabela 1.

Como se pode observar na Figura 2, a mediana da concentração de COex nos indivíduos que nunca fumaram e nos fumantes foi de 3,0 ppm

(variação: 1-4 ppm) e 18 ppm (variação: 10-45 ppm), respectivamente ($p < 0,05$), e de 8,0 ppm (variação: 0-31 ppm) e 5,0 ppm (variação: 2-45 ppm), respectivamente, nos pacientes com DPOC e nos pacientes com asma ($p < 0,05$). As concentrações de CO no ar ambiente foram de 0-2 ppm durante as medições.

A Figura 3 mostra as concentrações de cotinina urinária. A mediana da concentração de cotinina urinária foi de 70 ng/ml (variação: 19-179 ng/ml) nos indivíduos que nunca fumaram e de 2.036 ng/ml (variação: 459-3.736 ng/ml) nos fumantes, respectivamente ($p < 0,05$). A mediana da concentração de cotinina urinária foi de 167 ng/ml (variação: 2-5.348 ng/ml) nos pacientes com DPOC e de 47 ng/ml (variação: 5-2.735 ng/ml) nos pacientes com asma ($p < 0,05$).

Todos os 20 fumantes do grupo controle positivo apresentaram resultados positivos nos testes de tabagismo, com concentrações de cotinina urinária > 200 ng/ml e níveis de COex > 6 ppm. Por outro lado, todos os 20 indivíduos do grupo controle negativo (que nunca fumaram) apresentaram resultados negativos nos dois testes.

As concentrações de cotinina urinária foram > 200 ng/ml em 15 pacientes com asma (29%) e em 25 pacientes com DPOC (47%). Além disso, foram registrados níveis de COex > 6 ppm em 16 pacientes com asma (31%) e em 32 pacientes com DPOC (60%). Portanto, os resultados dos ensaios de cotinina urinária e dos testes de COex, respectivamente, sugeriram que 40 (38%) e 48 (46%) dos 104 pacientes foram incorretamente

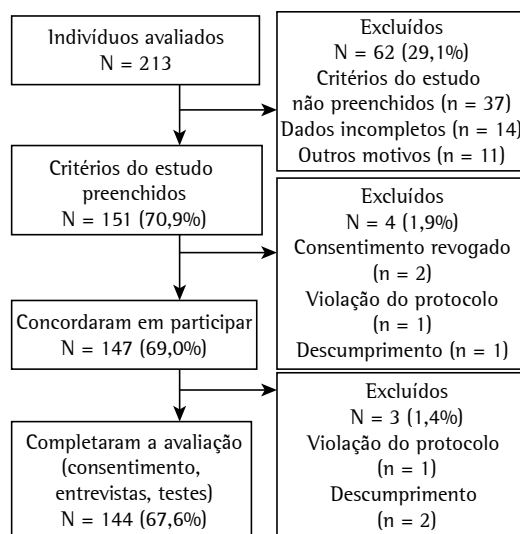


Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção da amostra.

Tabela 1 – Características clínicas e funcionais de pacientes com DPOC, pacientes com asma, fumantes e indivíduos que nunca fumaram.

Variável	Pacientes		Controles	
	DPOC	Asma	Fumantes	Indivíduos que nunca fumaram
	n = 53	n = 51	n = 20	n = 20
Gênero				
Masculino, n (%)	37 (69,8)	16 (31,4)	9 (45,0)	8 (40,0)
Feminino, n (%)	16 (30,2)	35 (68,6)	11 (55,0)	12 (60,0)
Idade (anos), média ± ep	64 ± 1,5*,†,‡	43 ± 2,0	45 ± 4,4	32 ± 3,2
CVF (% do previsto), média ± ep	86 ± 2,8	87 ± 2,6	81 ± 4,0	88 ± 2,2
VEF ₁ (% do previsto), média ± ep	36 ± 2,0*,†,‡	57 ± 3,2‡	73 ± 3,5	84 ± 1,1
VEF ₁ /CVF (% do previsto), mediana (II)	73 (24-92) ^{†,‡}	75 (24-95) ^{†,‡}	84 (79-88)	84 (81-87)
COex (ppm), mediana (II)	8,0 (0-31) ^{†,‡}	5,0 (2-45) ^{†,‡}	18 (10-45) [*]	3,0 (1-4)
Cotina urinária (ng/ml), mediana (II)	167 (2-5.348) ^{*,†,‡}	47 (5-2.735) ^{†,‡}	2036 (459-3.736) ^{*,‡}	70 (19-179)

COex: monóxido de carbono no ar expirado; e II: intervalo interquartil. ANOVA ou teste de Kruskal-Wallis: *p < 0,05 vs. pacientes com asma; †p < 0,05 vs. fumantes; ‡p < 0,05 vs. indivíduos que nunca fumaram.

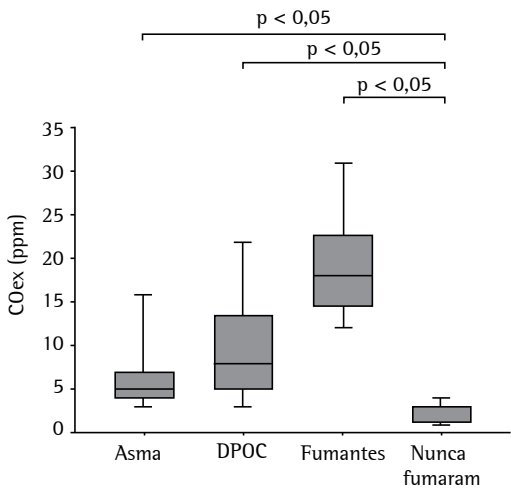


Figura 2 – Medianas e intervalos de confiança de monóxido de carbono no ar expirado (COex) em pacientes com asma, pacientes com DPOC, fumantes e indivíduos que nunca fumaram.

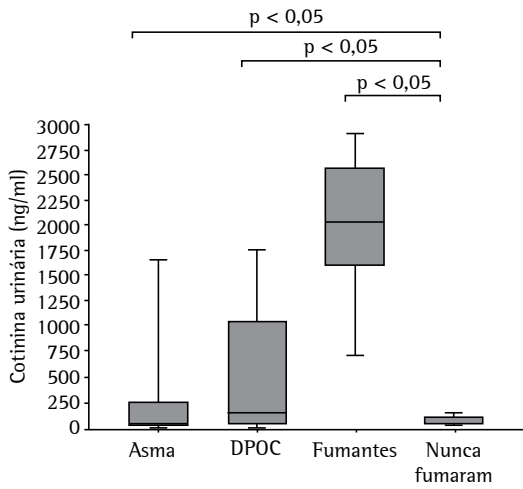


Figura 3 – Medianas e intervalos de confiança de cotina urinária em pacientes com asma, pacientes com DPOC, fumantes e indivíduos que nunca fumaram.

classificados em não fumantes com base em seus autorrelatos. A combinação de COex > 6 ppm com cotina urinária > 200 ng/ml foi identificada em 7 pacientes com asma (14%) e em 23 pacientes com DPOC (43%), correspondendo coletivamente a 29% do total de pacientes da amostra.

Como se pode observar na Figura 4, a análise univariada mostrou que a concentração de COex correlacionou-se com a concentração de cotina urinária: total (r = 0,43, p = 0,05); em pacientes com asma (r = 0,57, p < 0,0001) e em pacientes com DPOC (r = 0,69, p < 0,0001). A análise isolada dos pacientes que foram identificados como fumantes (Figura 5) revelou que uma

concentração de COex > 6 ppm correlacionou-se significativamente com uma concentração de cotina urinária > 200 ng/ml nos pacientes com DPOC (r = 0,68, p < 0,0003), mas não nos pacientes com asma (r = 0,62, p = 0,13). A análise coletiva dos pacientes com asma e dos pacientes com DPOC identificados como fumantes (Figura 5) revelou que ainda havia uma forte correlação entre uma concentração de COex > 6 ppm e uma concentração de cotina urinária > 200 ng/mL (r = 0,63, p < 0,0001). A regressão logística do tipo *stepwise*, ajustada de acordo com características como idade, escolaridade, tabagismo passivo e

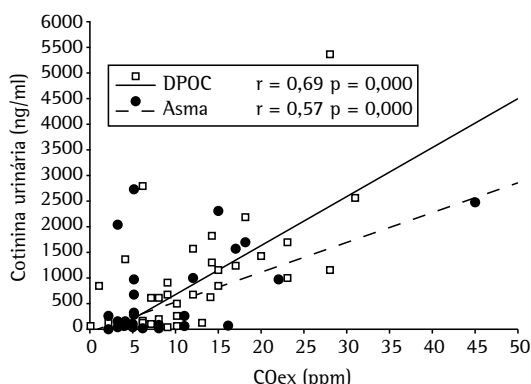


Figura 4 - Correlação entre monóxido de carbono expirado (COex) e cotinina urinária em pacientes com asma ou DPOC.

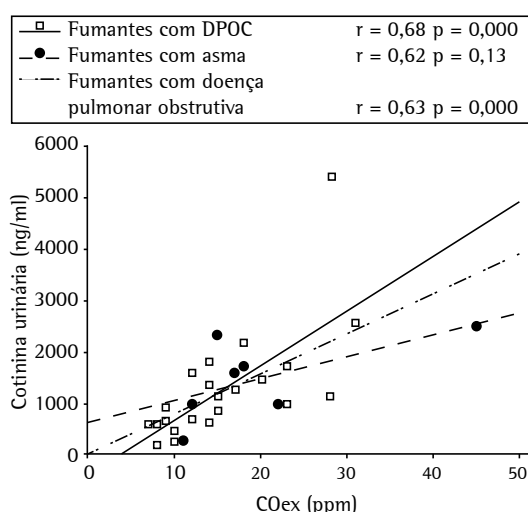


Figura 5 - Correlação entre monóxido de carbono expirado (COex) > 6 ppm e cotinina urinária > 200 ng/ml em pacientes com DPOC (fumantes com DPOC), pacientes com asma (fumantes com asma) e ambos (fumantes com doença pulmonar obstrutiva).

função pulmonar, não identificou preditores de classificação incorreta de tabagismo.

Discussão

Os resultados do presente estudo sugerem que pacientes com asma ou DPOC comumente fornecem informações incorretas sobre seu hábito de fumar. Embora esse comportamento tenha sido mais evidente entre os pacientes com DPOC, os pacientes com asma também subnotificaram o hábito de fumar. Nosso estudo mostrou também que a medição do COex identifica a maioria dos fumantes, e que o COex correlaciona-se significativamente com a cotinina urinária. Vale ressaltar que a correlação entre COex e cotinina

urinária não foi estatisticamente significativa nos pacientes com asma ($p = 0,13$). É possível que isso tenha ocorrido em virtude de falta de poder (erro tipo II), já que poucos pacientes com asma apresentaram resultado positivo no teste de cotinina urinária. Quando os pacientes com DPOC e os pacientes com asma foram avaliados como um grupo, a correlação foi significativa. Foram poucos os estudos que exploraram a associação entre doenças pulmonares obstrutivas e tabagismo por meio da altamente sensível e específica medição da cotinina urinária e do COex para a validação bioquímica.

Como o tabagismo é crítico para o tratamento clínico da DPOC e da asma, é surpreendente que haja tamanha escassez de estudos sobre a invalidade dos relatos de pacientes com doenças pulmonares obstrutivas que declaram não ser fumantes embora sejam fumantes “de verdade”. No presente estudo, verificou-se que, embora todos os pacientes tenham declarado não ser fumantes, 38% (47% dos pacientes com DPOC e 29% dos pacientes com asma) apresentaram concentrações de cotinina urinária > 200 ng/ml, um valor fortemente relacionado com tabagismo ativo.^[20]

Um estudo realizado na Espanha mostrou que 17% de todos os pacientes tratados em uma clínica de medicina respiratória continuavam a fumar, embora negassem que o fizessem; uma proporção mais elevada (34%) foi observada nos pacientes com DPOC.^[23] Em outro estudo, realizado na França, a medição de cotinina em pacientes que recebiam oxigenoterapia domiciliar permitiu que os autores identificassem 43 fumantes (17% da amostra como um todo) que até então haviam declarado não ser fumantes.^[24] Por outro lado, um estudo realizado no Japão mostrou que, de 351 pacientes com DPOC ou asma, apenas 11 (2 com asma e 9 com DPOC) alegaram ser não fumantes e apresentaram concentração de cotinina sérica > 50 ng/ml, que sugere a presença de tabagismo ativo.^[25] Esses resultados sugerem que diferenças culturais desempenham um papel na proporção de pacientes que tentam esconder seus hábitos de fumar de profissionais de saúde.

A inclusão de grupos de controle positivo e negativo em nosso estudo foi de grande importância para a discussão de pontos de corte na população estudada. Em nosso grupo controle positivo (de fumantes), a menor concentração de cotinina urinária foi de 458 ng/ml, e nenhum dos indivíduos apresentou concentração de COex < 10

ppm. Por outro lado, a maioria dos indivíduos do grupo controle negativo (indivíduos que nunca fumaram) apresentou concentração de cotinina < 100 ng/ml, e nenhum apresentou concentração de COex > 6 ppm. Resultados falso positivos de COex foram obtidos em 6 pacientes com DPOC e em apenas 1 paciente com asma. Todos os resultados positivos falsos ficaram dentro da faixa de 7-10 ppm, que é normalmente observada em fumantes leves. Todos os pacientes com resultados positivos falsos compartilhavam o domicílio com um fumante. Portanto, esses resultados poderiam ser explicados por exposição ambiental à fumaça de tabaco. A exposição à poluição e as doenças pulmonares inflamatórias subjacentes são também possíveis razões para os resultados positivos falsos dos testes de COex.

Em uma pesquisa anterior realizada em nossa instituição, concentrações de COex $\geq$ 6 ppm apresentaram a maior sensibilidade e especificidade para a diferenciação entre fumantes e não fumantes.⁽¹³⁾ No entanto, quando se tenta identificar relatos falsos de tabagismo em pacientes com doenças pulmonares obstrutivas, essas diferenças claras desaparecem, e há um limite no qual ocorre sobreposição. Se usássemos os mais altos pontos de corte de COex sugeridos na literatura (11 ppm para a DPOC e 10 ppm para a asma), 32% de nossos pacientes com DPOC e 40% de nossos pacientes com asma seriam falsamente classificados em não fumantes, apesar de apresentarem concentrações de cotinina urinária > 200 ng/ml. No entanto, uma elevada proporção de nossos pacientes com concentrações de cotinina urinária < 100 ng/ml apresentaram níveis de COex entre 6 ppm e 8 ppm, o que ressalta a dificuldade em estabelecer um ponto de corte apropriado para o COex. Isso sugere que o nível de corte deve variar de população para população, e que resultados limítrofes devem ser avaliados com cuidado na prática clínica, especialmente porque é provável que o nível de exposição ambiental à fumaça do tabaco seja alto em pacientes com asma.⁽²⁶⁾

A determinação precisa do tabagismo é fundamental para o tratamento da asma e da DPOC. Um estudo de “vida real” sobre a eficácia da terapia de cessação do tabagismo no Brasil mostrou que não houve associação entre comorbidades respiratórias e falha do tratamento.⁽²⁷⁾ Aconselhamento e tratamento farmacológico podem mudar o hábito de fumar dos pacientes e melhorar o curso da doença pulmonar.

O presente estudo tem algumas limitações. Não averiguamos a história de tabagismo passivo fora de casa, o último cigarro fumado ou os padrões de tabagismo. Esses fatores podem influenciar os níveis de COex e poderiam diminuir a sensibilidade e especificidade do monitoramento do COex. Além disso, não foram coletados dados demográficos relativos a características étnicas ou raciais. As diferenças étnicas ou raciais no metabolismo e depuração da nicotina poderiam constituir uma explicação alternativa para nossos achados. Há relatos de que a raça pode influenciar as concentrações de cotinina; os níveis de cotinina sérica são maiores em fumantes negros do que em fumantes brancos, em virtude de diferenças no metabolismo da nicotina.⁽²⁸⁾ Se a população brasileira metaboliza a nicotina de maneira mais lenta, nossos resultados seriam parcialmente explicados sem subnotificação. Outra explicação é que a obstrução das vias aéreas pode influenciar os níveis de COex. Portanto, as medidas de COex podem ser imprecisas em pacientes com obstrução grave das vias aéreas.⁽²⁹⁾ No entanto, embora os pacientes de nossa amostra apresentassem obstrução das vias aéreas de moderada a grave, não houve correlação significativa entre COex e VEF₁. Outra possível limitação de nosso estudo é que foi usada uma amostra de conveniência de participantes consecutivos, e não uma amostra aleatória de indivíduos.

Os resultados de nosso estudo confirmam que a história de tabagismo relatada pelo paciente não é confiável, pois o tabagismo referido pelos pacientes não se correlacionou com a concentração de cotinina urinária ou de COex. Nossos achados também indicam que o COex é suficiente para distinguir fumantes de não fumantes. Se nossos resultados puderem ser generalizados para outras populações e doenças, então há motivo para preocupação com o uso de questionários como as únicas fontes de dados sobre o tabagismo em estudos epidemiológicos e pesquisas envolvendo pacientes com doenças respiratórias.

Em suma, o presente estudo corrobora a ideia de que o tabagismo autodeclarado não é confiável na população de pacientes com doenças pulmonares obstrutivas, já que uma considerável proporção de nossa amostra de pacientes mentiu para seus médicos. A medição objetiva do tabagismo pode ser útil para melhorar o tratamento clínico e aconselhamento de pacientes com DPOC e de pacientes com asma.

Referências

- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-65. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP>
- Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J*. 2004;24(5):822-33. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00039004>
- Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ, Nordyke RJ, Isonaka S, Nonikov D, et al. Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respiration*. 2006;73(3):285-95. <http://dx.doi.org/10.1159/000090142>
- Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, Halbert RJ, Isonaka S, Nonikov D, et al. Symptom-based questionnaire for differentiating COPD and asthma. *Respiration*. 2006;73(3):296-305. <http://dx.doi.org/10.1159/000090141>
- Corbo GM. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the primary care setting: simple questionnaires can promote patient awareness and provide feedback to physicians. *Respiration*. 2006;73(3):277-8. <http://dx.doi.org/10.1159/000092081>
- Gallus S, Tramacere I, Boffetta P, Fernandez E, Rossi S, Zuccaro P, et al. Temporal changes of under-reporting of cigarette consumption in population-based studies. *Tob Control*. 2011;20(1):34-9. <http://dx.doi.org/10.1136/tc.2009.034132>
- Connor Gorber S, Schofield-Hurwitz S, Hardt J, Levasseur G, Tremblay M. The accuracy of self-reported smoking: a systematic review of the relationship between self-reported and cotinine-assessed smoking status. *Nicotine Tob Res*. 2009;11(1):12-24. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntn010>
- Malta DC, Moura EC, Silva SA, Oliveira PP, Silva VL. Prevalence of smoking among adults residing in the Federal District of Brasília and in the state capitals of Brazil, 2008. *J Bras Pneumol*. 2010;36(1):75-83. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000100013>
- Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):381-90. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.9901044>
- Glasgow RE, Mullooly JP, Vogt TM, Stevens VJ, Lichtenstein E, Hollis JF, et al. Biochemical validation of smoking status: pros, cons, and data from four low-intensity intervention trials. *Addict Behav*. 1993;18(5):511-27. [http://dx.doi.org/10.1016/0306-4603\(93\)90068-K](http://dx.doi.org/10.1016/0306-4603(93)90068-K)
- Cunnington AJ, Hormbrey P. Breath analysis to detect recent exposure to carbon monoxide. *Postgrad Med J*. 2002;78(918):233-7. <http://dx.doi.org/10.1136/pmj.78.918.233>
- Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1693-722. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2009041>
- Santos UP, Gannam S, Abe JM, Esteves PB, Freitas Filho M, Wakassa TB, et al. Use of breath carbon monoxide as an indicator of smoking status [Article in Portuguese]. *J Pneumol*. 2001;27(5):231-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862001000500001>
- Haufroid V, Lison D. Urinary cotinine as a tobacco-smoke exposure index: a minireview. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998;71(3):162-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s004200050266>
- Tricker AR. Nicotine metabolism, human drug metabolism polymorphisms, and smoking behaviour. *Toxicology*. 2003;183(1-3):151-73. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X\(02\)00513-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X(02)00513-9)
- Murray RP, Connett JE, Lauger GG, Voelker HT. Error in smoking measures: effects of intervention on relations of cotinine and carbon monoxide to self-reported smoking. The Lung Health Study Research Group. *Am J Public Health*. 1993;83(9):1251-7. <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.83.9.1251>
- Global Initiative for Asthma - GINA. [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2014 Dec 3]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: www.ginaasthma.org
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- Nakajima M, Yamamoto T, Kuroiwa Y, Yokoi T. Improved highly sensitive method for determination of nicotine and cotinine in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2000;742(1):211-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4347\(00\)00149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4347(00)00149-3)
- Zielinska-Danch W, Wardas W, Sobczak A, Szoltysek-Boldys I. Estimation of urinary cotinine cut-off points distinguishing non-smokers, passive and active smokers. *Biomarkers*. 2007;12(5):484-96. <http://dx.doi.org/10.1080/13547500701421341>
- Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest*. 2000;117(3):758-63. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.3.758>
- Deveci SE, Deveci F, Acik Y, Ozan AT. The measurement of exhaled carbon monoxide in healthy smokers and non-smokers. *Respir Med*. 2004;98(6):551-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2003.11.018>
- Lores Obradors L, Monsó Molas E, Rosell Gratacós A, Badorrey I, Sampablo Lauro I. Do patients lie about smoking during follow-up in the respiratory medicine clinic? [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 1999;35(5):219-22.
- Cornette A, Petitdemange I, Briancon S, Burlet C, Polu JM. Evaluation of smoking in chronic severe respiratory insufficiency patients treated with long-term oxygen at home [Article in French]. *Rev Mal Respir*. 1996;13(4):405-11.
- Sato S, Nishimura K, Koyama H, Tsukino M, Oga T, Hajiro T, et al. Optimal cutoff level of breath carbon monoxide for assessing smoking status in patients with asthma and COPD. *Chest*. 2003;124(5):1749-54. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.5.1749>
- Dias-Júnior SA, Pinto RC, Angelini L, Fernandes FL, Cukier A, Stelmach R. Prevalence of active and passive smoking in a population of patients with asthma. *J Bras Pneumol*. 2009;35(3):261-5. PMID:19390725
- Prado GF, Lombardi EM, Bussacos MA, Arrabal-Fernandes FL, Terra-Filho M, Santos Ude P. A real-life study of the effectiveness of different pharmacological approaches to the treatment of smoking cessation: re-discussing the predictors of success. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(1):65-71. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322011000100012>
- Signorello LB, Cai Q, Tarone RE, McLaughlin JK, Blot WJ. Racial differences in serum cotinine levels of smokers. *Dis Markers*. 2009;27(5):187-92. <http://dx.doi.org/10.1155/2009/104647>
- Togores B, Bosch M, Agustí AG. The measurement of exhaled carbon monoxide is influenced by airflow obstruction. *Eur Respir J*. 2000;15(1):177-80. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00.15117700>

Sobre os autores

Rafael Stelmach

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

Frederico Leon Arrabal Fernandes

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

Regina Maria Carvalho-Pinto

Médica Assistente. Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Rodrigo Abensur Athanazio

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

Samia Zahi Rached

Médica Assistente. Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Gustavo Faibischew Prado

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

Alberto Cukier

Diretor Técnico. Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Avaliação da qualidade de vida de pacientes com carcinoma pulmonar de células não pequenas em estágio avançado, tratados com carboplatina associada a paclitaxel*

Assessment of quality of life in patients with advanced non-small cell lung carcinoma treated with a combination of carboplatin and paclitaxel

Camila Uanne Resende Avelino, Rafael Marques Cardoso,
Suzana Sales de Aguiar, Mário Jorge Sobreira da Silva

Resumo

Objetivo: O carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP) é tipo mais comum de câncer de pulmão. Como a maioria dos pacientes é diagnosticada em estágio avançado, a quimioterapia paliativa é a única opção de tratamento. Este estudo avaliou a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de pacientes com CPCNP avançado no decorrer da quimioterapia paliativa com carboplatina e paclitaxel. **Métodos:** Trata-se de um estudo de casos múltiplos de pacientes ambulatoriais com CPCNP em estágio avançado recebendo quimioterapia em um hospital público no Rio de Janeiro (RJ). Para a avaliação da QVRS, foram usados o *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* e seu módulo específico para câncer de pulmão. **Resultados:** Houve diferenças significativas na pontuação nas escalas de capacidade física e cognitiva durante a quimioterapia, indicando melhora e piora da QVRS, respectivamente. As diferenças na pontuação nos itens dor, perda de apetite, dor no tórax e dor no braço ou ombro indicaram melhora da QVRS. **Conclusões:** Observou-se que a quimioterapia melhora alguns aspectos da QVRS de pacientes com CPCNP avançado.

Descritores: Carcinoma pulmonar de células não pequenas; Qualidade de vida; Cuidados paliativos; Carboplatina; Paclitaxel.

Abstract

Objective: Non-small cell lung carcinoma (NSCLC) is the most common type of lung cancer. Most patients are diagnosed at an advanced stage, palliative chemotherapy therefore being the only treatment option. This study was aimed at evaluating the health-related quality of life (HRQoL) of advanced-stage NSCLC patients receiving palliative chemotherapy with carboplatin and paclitaxel. **Methods:** This was a multiple case study of advanced-stage NSCLC outpatients receiving chemotherapy at a public hospital in Rio de Janeiro, Brazil. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire was used in conjunction with its supplemental lung cancer-specific module in order to assess HRQoL. **Results:** Physical and cognitive functioning scale scores differed significantly among chemotherapy cycles, indicating improved and worsened HRQoL, respectively. The differences regarding the scores for pain, loss of appetite, chest pain, and arm/shoulder pain indicated improved HRQoL. **Conclusions:** Chemotherapy was found to improve certain aspects of HRQoL in patients with advanced-stage NSCLC.

Keywords: Carcinoma, non-small-cell lung; Quality of life; Palliative care; Carboplatin; Paclitaxel.

Introdução

Estima-se que a incidência de câncer de traqueia, pulmão e brônquios na população brasileira em 2015 seja de 27.330 casos.⁽¹⁾ As neoplasias pulmonares são os cânceres mais comuns do mundo, correspondendo a quase 15% de todos os cânceres; a taxa de mortalidade é

alta, e a taxa de sobrevida em 5 anos é inferior a 15%.⁽²⁾

O carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP) tem a maior incidência de todas as neoplasias pulmonares, correspondendo a 80-85% de todos os casos de câncer de pulmão.⁽²⁾ A

*Trabalho realizado no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Endereço para correspondência: Camila Uanne Resende Avelino. Liga Norte Riograndense Contra o Câncer, Rua Silvio Pellico, 181, Alecrim, CEP 59040-150, Natal, RN, Brasil.

Tel: 55 84 4009-5689. E-mail: camila_uanne@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 14/7/2014. Aprovado, após revisão, em 12/12/2014.

biologia do CPCNP e o diagnóstico tardio são os principais motivos pelos quais o CPCNP é a principal causa de morte por câncer em todo o mundo.⁽³⁾

Acredita-se que 70% dos pacientes apresentem doença avançada no momento do diagnóstico,⁽⁴⁾ e a quimioterapia paliativa é frequentemente indicada.⁽⁵⁾ Seu objetivo é controlar os sinais e sintomas da doença avançada, que podem afetar o *performance status* (estado de desempenho), a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes.^(4,6,7)

Atualmente, o tratamento paliativo do CPCNP em estágio avançado (IIIB e IV) frequentemente envolve o uso de associações medicamentosas entre compostos de coordenação de platina, tais como a carboplatina, e outros antineoplásicos, tais como o paclitaxel.⁽²⁾ No entanto, a literatura científica é inconclusiva a respeito do impacto desses medicamentos na qualidade de vida de pacientes com CPCNP em estágio avançado.^(6,8) Trata-se de um tema pouco explorado na prática clínica.

A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) pode ser descrita como a percepção dos pacientes sobre seu próprio bem-estar físico, suas atividades diárias, seu bem-estar psicológico, suas relações sociais e os sintomas da doença.^(9,10) A avaliação dos pacientes com câncer de pulmão é de grande importância em virtude da grande morbidade e mortalidade do CPCNP.⁽¹¹⁻¹³⁾

Estudos indicam que a avaliação da qualidade de vida é o principal fator preditivo de sobrevida e um desfecho relevante no contexto da quimioterapia paliativa.^(4,13) O uso de questionários e a avaliação periódica da QVRS facilitam a comunicação entre a equipe de saúde e os pacientes, otimizando o tratamento.⁽¹³⁾

Os objetivos do presente estudo foram avaliar a QVRS de pacientes com CPCNP em estágio avançado durante a quimioterapia paliativa com carboplatina-paclitaxel e promover uma discussão científica a respeito dessa questão, que é atualmente pouco explorada, especialmente no Brasil.

Métodos

Trata-se de um estudo de casos múltiplos com um desenho analítico descritivo prospectivo. O estudo foi realizado entre maio e julho de 2013, no ambulatório de quimioterapia para adultos de um hospital público de câncer na cidade do Rio de Janeiro (RJ). O estudo incluiu pacientes

com câncer de pulmão em estágio avançado que receberam quimioterapia com carboplatina (área sob a curva = 4-6) e paclitaxel (175 mg/m²), com um intervalo de 21 dias entre os ciclos. Pacientes com CPCNP em estágio IIIB ou IV foram sequencialmente incluídos no estudo. Pacientes com menos de 18 anos de idade foram excluídos, assim como o foram aqueles que haviam sido submetidos a quimioterapia há menos de 5 anos antes do estudo, aqueles com diagnóstico de um segundo tumor primário, aqueles que não foram capazes de responder às perguntas de maneira clara e aqueles que já estavam participando de outro protocolo de pesquisa.

Para a avaliação da qualidade de vida, os instrumentos usados foram o *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) e seu módulo suplementar específico para câncer de pulmão (QLQ-LC13),⁽¹⁴⁾ ambos os quais já haviam sido traduzidos para o português e validados para uso no Brasil.⁽¹²⁾ O EORTC QLQ-C30 consiste em cinco escalas funcionais que avaliam a capacidade física, funcional, emocional, cognitiva e social; estado geral de saúde/QoL; três escalas que avaliam sintomas (náusea/vômito, fadiga e dor) e 6 itens que avaliam a ocorrência e a gravidade de sintomas relacionados com o câncer e seu tratamento.^(4,11,12) O QLQ-LC13 consiste em 13 perguntas sobre os sintomas relacionados com o câncer de pulmão e as reações mais comuns ao tratamento do câncer de pulmão.

Todas as pontuações relativas à QVRS foram calculadas de acordo com as regras estabelecidas pela EORTC.⁽⁹⁾ Quanto maior a pontuação nas escalas funcionais e de qualidade de vida, melhor a QVRS; quanto maior a pontuação nas escalas de sintomas, pior a QVRS. Para melhor compreensão dos resultados, as escalas e os itens relativos a sintomas foram invertidos de modo que quanto maior a pontuação, menor o número de relatos de sintomas e melhor a qualidade de vida.⁽¹⁵⁾

Em cada ciclo de quimioterapia, todas as avaliações da QVRS foram usadas como uma unidade de análise. Os questionários foram preenchidos pelos próprios pacientes antes do 1º, 2º e 4º ciclos de quimioterapia, a fim de comparar a QVRS antes da quimioterapia, durante a quimioterapia e depois da quimioterapia. Quando lhe foi solicitado, o entrevistador leu as perguntas para os pacientes.

Foram coletados dados sobre as seguintes variáveis sociodemográficas e clínicas: idade; gênero; raça declarada pelo próprio paciente; estado civil; anos de estudo (0-7 anos ou ≥ 8 anos); ocupação; tipo histológico; estágio clínico; *performance status*; comorbidades; número de medicamentos usados (≤ 4 , 5-7 ou 8-10); alergias declaradas pelo próprio paciente; história familiar de câncer; tabagismo; consumo diário de cigarros (< 20 cigarros/dia, consumo baixo ou médio; ≥ 20 cigarros/dia, consumo elevado) e alcoolismo.

Para a análise estatística dos dados, foi usado o programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). A análise estatística descritiva incluiu medidas de tendência central e dispersão para as variáveis contínuas e frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas.

A fim de avaliar a QVRS durante a quimioterapia, as médias da pontuação obtida nas escalas funcionais e de sintomas no 2º ciclo de quimioterapia foram subtraídas das médias da pontuação obtida no 1º ciclo; as médias da pontuação obtida no 4º ciclo foram subtraídas daquelas obtidas no 2º ciclo e as médias da pontuação obtida no 4º ciclo foram subtraídas daquelas obtidas no 1º ciclo. A fim de avaliar as alterações das médias da pontuação entre os ciclos, foi usado o teste dos postos sinalizados de Wilcoxon, com nível de significância de $p < 0,05$. A fim de interpretar as alterações das médias da pontuação relativa à QVRS entre os ciclos de quimioterapia, foram usados os critérios propostos por Osoba et al.,⁽¹⁶⁾ isto é, alterações de 5-10 pontos na média da pontuação foram consideradas pequenas, alterações de 10-20 pontos foram consideradas moderadas e alterações de mais de 20 pontos foram consideradas grandes.

Foram seguidos todos os princípios éticos de pesquisa envolvendo seres humanos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Protocolo nº CAEE 14472813.9.0000.5274).

Resultados

Um total de 18 pacientes completaram o EORTC QLQ-C30 e o QLQ-LC13 para a avaliação da QVRS antes do 1º ciclo de quimioterapia. Desses 18 pacientes, 2 foram excluídos durante o estudo (1 em virtude de uma alteração do protocolo de quimioterapia e 1 em virtude da interrupção do tratamento ambulatorial

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas dos participantes do estudo.

Características dos pacientes	n	%
Idade, anos		
< 65	6	37,5
≥ 65	10	62,5
Gênero		
Masculino	9	56,3
Feminino	7	43,8
Raça		
Branca	9	56,3
Negra	3	18,8
Outras	4	25,0
Tipo histológico de CPCNP		
Adenocarcinoma	9	56,3
Outros	7	43,8
Estágio no momento do diagnóstico		
IIIB	6	37,5
IV	10	62,5
<i>Performance status</i>		
1	12	75,0
2	4	25,0
Comorbidades		
Sim	9	56,3
Não	7	43,8
Número de medicamentos usados		
< 4	1	6,3
5-7	9	56,3
8-10	6	37,5
História familiar de câncer		
Sim	8	50,0
Não	8	50,0
História de tabagismo		
Sim	13	81,3
Não	3	18,8
História de alcoolismo		
Sim	8	50,0
Não	8	50,0

CPCNP: carcinoma pulmonar de células não pequenas.

durante o 2º ciclo de quimioterapia). Portanto, 16 pacientes permaneceram no estudo. Em virtude de agravamento clínico, 3 pacientes não receberam o 4º ciclo de quimioterapia e, portanto, não completaram o EORTC QLQ-C30 e o QLQ-LC13 para a avaliação da QVRS.

A mediana da idade dos participantes foi de 63,7 anos (média de idade, $66 \pm 11,1$ anos), e 56,3% eram do sexo masculino. A Tabela 1 mostra as características sociodemográficas e clínicas da população estudada.

Adenocarcinoma foi o tipo mais prevalente de CPCNP na população estudada; foi encontrado

em 56,3% dos participantes. Além disso, 62,5% apresentaram CPCNP em estágio IV.

A maioria (75%) dos participantes apresentou *performance status* = 1 antes do 1º ciclo de quimioterapia. Além disso, quase 56% apresentavam doenças crônicas diagnosticadas previamente e usavam polifarmácia (≥ 5 tipos diferentes de medicamentos).

Dos 16 participantes, 13 (81,3%) declararam ser fumantes ou ex-fumantes e 7 (53,9%) afirmaram que fumavam pelo menos 20 cigarros por dia. Além disso, 50% afirmaram que consumiam ou já haviam consumido bebidas alcoólicas.

As médias da pontuação nas escalas funcionais e de qualidade de vida do EORTC QLQ-C30 foram $\geq 59,8$. Isso indica que a pontuação relativa à QVRS dos participantes do estudo foi mais baixa no 1º ciclo de quimioterapia (Tabela 2).

A Figura 1 mostra uma comparação das médias da pontuação nas escalas funcionais do EORTC QLQ-C30 em cada ciclo de tratamento. Não houve diferenças significativas entre as pontuações, à exceção da pontuação relativa à capacidade física no 1º e 2º ciclos ($p = 0,002$; Figura 1A), revelando melhor QVRS no 2º ciclo de quimioterapia, e no 1º e 4º ciclos ($p = 0,028$; Figura 1C), revelando melhor QVRS no 4º ciclo de quimioterapia.

Com base nos critérios propostos por Osoba et al.⁽¹⁶⁾ para interpretar o significado das alterações das pontuações relativas à QVRS e no número diferente de pacientes em cada momento de avaliação, verificou-se uma alteração moderada (de 11,7 pontos) da pontuação obtida na escala de capacidade funcional entre o 1º e o 4º ciclo

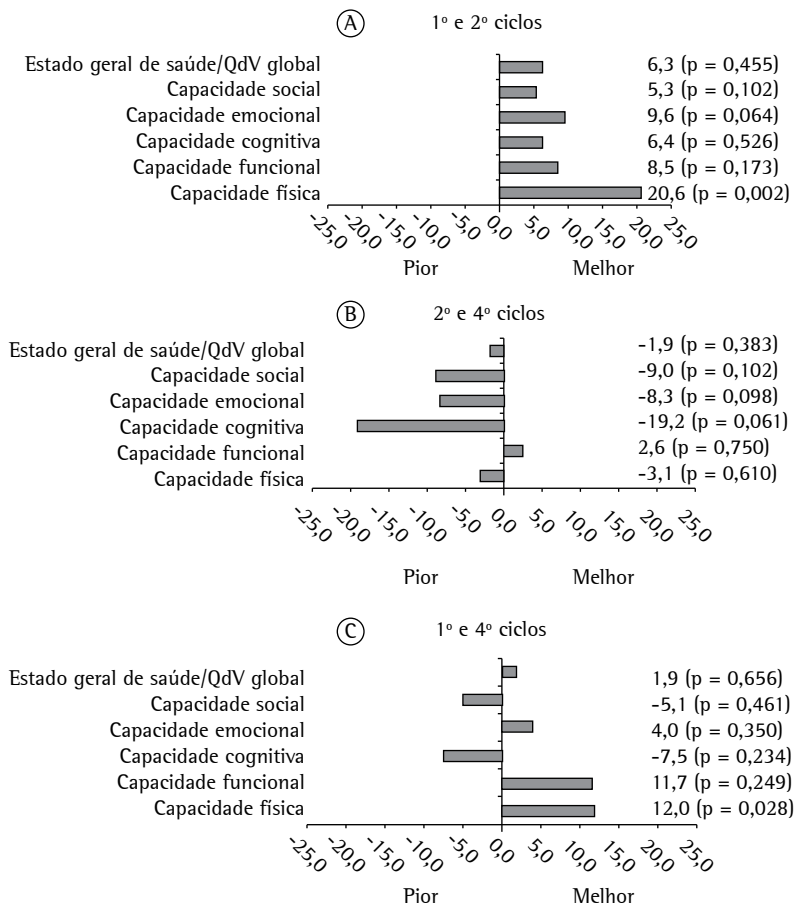


Figura 1 – Alterações das médias da pontuação nas escalas funcionais do *30-item European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30). Em A, diferenças nas médias da pontuação no EORTC QLQ-C30 entre o 1º e o 2º ciclo de quimioterapia (n = 16); em B, diferenças nas médias da pontuação no EORTC QLQ-C30 entre o 2º e o 4º ciclo de quimioterapia (n = 13) e, em C, diferenças nas médias da pontuação no EORTC QLQ-C30 entre o 1º e o 4º ciclo de quimioterapia (n = 13). QdV: qualidade de vida.

Tabela 2 – Média da pontuação no *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* e em seu módulo suplementar específico para câncer de pulmão, durante a quimioterapia.

Questionário	1º ciclo (n = 16)		2º ciclo (n = 16)		4º ciclo (n = 13)	
Módulo/Item	Média ± dp	Mediana	Média ± dp	Mediana	Média ± dp	Mediana
EORTC QLQ-C30						
Escala funcional						
Estado geral de saúde/QoL	67,2 ± 28,0	62,5	73,4 ± 21,6	79,2	77,6 ± 21,9	83,3
Capacidade física	59,8 ± 27,7	60,0	80,4 ± 18,6	83,3	81,5 ± 20,9	93,3
Capacidade funcional	70,7 ± 39,7	91,5	79,2 ± 34,2	100,0	91,0 ± 22,2	100,0
Capacidade cognitiva	79,0 ± 35,9	100,0	85,4 ± 24,2	100,0	73,1 ± 30,1	83,3
Capacidade emocional	63,9 ± 28,6	75,0	73,4 ± 25,5	75,0	66,0 ± 32,2	83,3
Capacidade social	91,6 ± 16,3	100,0	96,9 ± 12,5	100,0	91,0 ± 18,8	100,0
Escala de sintomas						
Fadiga	55,6 ± 36,7	66,7	69,5 ± 27,4	66,7	77,8 ± 20,8	88,9
Dor	60,4 ± 35,4	58,4	80,2 ± 28,0	81,7	78,2 ± 23,9	83,3
Dispneia	62,5 ± 40,1	66,7	75,0 ± 35,5	100,0	74,4 ± 38,9	100,0
Insônia	77,1 ± 35,9	100,0	72,9 ± 38,9	100,0	71,8 ± 38,1	100,0
Perda de apetite	41,7 ± 46,4	16,5	79,2 ± 40,1	100,0	79,5 ± 39,8	100,0
Náusea/vômito	91,7 ± 16,1	100,0	89,6 ± 21,0	100,0	92,3 ± 18,8	100,0
Constipação	47,9 ± 50,1	33,4	64,6 ± 44,7	100,0	76,9 ± 43,9	100,0
Diarreia	100,0 ± 0,0	100,0	91,7 ± 25,8	100,0	92,3 ± 27,7	100,0
Dificuldades financeiras	70,8 ± 41,9	100,0	83,3 ± 32,2	100,0	87,2 ± 25,6	100,0
QLQ-LC13						
Dispneia	68,8 ± 37,0	83,4	75,7 ± 32,5	88,9	86,3 ± 25,3	100,0
Tosse	47,9 ± 40,3	50,0	58,3 ± 35,5	66,7	48,7 ± 44,3	66,7
Hemoptise	93,8 ± 13,4	100,0	87,5 ± 24,0	100,0	94,9 ± 18,5	100,0
Dor na boca	89,6 ± 29,1	100,0	97,9 ± 8,3	100,0	94,9 ± 12,5	100,0
Disfagia	87,5 ± 24,0	100,0	93,8 ± 18,1	100,0	82,3 ± 27,7	100,0
Neuropatia periférica	83,3 ± 29,8	100,0	77,1 ± 39,8	100,0	76,9 ± 39,4	100,0
Alopecia	97,9 ± 8,3	100,0	22,9 ± 33,8	0,0	53,8 ± 51,9	100,0
Dor no tórax	58,3 ± 46,4	83,4	85,4 ± 27,1	100,0	82,1 ± 37,6	100,0
Dor nos braços/ombros	60,4 ± 45,9	83,4	81,3 ± 29,7	100,0	84,6 ± 29,2	100,0
Dor em outras partes do corpo	58,3 ± 49,4	100,0	77,1 ± 35,9	100,0	71,8 ± 42,7	100,0

EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*; e QLQ-LC13: módulo suplementar do EORTC QLQ-C30, específico para câncer de pulmão.

de quimioterapia (Figura 1C), um achado que mostra uma tendência de melhora na QVRS.

Não houve alterações na pontuação obtida na escala de qualidade de vida global/QoL entre o 2º e o 4º ciclo de quimioterapia. No entanto, houve uma pequena alteração (de 6,3 pontos) na pontuação obtida na escala de qualidade de vida global/QoL entre o 1º e o 2º ciclo de quimioterapia (Figura 1A).

A pontuação na escala de sintomas e nos itens que avaliam a ocorrência e gravidade dos sintomas relacionados com o câncer foi maior na primeira avaliação da qualidade de vida, à exceção da pontuação relativa ao sintoma diarreia. Isso

indica que a QVRS dos participantes do estudo era pior naquele momento (Tabela 2).

A Figura 2 mostra uma comparação das médias da pontuação relativa aos sintomas no EORTC QLQ-C30 em cada ciclo de quimioterapia. As pontuações pouco se alteraram ou não se alteraram durante a quimioterapia. Houve diferença significativa na pontuação relativa à dor entre o 1º e o 2º ciclo de quimioterapia ($p = 0,027$; Figura 2A), bem como na pontuação relativa à perda de apetite entre o 1º e o 2º ciclo ($p = 0,037$; Figura 2A) e entre o 1º e o 4º ciclo ($p = 0,026$; Figura 2C). Houve uma grande alteração da pontuação relativa à constipação entre o 1º e

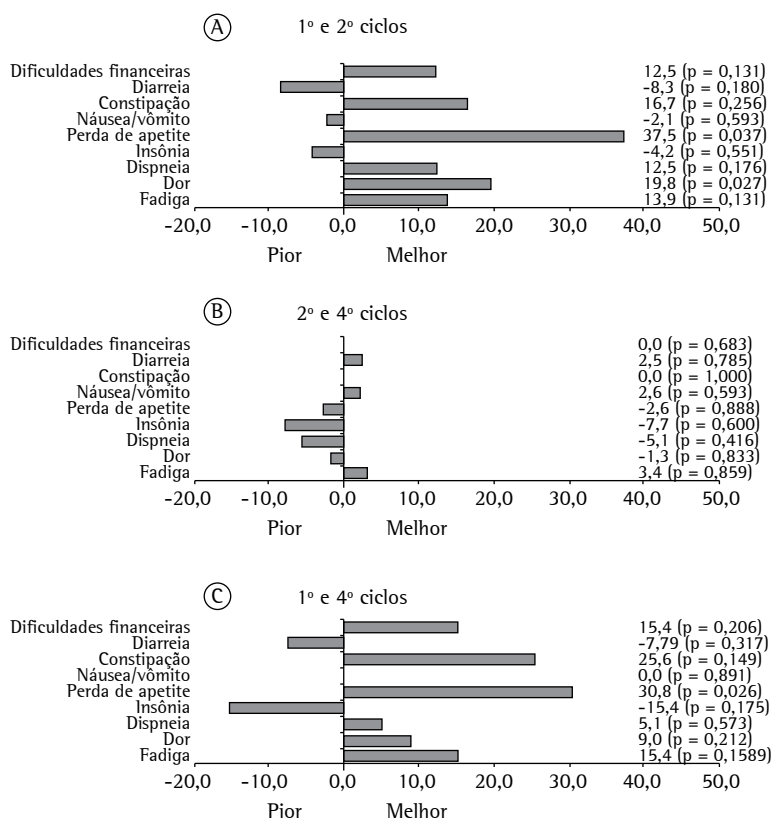


Figura 2 – Alterações das médias da pontuação relativa aos sintomas no 30-item *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30). Em A, diferenças nas médias da pontuação no EORTC QLQ-C30 entre o 1º e o 2º ciclo de quimioterapia (n = 16); em B, diferenças nas médias da pontuação no EORTC QLQ-C30 entre o 2º e o 4º ciclo de quimioterapia (n = 13) e, em C, diferenças nas médias da pontuação no EORTC QLQ-C30 entre o 1º e o 4º ciclo de quimioterapia (n = 13).

o 4º ciclo de quimioterapia (Figura 2C). Houve alterações moderadas da pontuação relativa à fadiga, insônia e dificuldades financeiras entre o 1º e o 4º ciclo de quimioterapia. Essas alterações sugerem que houve uma melhora em todos os aspectos da QVRS mencionados acima, à exceção da insônia, que foi relatada mais frequentemente no 4º ciclo de quimioterapia.

A pontuação relativa aos sintomas dispneia, tosse, dor na boca, dor no tórax, dor nos braços/ombros e dor no corpo no QLQ-LC13 foi mais baixa na primeira avaliação da QVRS (isto é, no 1º ciclo de quimioterapia). Observou-se que a hemoptise e a alopecia foram mais comuns e mais graves na segunda avaliação da QVRS, ao passo que a disfagia e a neuropatia periférica foram piores no 4º ciclo de quimioterapia.

A Figura 3 mostra uma comparação das médias da pontuação no QLQ-LC13 em cada ciclo de quimioterapia. Houve uma melhora

significativa na dor no tórax entre o 1º e o 2º ciclo (p = 0,016; Figura 3A). Houve diferenças significativas na pontuação relativa à alopecia entre o 1º e o 2º ciclo e entre o 1º e o 4º ciclo. Houve alterações moderadas (de 10,4 e 18,8 pontos, respectivamente) da pontuação relativa aos sintomas tosse e dor em outras partes do corpo entre o 1º e o 2º ciclo de quimioterapia. Essas alterações indicam uma melhora nos supracitados aspectos da QVRS (Figura 3A).

Discussão

Na população estudada, houve uma predominância de homens brancos casados, fumantes ou ex-fumantes, com adenocarcinoma em estágio IV. A mediana da idade foi de 63,7 anos. Embora a logística e os aspectos operacionais da coleta de dados tenham limitado a seleção de participantes, as características

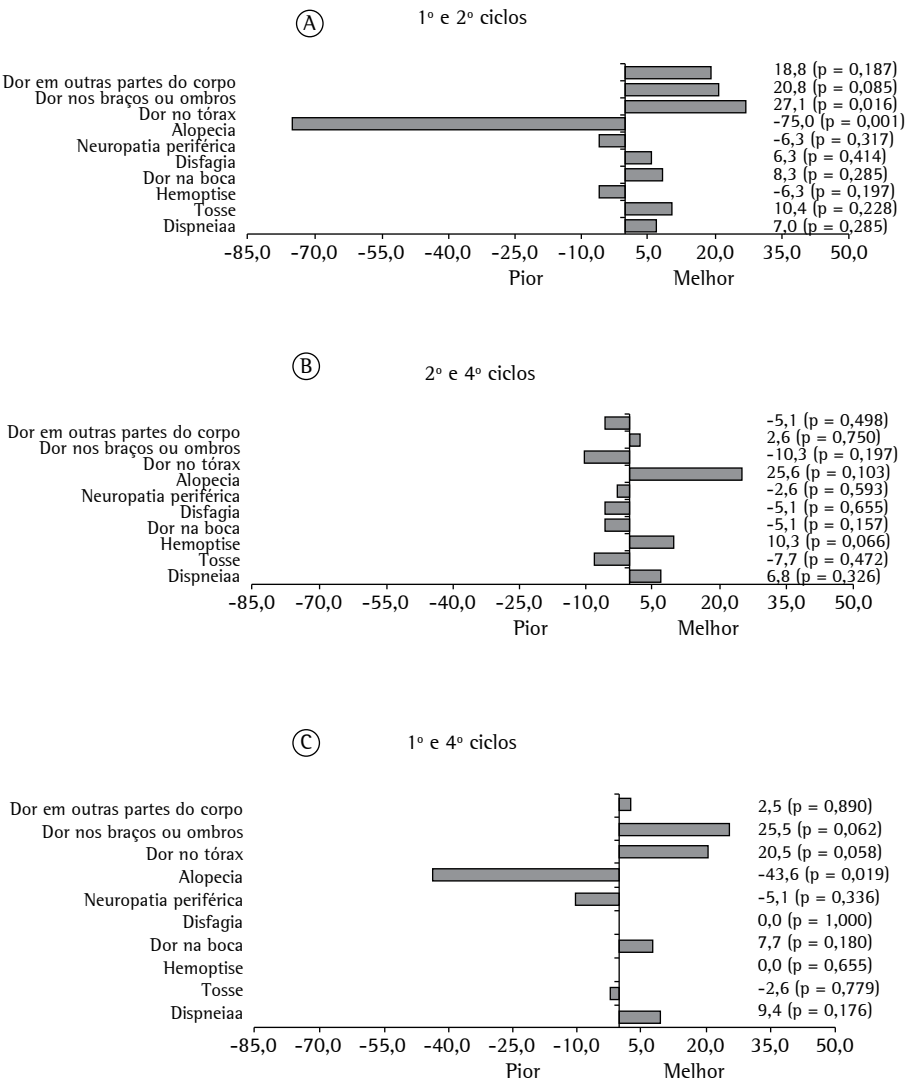


Figura 3 – Alterações das médias da pontuação no módulo suplementar do *30-item European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*, específico para câncer de pulmão, com 13 itens (QLQ-LC13). Em A, diferenças nas médias da pontuação no QLQ-LC13 entre o 1º e o 2º ciclo de quimioterapia (n = 16); em B, diferenças nas médias da pontuação no QLQ-LC13 entre o 2º e o 4º ciclo de quimioterapia (n = 13) e, em C, diferenças nas médias da pontuação no QLQ-LC13 entre o 1º e o 4º ciclo de quimioterapia (n = 13).

clínicas e sociodemográficas dos participantes do estudo foram coerentes com as relatadas na literatura,^(2,17-21) garantindo a validade externa do estudo.

O uso de métodos estruturados para coletar dados e a interpretação dos dados conferiram validade interna a nossas conclusões, assim como o fizeram o uso de múltiplas fontes de evidências e a coerência entre as evidências e os resultados do estudo. A possibilidade de reprodução do presente estudo e o uso de análise estatística conferiram maior confiabilidade ao estudo e permitiram

inferências. Portanto, o presente estudo apresenta dados relevantes para a avaliação de pacientes oncológicos clínicos e levanta novas hipóteses sobre as possíveis conexões entre variáveis clínicas e sociodemográficas e a qualidade de vida de pacientes com CPCNP em estágio avançado.

No tocante à pontuação nas escalas funcionais do EORTC QLQ-C30, houve uma tendência à estabilidade em todos os momentos de avaliação. Wintner et al.⁽²²⁾ afirmaram que, isoladamente, a quimioterapia não teve impacto na qualidade de vida de pacientes com câncer de pulmão,

independentemente do número de ciclos. Os autores constataram que a pontuação relativa à QVRS manteve-se inalterada durante todo o tratamento, um achado que é coerente com o nosso.

Apesar da tendência à estabilidade aqui demonstrada, houve uma diferença significativa no tocante à melhora da função física e à piora da função cognitiva. Braun et al.⁽²³⁾ demonstraram que a melhora da função física foi um preditor de sobrevida em pacientes com câncer de pulmão, confirmando que cada aumento de 10 pontos na função física está relacionado com um aumento de 10% no tempo de sobrevida. No entanto, as alterações nos aspectos supracitados podem ter sido influenciadas por fatores como o uso de agentes antineoplásicos e medicamentos para o tratamento dos sintomas, bem como por variáveis como idade, gênero, *performance status*, tipo histológico, estágio da doença e comorbidades pré-existentes.

Grønberg et al.⁽²⁴⁾ relataram que, em pacientes com CPCNP submetidos a quimioterapia com análogos da platina, complicações clínicas parecem ser mais comuns naqueles com comorbidades graves. Larsson et al.⁽²⁵⁾ demonstraram associações significativas entre a QVRS e *performance status*, idade, gênero e estágio da doença, bem como entre a QVRS e a pontuação relativa aos sintomas no EORTC QLQ-C30 e QLQ-LC13. Quinten et al.⁽²⁶⁾ encontraram uma correlação entre a função física relatada pelos pacientes e o *performance status*, levantando questões sobre a associação entre a qualidade de vida relatada pelos pacientes e a previsão de sobrevida. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar essas hipóteses.

No presente estudo foram encontradas alterações moderadas nas médias da pontuação obtida no estado geral de saúde/QoL durante a quimioterapia, com uma tendência a melhor qualidade de vida, quando foram usados os critérios de Osoba et al.⁽¹⁶⁾ Esses achados diferem dos de Braun et al.,⁽²³⁾ que demonstraram que a QVRS é pior em pacientes previamente tratados do que em pacientes recém-diagnosticados, o que sugere que a quimioterapia tem um impacto negativo na QVRS.

No tocante aos sinais e sintomas mais comuns nos pacientes com CPCNP investigados no presente estudo, os resultados mostraram uma melhora na fadiga, na dor e no apetite durante a quimioterapia, indicando baixa QVRS na primeira avaliação.

Park et al.⁽¹⁹⁾ avaliaram a QVRS de pacientes com CPCNP tratados com quimioterapia após uma intervenção cirúrgica e não encontraram alterações significativas nem na fadiga nem na dor. No entanto, o apetite melhorou durante o tratamento, um resultado que é semelhante ao nosso. Relatou-se uma associação entre aumento da perda de apetite e menor sobrevida.⁽²³⁾ Maric et al.⁽¹⁷⁾ relataram que embora a quimioterapia tenha tido efeitos positivos na fadiga, dispneia, insônia e perda de apetite, os pacientes com CPCNP submetidos a quimioterapia obtiveram maior pontuação relativa à dor do que aqueles recém-diagnosticados. Lin et al.⁽²⁷⁾ demonstraram que a ocorrência concomitante e maior gravidade dos sintomas supracitados têm um impacto negativo na QVRS.

Não foram encontradas alterações significativas na pontuação relativa aos sintomas náusea/vômito e diarreia quando a pontuação obtida na primeira avaliação da QVRS foi comparada àquelas obtidas posteriormente. É possível que isso tenha ocorrido em virtude das características farmacológicas dos medicamentos que faziam parte do protocolo de quimioterapia. Os dados da literatura revelam baixa incidência dos sintomas supracitados quando se usa associação medicamentosa entre compostos de coordenação de platina e paclitaxel, um fator que deve ser considerado na escolha da terapia medicamentosa, pois afeta a qualidade de vida dos pacientes.⁽²⁸⁾

A alopecia é um efeito colateral muito comum dos agentes antineoplásicos. Os participantes do estudo relataram maior ocorrência de alopecia após o 1º ciclo de quimioterapia, um resultado que indica baixa QVRS. De acordo com Bonassa e Molina,⁽²⁹⁾ a queda de cabelo é o efeito mais devastador e pode afetar diretamente aspectos sociais e emocionais da qualidade de vida de pacientes submetidos a quimioterapia.

Nosso achado de melhora moderada da tosse durante a quimioterapia é coerente com os de Rolke et al.⁽³⁰⁾ e Park et al.,⁽¹⁹⁾ que relataram que a tosse tende a melhorar durante a quimioterapia. Como a tosse influencia negativamente a QVRS, há necessidade de intervenções terapêuticas para o tratamento desse sintoma.⁽³¹⁾

A detecção rápida do surgimento ou agravamento de um sinal ou sintoma por meio da avaliação periódica da QVRS permite que intervenções terapêuticas sejam realizadas de maneira mais imediata, otimizando o tratamento

de pacientes com câncer e, consequentemente, impactando sua sobrevivência.^(10,13) No entanto, a avaliação da qualidade de vida na prática clínica diária é pouco discutida na literatura, apesar de sua reconhecida importância para a monitoração da doença e a melhoria da comunicação entre a equipe de saúde e o paciente.^(10,23,32)

O presente estudo explorou a qualidade de vida autorrelatada em pacientes com CPCNP avançado que receberam quimioterapia, com o objetivo de compreender melhor como a quimioterapia com carboplatina e paclitaxel influencia a QVRS. A importância da percepção do paciente de sua própria saúde é ressaltada no contexto da complexidade do câncer, que é uma doença que afeta todas as dimensões da vida e a maneira pela qual os indivíduos percebem o ambiente, o diagnóstico e o tratamento.⁽¹⁰⁾ Portanto, a combinação de avaliações periódicas da qualidade de vida com a prática clínica deve ser mais amplamente discutida na literatura científica, a fim de melhorar a compreensão dos aspectos que definem a saúde dos pacientes e os benefícios dela decorrentes. Embora as alterações da pontuação relativa à QVRS durante a quimioterapia tenham sido pequenas, observou-se que a quimioterapia melhorou a QVRS dos participantes do estudo, com um impacto maior na capacidade física e cognitiva e em certos sintomas relacionados com o câncer, tais como dor e perda de apetite.

No tocante ao “estado da arte”, o presente estudo pode ser considerado inovador porque fornece elementos que são essenciais para a avaliação da qualidade de vida na prática clínica. Mais estudos devem ser realizados a fim de avaliar a associação entre variáveis sociodemográficas e clínicas como polifarmácia e comorbidades e aspectos da qualidade de vida de pacientes submetidos a quimioterapia. Em virtude de seu amplo conhecimento dos fármacos e de seu perfil de toxicidade, os farmacêuticos devem se envolver em estudos sobre a avaliação da qualidade de vida, analisando a ligação entre a terapia medicamentosa e a gravidade dos sinais e sintomas relatados pelos próprios pacientes, em virtude de seu impacto em certos aspectos da QVRS.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA [cited 2014 Oct 30]. Estimativas

- 2014: Incidência de câncer no Brasil. Available from: <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/incidencia.asp>
2. Ettinger DS. Lung cancer and other pulmonary neoplasms. In: Goldman L, Schafer AI [editors]. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed., vol 2. New York: Elsevier; 2012. p. 1264-71.
3. Goldstraw P, Crowley J; IASLC International Staging Project. The International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2006;1:281-6. <http://dx.doi.org/10.1097/01243894-200605000-00002>
4. Brabo EP, Paschoal ME, Biasoli I, Nogueira FE, Gomes MC, Gomes IP, et al. Brazilian version of the QLQ-LC13 lung cancer module of the European Organization for Research and Treatment of Cancer: preliminary reliability and validity report. Qual Life Res. 2006;15(9):1519-24. <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-006-0009-9>
5. Matsuda A, Yamaoka K, Tango T. Quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients receiving palliative chemotherapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. Exp Ther Med. 2012;3(1):134-40.
6. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009;27(36):6251-66. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.23.5622>
7. Thongprasert S, Permsuwan U, Ruengorn C, Charoentum C, Chewaskulyong B. Cost-effectiveness analysis of cisplatin plus etoposide and carboplatin plus paclitaxel in a phase III randomized trial for non-small cell lung cancer. Asia Pac J Clin Oncol. 2011;7(4):369-75. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-7563.2011.01463.x>
8. Moncharmont C, Auberdiac P, Mèlis A, Afqir S, Pacaut C, Chagari C, et al. Cisplatin or carboplatin, that is the question [Article in French]. Bull Cancer. 2011;98(2):164-75.
9. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd ed. Brussels: European Organization for Research and Treatment of Cancer; 2001.
10. Pimentel FL. Qualidade de vida e oncologia. 1st ed. Coimbra: Almedina; 2006.
11. Grande G, Farquhar MC, Barclay SI, Todd CJ. Quality of life measures (EORTC QLQ-C30 and SF-36) as predictors of survival in palliative colorectal and lung cancer patients. Palliat Support Care. 2009;7(3):289-97. Erratum in: Palliat Support Care. 2009;7(4):533. <http://dx.doi.org/10.1017/S1478951509990216>
12. Franceschini J, Jardim JR, Fernandes AL, Jamnik S, Santoro IL. Reproducibility of the Brazilian Portuguese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire used in conjunction with its lung cancer-specific module. J Bras Pneumol. 2010;36(5):595-602. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000500011>
13. Li TC, Li CI, Tseng CH, Lin KS, Yang SY, Chen CY, et al. Quality of life predicts survival in patients with non-small cell lung cancer. BMC Public Health. 2012;12:790. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-12-790>
14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>

15. Koller M, Lorenz W. Quality of life research in patients with rectal cancer: traditional approaches versus a problem-solving oriented perspective. *Langenbecks Arch Surg*. 1998;383(6):427-36. <http://dx.doi.org/10.1007/s004230050155>
16. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.
17. Maric D, Jovanovic D, Golubicic I, Dimic S, Pekmezovic T. Health-related quality of life in lung cancer patients in Serbia: correlation with socio-economic and clinical parameters. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010;19(5):594-602. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2354.2009.01101.x>
18. Nowak AK, Stockler MR, Byrne MJ. Assessing quality of life during chemotherapy for pleural mesothelioma: feasibility, validity, and results of using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3172-80. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.09.147>
19. Park S, Kim IR, Baek KK, Lee SJ, Chang WJ, Maeng CH, et al. Prospective analysis of quality of life in elderly patients treated with adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1630-9. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds649>
20. EORTC [homepage on the Internet]. Brussels: EORTC Quality of Life Group [cited 2012 Jul 31]. EORTC QLQ-C30: Reference values. Jul 2008 [Adobe Acrobat document, 419p.]. Available from: http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/newsletter/reference_values_manual2008.pdf
21. Sloan J, Zhao X, Novotny PJ, Wampfler J, Garces Y, Clark MM, et al. Relationship between deficits in overall quality of life and non-small-cell lung cancer survival. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1498-504. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.33.4631>
22. Wintner L, Giesinger JM, Zabernigg A, Sztankay M, Meraner V, Pall G, et al. Quality of life during chemotherapy in lung cancer patients: results across different treatment lines. *Br J Cancer*. 2013;109(9):2301-8. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.585>
23. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2011;11:353. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-11-353>
24. Grønberg BH, Sundstrøm S, Kaasa S, Bremnes RM, Fløtten O, Amundsen T, et al. Influence of comorbidity on survival, toxicity and health-related quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving platinum-doublet chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2010;46(12):2225-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2010.04.009>
25. Larsson M, Ljung L, Johansson B. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012;21(5):642-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2354.2012.01346.x>
26. Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MA, Cleeland C, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol*. 2009;10(9):865-71. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70200-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70200-1)
27. Lin S, Chen Y, Yang L, Zhou J. Pain, fatigue, disturbed sleep and distress comprised a symptom cluster that related to quality of life and functional status of lung cancer surgery patients. *J Clin Nurs*. 2013;22(9-10):1281-90. <http://dx.doi.org/10.1111/jocn.12228>
28. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18(2):317-23. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdl377>
29. Bonassa EM, Molina P. Toxicidade dermatológica. In: Bonassa EM, Gato MI [editores]. *Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos*. 4th ed. São Paulo: Atheneu; 2012. p. 406.
30. Rolke HB, Bakke PS, Gallefoss F. HRQoL changes, mood disorders and satisfaction after treatment in an unselected population of patients with lung cancer. *Clin Respir J*. 2010;4(3):168-75. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1752-699X.2009.00171.x>
31. Yang P, Cheville AL, Wampfler JA, Garces YI, Jatoi A, Clark MM, et al. Quality of life and symptom burden among long-term lung cancer survivors. *J Thorac Oncol*. 2012;7(1):64-70. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182397b3e>
32. Lemonnier I, Guillemin F, Arveux P, Clément-Duchêne C, Velten M, Woronoff-Lemsi MC, et al. Quality of life after the initial treatments of non-small cell lung cancer: a persistent predictor for patients' survival. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:73. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-12-73>

Sobre os autores

Camila Uanne Resende Avelino

Farmacêutica. Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Rafael Marques Cardoso

Farmacêutico. Central de Quimioterapia, Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Suzana Sales de Aguiar

Tecnologista. Departamento de Epidemiologia Clínica, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Mário Jorge Sobreira da Silva

Tecnologista Farmacêutico. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Variabilidade da percepção da dispneia medida através de um sistema de cargas resistivas inspiratórias em indivíduos saudáveis*

Variability of the perception of dyspnea in healthy subjects assessed through inspiratory resistive loading

Bruna Ziegler, Andréia Kist Fernandes, Paulo Roberto Stefani Sanches, Glauco Luís Konzen, Paulo de Tarso Roth Dalcin

Resumo

Objetivo: Poucos estudos avaliaram a variabilidade da percepção da dispneia em indivíduos saudáveis. O objetivo deste estudo foi avaliar a variabilidade da percepção da dispneia em indivíduos saudáveis através do uso de cargas resistivas inspiratórias crescentes, assim como avaliar a associação entre o nível de percepção da dispneia e o nível de atividade física. **Métodos:** Estudo transversal realizado em indivíduos saudáveis com idade ≥ 16 anos. Os indivíduos foram submetidos ao teste de cargas resistivas inspiratórias, no qual o nível de percepção da dispneia foi quantificado pela escala de Borg modificada. Foram também determinados os índices de massa corpórea (IMC), pressões respiratórias máximas, testes de função pulmonar, *international physical activity questionnaire* (IPAQ)-long form, e testes de caminhada de seis minutos (TC6). Os indivíduos foram classificados em percepção baixa (Borg < 2), intermediária (Borg, 2-5) e alta (Borg > 5). **Resultados:** Foram incluídos no estudo 48 indivíduos saudáveis. Desses, 42 completaram o teste até a carga de 46,7 cmH₂O/l/s. O nível de percepção da dispneia foi classificado como baixo, intermediário e alto em 13, 19 e 10 indivíduos, respectivamente. Não houve associações significativas do nível de percepção da dispneia com idade, sexo, IMC, IPAQ e testes de função pulmonar. **Conclusões:** Os escores da percepção da dispneia induzida por cargas resistivas inspiratórias em indivíduos saudáveis apresentaram uma ampla variabilidade. A percepção da dispneia foi classificada como baixa, intermediária e alta em 31%, 45% e 24%, respectivamente. Não houve associações entre o nível de percepção da dispneia e o nível de atividade física (IPAQ ou distância no TC6).

Descritores: Dispneia; Testes de função respiratória; Teste de esforço.

Abstract

Objective: Few studies have evaluated the variability of the perception of dyspnea in healthy subjects. The objective of this study was to evaluate the variability of the perception of dyspnea in healthy subjects during breathing against increasing inspiratory resistive loads, as well as to assess the association between the level of perception of dyspnea and the level of physical activity. **Methods:** This was a cross-sectional study involving healthy individuals 16 years of age or older. Subjects underwent inspiratory resistive loading testing, in which the level of perception of dyspnea was quantified with the modified Borg scale. We also determined body mass indices (BMIs), assessed maximal respiratory pressures, performed pulmonary function tests, applied the international physical activity questionnaire (IPAQ)-long form, and conducted six-minute walk tests (6MWTs). The level of perception of dyspnea was classified as low (Borg score < 2), intermediate (Borg score, 2-5), or high (Borg score > 5). **Results:** We included 48 healthy subjects in the study. Forty-two subjects completed the test up to a load of 46.7 cmH₂O/L/s. The level of perception of dyspnea was classified as low, intermediate, and high in 13, 19, and 10 subjects, respectively. The level of perception of dyspnea was not significantly associated with age, gender, BMI, IPAQ-long form score, maximal respiratory pressures, or pulmonary function test results. **Conclusions:** The scores for perceived dyspnea induced by inspiratory resistive loading in healthy subjects presented wide variability. The perception of dyspnea was classified as low in 31% of the subjects, intermediate in 45%, and high in 24%. There was no association between the level of perception of dyspnea and the level of physical activity (IPAQ or six-minute walk distance).

Keywords: Dyspnea; Respiratory function tests; Exercise test.

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

Endereço para correspondência: Bruna Ziegler. Travessa Miranda e Castro, 70/204, Santana, CEP 90040-280, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel: 55 51 3335-1286. E-mail: brunaziegler@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA). Glauco Konzen recebeu uma bolsa conjunta de iniciação científica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Recebido para publicação em 29/8/2014. Aprovado, após revisão, em 9/1/2015.

Introdução

Falta de ar, ou dispneia, é a experiência subjetiva de desconforto respiratório e consiste em sensações qualitativamente distintas cuja intensidade varia. Esse sintoma tem aspectos multidimensionais, envolvendo fatores fisiológicos, psicológicos, sociais e ambientais que resultam em uma resposta comportamental.⁽¹⁾ Em pacientes com comprometimento pulmonar, a dispneia é frequentemente acompanhada de inatividade física, diminuição da capacidade de exercício e redução da qualidade de vida.⁽²⁻⁵⁾

A dispneia é um problema comum observado em até metade de todos os casos agudos internados em hospitais terciários.⁽¹⁾ A avaliação dos aspectos multidimensionais da dispneia tornou-se mais importante nos últimos anos. A dispneia é um importante sintoma de alerta e é considerada um preditor de hospitalização e mortalidade em pacientes com doença pulmonar crônica, principalmente em um subgrupo de pacientes com má percepção da dispneia.^(6,7)

Indivíduos saudáveis podem experimentar dispneia em diferentes situações: em altas altitudes, depois de prender a respiração, durante situações estressantes que causam ansiedade ou pânico e, mais comumente, durante o exercício extenuante.⁽⁸⁾ A dispneia ocorre de modo altamente variável em comparação com os níveis de fisiopatologia. No entanto, pouco se sabe sobre a variabilidade da percepção da dispneia em indivíduos saudáveis.⁽⁷⁾

Vários estudos têm usado cargas resistivas inspiratórias a fim de avaliar a percepção da dispneia e investigar fatores relacionados com maior ou menor sensibilidade à dispneia.⁽⁹⁻¹⁵⁾ Testes com cargas resistivas inspiratórias envolvem o uso de um circuito em que cargas de magnitude crescente podem ser criadas, induzindo a sensação de dispneia por meio do aumento do esforço inspiratório e do trabalho respiratório geral. Os participantes quantificam a gravidade da dispneia por meio de instrumentos como a escala de Borg.^(11,12,14)

O objetivo deste estudo foi avaliar a variabilidade da percepção da dispneia em indivíduos saudáveis durante testes com cargas resistivas inspiratórias. O objetivo secundário foi investigar a associação entre a percepção da gravidade da dispneia e o nível de atividade física.

Métodos

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal prospectivo para avaliar a percepção da dispneia em indivíduos saudáveis. Ao longo de um único dia, cada participante foi submetido a testes com cargas resistivas inspiratórias para a quantificação da percepção da gravidade da dispneia; à medição de pressões respiratórias máximas; a testes de função pulmonar; a uma avaliação nutricional; à versão longa do *Internacional Physical Activity Questionnaire* (IPAQ, Questionário Internacional de Atividade Física) e ao teste de caminhada de seis minutos (TC6). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – na cidade de Porto Alegre (RS) – Protocolo nº 08-063. Todos os participantes (ou os pais ou responsáveis) assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

População

Por meio de avisos afixados no HCPA e de anúncios on-line, recrutamos 48 indivíduos saudáveis. Foram excluídos os indivíduos com menos de 16 anos de idade, bem como gestantes, indivíduos com doenças agudas que afetam o trato respiratório, fumantes e ex-fumantes e indivíduos com qualquer tipo de doença crônica, como asma, dor crônica, doença cardíaca, doenças musculoesqueléticas e lesão traumática. Caso contrário, todos os indivíduos que se voluntariaram durante o período do estudo foram incluídos consecutivamente.

Medições e procedimentos

Indivíduos saudáveis foram submetidos a testes de percepção de dispneia com cargas resistivas inspiratórias.⁽¹⁶⁾ Antes dos testes, os participantes familiarizaram-se com o aparelho e os procedimentos de medição. Depois de receber instruções padronizadas, os participantes sentaram-se em uma cadeira confortável e aclimataram-se ao ambiente. Com um clipe nasal, os participantes respiraram através de um bocal em um sistema composto por uma válvula de não reinalação de duas vias (Hans Rudolph, Shawnee, KS, EUA). Um bocal circular de plástico (com oito orifícios diferentes) foi empregado a fim de gerar cargas resistivas inspiratórias de magnitude

crescente (0,6, 7,0, 15,0, 25,0, 46,7, 67,0 e 78,0 cmH₂O/l/s, calculadas de acordo com um fluxo constante de 300 ml/s). A sensação de dispneia foi avaliada durante o teste com cargas resistivas inspiratórias. Depois de respirar em cada nível de resistência durante 2 min, os participantes responderam a perguntas sobre a sensação de falta de ar (dispneia), quantificada por meio da escala de Borg modificada,⁽¹⁷⁾ que varia de 0 (sem dispneia) a 10 (máxima gravidade da dispneia). Para monitorar os efeitos da indução da dispneia, a pressão inspiratória, o tempo inspiratório e a frequência respiratória foram monitorados de forma contínua no bocal por meio de um programa de computador criado pelo Departamento de Engenharia do HCPA. Não se usou nenhuma carga durante a expiração. Os participantes eram livres para escolher a frequência, o volume e o fluxo respiratório, para que seu padrão respiratório fosse o mais natural possível.

A capacidade funcional dos participantes foi medida por meio do TC6, que foi realizado em conformidade com as diretrizes da *American Thoracic Society* e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.^(18,19) Seguindo um protocolo padronizado, os participantes caminharam ao longo de uma pista plana de 30 m, em um corredor. Os participantes foram instruídos a caminhar o máximo possível durante 6 min, sob a supervisão de um fisioterapeuta. O fisioterapeuta encorajava os participantes com as frases padronizadas “você está indo bem” ou “continue assim”, mas foi orientado a não usar outras frases. A distância total percorrida no TC6 (DTC6) foi registrada. A SpO₂ pré e pós-TC6 foi medida com um oxímetro de pulso (NPB-40; Nellcor Puritan Bennett, Pleasanton, CA, EUA). Foi também registrada a pontuação obtida na escala de Borg modificada antes e depois do TC6.⁽¹⁷⁾

Os testes de função pulmonar foram realizados com um espirômetro computadorizado (MasterScreen, v 4.31; Jaeger, Würzburg, Alemanha). A CVF, o VEF₁ e a relação VEF₁/CVF foram medidos três vezes, e a melhor das três foi selecionada para análise. Todos os parâmetros foram expressos em porcentagem dos valores previstos para a idade, a estatura e o gênero.⁽²⁰⁾ A classificação do estado nutricional baseou-se no índice de massa corpórea (IMC), calculado por meio da divisão do peso (em kg) pela estatura (em m²).

As pressões respiratórias máximas foram usadas como índices da força muscular respiratória. As pressões foram medidas por meio de um manômetro digital (Microhard MVD300, versão 1.0; Globalmed, Porto Alegre, Brasil), com os participantes sentados. Todos os participantes usaram cliques nasais e foram instruídos a pressionar os lábios firmemente contra o bocal para evitar vazamentos de ar durante as medições de pressão.

A PImáx foi medida em VR e a PEMáx foi medida em CPT. As pressões medidas foram mantidas durante pelo menos 1 s. Foram realizadas cinco medições, com um intervalo de descanso adequado entre elas, até que se alcançassem valores estáveis e não mais se observasse nenhum efeito de aprendizagem. Assim que o operador estivesse satisfeito, registravam-se os valores máximos de duas manobras com variação menor que 10%. Tanto a PImáx como a PEMáx foram expressas em cmH₂O e em porcentagem dos valores previstos. Os valores previstos para adolescentes e adultos foram extraídos de Wilson et al. e Neder et al., respectivamente.^(21,22) Com base na pontuação obtida na versão longa do IPAQ,⁽²³⁾ o nível de atividade física foi classificado em baixo, moderado ou alto.

Análise estatística

Os dados foram expressos em número (porcentagem), média $\pm$ desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil). Os participantes foram divididos em três grupos, por grau de percepção da dispneia, de acordo com os tercís da pontuação obtida na escala de Borg com o uso de uma carga resistiva inspiratória de 46,7 cmH₂O/l/s: grupo de percepção baixa (pontuação na escala de Borg < 2; n = 13); grupo de percepção intermediária (pontuação na escala de Borg = 2-5; n = 19) e grupo de percepção alta (pontuação na escala de Borg > 5; n = 13). A carga resistiva inspiratória de 46,7 cmH₂O/l/s foi escolhida por ter gerado pontuações elevadas de dispneia com pouco declínio.

Comparações categóricas foram realizadas por meio do teste do qui-quadrado para proporções. As variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas por meio de ANOVA de um fator para variáveis quantitativas. Variáveis ordinais foram comparadas por meio do teste H de Kruskal-Wallis. Curvas de Kaplan-Meier foram usadas na caracterização do perfil dos participantes durante o teste de percepção da dispneia com

diferentes cargas resistivas inspiratórias. Para comparar homens e mulheres quanto à pontuação relativa à dispneia durante os testes com cargas resistivas inspiratórias, foi usado um modelo linear generalizado. As correlações foram estabelecidas por meio do coeficiente de correlação de postos de Spearman.

A análise dos dados foi feita com o programa IBM SPSS Statistics, versão 18.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). O nível de significância estatística foi de $p < 0,05$. Todos os testes estatísticos foram bicaudais ($\alpha = 0,05$ e $1 - \beta = 90\%$).

Resultados

De fevereiro de 2010 a novembro de 2012, foram analisados 54 indivíduos. Foram excluídos 6 indivíduos: 2 apresentaram valores espirométricos anormais; 1 desistiu em virtude de ansiedade no início do teste e 3 não conseguiram completar todos os exames necessários. Portanto, 48 indivíduos saudáveis (19 homens e 29 mulheres) foram incluídos no estudo. Todos os participantes eram brancos, a média de idade foi de $31,2 \pm 12,1$ anos (variação: 16-61 anos) e a média do IMC foi de $23,5 \pm 3,4$ kg/m². Os valores espirométricos (em % do previsto) foram os seguintes: VEF₁, $96 \pm 12\%$; CVF, $95,1 \pm 11,2\%$ e relação VEF₁/CVF, $100,6 \pm 8,3\%$. A DTC6 foi de $579,2 \pm 72$ m.

A Figura 1 mostra a pontuação relativa à dispneia na escala de Borg modificada e a pressão inspiratória com as várias cargas resistivas

inspiratórias ($p < 0,001$). A Figura 2 apresenta a análise de Kaplan-Meier da interrupção do teste de percepção da dispneia com cargas resistivas inspiratórias crescentes. Trinta e oito participantes (79,2%) completaram o teste (todas as cargas resistivas inspiratórias), e 10 (20,8%) não o fizeram, por causa dos seguintes sintomas: dispneia ($n = 3$); fadiga respiratória ($n = 3$); dor de cabeça ($n = 2$); escorrimento de saliva ($n = 1$) e garganta seca ($n = 1$).

A Figura 3 mostra os grupos de percepção da dispneia, por tercís da pontuação, na escala de Borg modificada, relativa à dispneia com carga resistiva inspiratória de 46,7 cmH₂O/l/s. Quarenta e dois participantes realizaram o teste até essa carga. A percepção da dispneia foi classificada em baixa (pontuação na escala de Borg < 2), intermediária (pontuação na escala de Borg = 2-5) e alta (pontuação na escala de Borg > 5) em 13, 19 e 10 indivíduos, respectivamente.

Para comparar homens e mulheres quanto à pontuação relativa à dispneia durante o teste com cargas resistivas inspiratórias, foi usado um modelo linear generalizado. Embora tenha havido uma diferença estatisticamente significativa entre as diversas cargas resistivas inspiratórias ($p < 0,001$), não houve diferença significativa para o gênero ($p = 0,590$) ou a interação entre as crescentes cargas resistivas inspiratórias e o gênero ($p = 0,253$).

A Tabela 1 apresenta as características dos participantes de acordo com o grau de percepção da dispneia. Não houve associação significativa

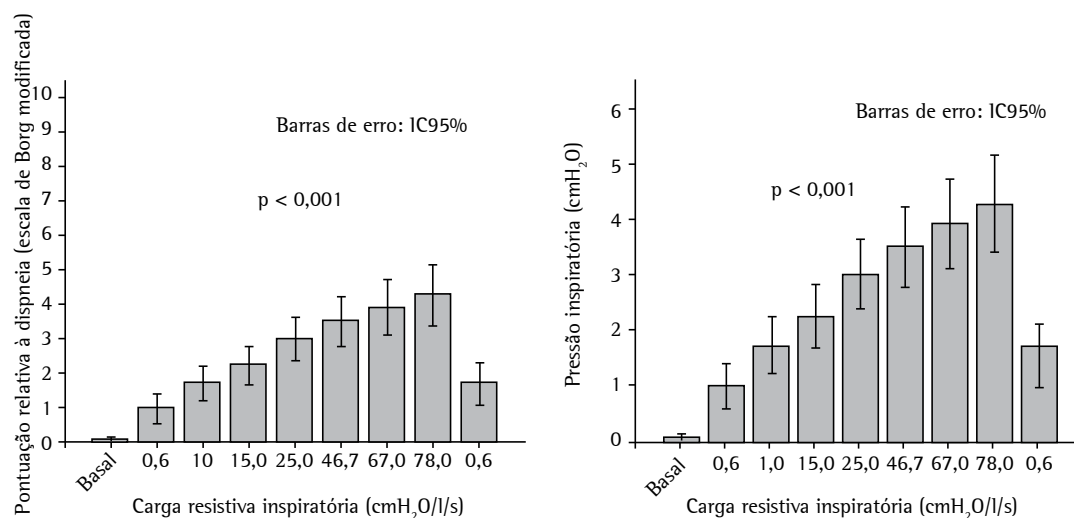


Figura 1 – Pontuação relativa à dispneia na escala de Borg modificada e pressões inspiratórias com cargas resistivas inspiratórias crescentes em indivíduos saudáveis.

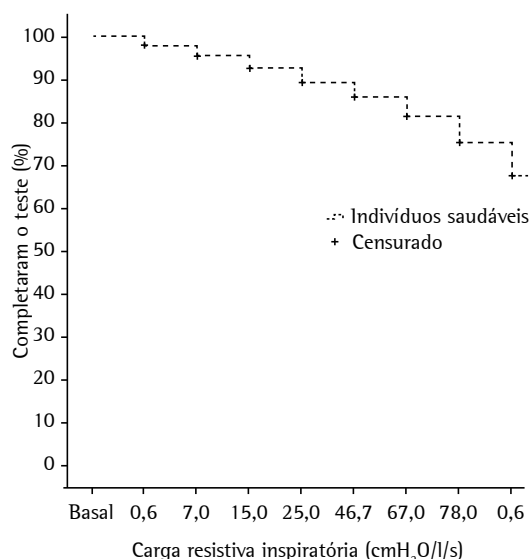


Figura 2 – Análise de Kaplan-Meier da interrupção do teste de percepção da dispneia com cargas resistivas inspiratórias crescentes em indivíduos saudáveis.

entre o grau de percepção da dispneia e a idade, o gênero, o IMC, a pontuação obtida na versão longa do IPAQ, as pressões respiratórias máximas ou os testes de função pulmonar. Além disso, não houve diferença entre os grupos quanto à pressão inspiratória com as diversas cargas resistivas inspiratórias.

O coeficiente de correlação de Spearman entre a pressão inspiratória e a P_{lmáx} com cargas resistivas inspiratórias de 0,6, 7,0, 15,0, 25,0, 46,7, 67,0, 78,0 e 0,6 cmH₂O/l/s foi de 0,04, 0,05, 0,08, 0,11, 0,12, 0,13, 0,15 e 0,05, respectivamente. A correlação de Spearman entre a pontuação na escala de Borg e a pressão inspiratória/P_{lmáx} não foi significativa ($p > 0,05$).

Discussão

O principal achado deste estudo transversal foi que a pontuação relativa à percepção da dispneia induzida por cargas resistivas inspiratórias apresentou grande variabilidade em indivíduos saudáveis. Dentre os 42 indivíduos que completaram o teste até a carga de 46,7 cmH₂O/l/s, a percepção da dispneia foi classificada em baixa (ou embotada) em 13 (31%), intermediária em 19 (45%) e alta em 10 (24%). Além disso, não houve associação entre o grau de percepção da dispneia e a idade, o gênero, o IMC, a pontuação na versão longa do IPAQ, as pressões respiratórias máximas ou os testes de função pulmonar.

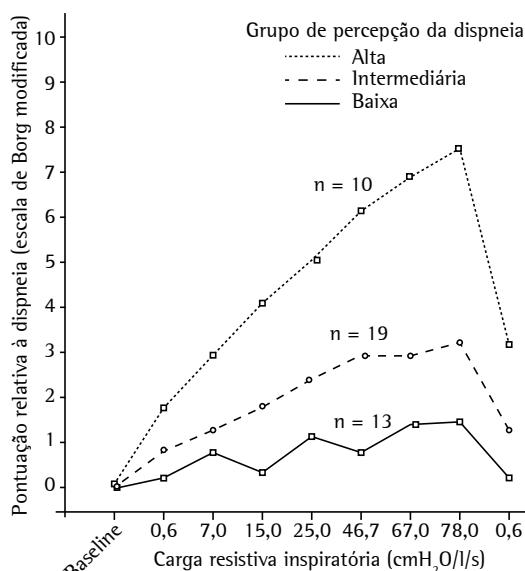


Figura 3 – Pacientes estratificados pelo grau de percepção da dispneia (tercis da pontuação na escala de Borg modificada), com foco nas diferenças observadas com o uso de uma carga resistiva inspiratória de 46,7 cmH₂O/l/s. Grupos de percepção da dispneia (pontuação na escala de Borg modificada): baixa (< 2); intermediária (2-5) e alta (> 5).

No presente estudo, a dispneia foi induzida com sucesso em indivíduos saudáveis por meio da aplicação de cargas resistivas inspiratórias de magnitude crescente, que aumentaram significativamente a pressão inspiratória. Esses achados correspondem aos relatos dos efeitos típicos das cargas resistivas inspiratórias, que aumentam o esforço inspiratório e o trabalho respiratório geral.⁽¹⁵⁾ Foi usado no presente estudo um protocolo com sete diferentes cargas resistivas inspiratórias, variando de 0,6 a 78,0 cmH₂O/l/s. O fato de que o teste foi realizado sem pausas poderia explicar por que muitos dos participantes não conseguiram completar todas as fases do teste. Quando a carga resistiva inspiratória voltou a 0,6 cmH₂O/l/s no fim do teste, a pontuação relativa à dispneia diminuiu em todos os participantes, mas permaneceu mais elevada no grupo de percepção alta do que nos demais grupos. Isso poderia ser explicado pelos aspectos multidimensionais da dispneia, bem como pelas diferenças entre os aspectos sensoriais e emocionais de sua percepção.⁽¹⁵⁾

Vale a pena notar que nossa abordagem foi diferente da de estudos anteriores,^(13,14,16,24) pois não usamos uma sequência aleatória de

Tabela 1 – Características dos participantes saudáveis, de acordo com o grau de percepção da dispneia.^a

Variável	Todos (n = 42)	Percepção da dispneia			p ^b
		Baixa (n = 13)	Intermediária (n = 19)	Alta (n = 10)	
Idade (anos)	31,5 ± 11,5	34 ± 11,2	28,6 ± 11,3	33,8 ± 12,4	0,345
Gênero (masculino/feminino), n/n	15/27	5/8	7/12	3/7	0,907
IMC (kg/m ²)	23,3 ± 3,2	24,7 ± 2,8	22,7 ± 3,4	22,6 ± 2,8	0,150
Nível de atividade física ^c					
Baixo, n (%)	7 (16,7)	3 (7,1)	3 (7,1)	1 (2,4)	
Moderado, n (%)	14 (33,3)	5 (11,9)	6 (14,3)	3 (7,1)	
Alto, n (%)	21 (50,0)	5 (11,9)	10 (23,8)	6 (14,3)	
PI _{máx} (cmH ₂ O)	100,3 ± 36,6	105,2 ± 28,3	99,2 ± 39,4	95,1 ± 44,7	0,820
PE _{máx} (cmH ₂ O)	109,8 ± 29,1	114,7 ± 18,4	111,8 ± 32,8	96,8 ± 33,4	0,364
PFE (% do previsto)	93,3 ± 15,4	97,5 ± 10,7	87,9 ± 18	97,9 ± 13,2	0,126
VEF ₁ (% do previsto)	96,2 ± 11,9	99,2 ± 12,5	94,6 ± 13,2	94,8 ± 8,4	0,560
CVF (% do previsto)	95,2 ± 10,6	98,2 ± 11	94,4 ± 11,2	92,6 ± 8,4	0,423
Relação VEF ₁ /CVF (% do previsto)	101,1 ± 6,9	100,8 ± 5,7	100,8 ± 7,9	100,2 ± 6,8	0,859
DTC6 total (m)	577 ± 70,9	548,6 ± 79,8	601 ± 67,2	568,3 ± 53,9	0,109
SpO ₂ pré-TC6, isto é, em repouso (%)	98,2 ± 1,2	98,1 ± 1	98,3 ± 1,1	98 ± 1,2	0,753
SpO ₂ pós-TC6 (%)	97,7 ± 1,6	97,9 ± 2,0	97,9 ± 1,2	97,2 ± 1,6	0,504
Dessaturação de oxigênio pós-TC6 (%)	0,4 ± 1,8	0,2 ± 1,9	0,4 ± 1,5	0,8 ± 2,2	0,692
PI (cmH ₂ O) com CRI de 0,6 cmH ₂ O/L/s	3,2 ± 2,4	3,4 ± 1,6	3,3 ± 3,1	2,9 ± 1,8	0,852
PI (cmH ₂ O) com CRI de 7,0 cmH ₂ O/L/s	4,6 ± 2,4	5,5 ± 2,9	4,4 ± 2,3	3,7 ± 1,9	0,219
PI (cmH ₂ O) com CRI de 15,0 cmH ₂ O/L/s	7 ± 4,2	7,8 ± 3,9	7,1 ± 4,7	6 ± 3,6	0,581
PI (cmH ₂ O) com CRI de 25,0 cmH ₂ O/L/s	10,2 ± 6,7	12 ± 5,9	10,2 ± 8,1	8 ± 4	0,368
PI (cmH ₂ O) com CRI de 46,7 cmH ₂ O/L/s	11,9 ± 7,7	13,4 ± 6,8	12 ± 9,6	9,7 ± 4,4	0,531
PI (cmH ₂ O) com CRI de 67,0 cmH ₂ O/L/s	13,5 ± 9,3	14,3 ± 8,7	13,9 ± 11,5	11,6 ± 5,6	0,773
PI (cmH ₂ O) com CRI de 78,0 cmH ₂ O/L/s	14,6 ± 8,9	16,5 ± 10	14,1 ± 9,5	13,1 ± 6,2	0,637
PI (cmH ₂ O) com CRI de 0,6 cmH ₂ O/L/s	4,5 ± 2,6	4,6 ± 2,1	5,1 ± 3,3	3,4 ± 1,1	0,255

IMC: índice de massa corpórea; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; TC6: teste de caminhada de seis minutos; PI: pressão inspiratória; e CRI: carga resistiva inspiratória. ^aValores expressos em média ± dp, exceto onde indicado. ^bTeste do qui-quadrado de Pearson para proporções; ANOVA de um fator para variáveis quantitativas; e teste H de Kruskal-Wallis para variáveis ordinais. ^cDeterminado com base na pontuação obtida na versão longa do *International Physical Activity Questionnaire*.

cargas resistivas inspiratórias. No presente estudo, usamos cargas resistivas inspiratórias de magnitude progressiva a fim de simular o caráter da dispneia que ocorre naturalmente. No entanto, o uso aleatório de diferentes cargas resistivas inspiratórias seria um método alternativo que evitaria que os participantes percebessem a magnitude progressiva das cargas.

Simon et al.⁽²⁵⁾ procuraram determinar se a dispneia induzida em indivíduos saudáveis por meio de diferentes estímulos representa uma ou mais sensações. Os autores estudaram 30 indivíduos nos quais a dispneia foi induzida por meio de oito estímulos diferentes. Um dos estímulos usados foi a respiração com carga resistiva inspiratória. Os participantes respiraram durante 2 min através de um dispositivo usado para treinamento muscular inspiratório com uma

carga resistiva inspiratória de 260-280 cmH₂O/l/s, com taxas de fluxo de 0,3 l/s a 0,5 l/s. A média da intensidade da dispneia na escala de Borg modificada relativa à respiração com resistência inspiratória foi de 6,5 ± 2,5 pontos.

Kikuchi et al.⁽⁶⁾ procuraram determinar se a dispneia e a quimiossensibilidade a hipóxia e hipercapnia eram fatores na asma fatal. Os autores estudaram 22 pacientes com asma (11 dos quais já haviam sofrido crises de asma quase fatais e 11 não) e 16 indivíduos saudáveis, marcando o grau de percepção da dispneia na escala de Borg durante a respiração com resistência inspiratória de 0 cmH₂O/l/s a 30,9 cmH₂O/l/s. Durante a respiração com resistência de 20,0 cmH₂O/l/s, a pontuação dos indivíduos saudáveis variou de 1 a 6 na escala de Borg.

Paulus et al.⁽²⁶⁾ investigaram a hipótese de que, em comparação com controles, atletas de elite apresentam atenuada ativação do córtex insular durante a provocação interoceptiva de aversão. Os autores estudaram 10 corredores de aventura de elite e 11 indivíduos saudáveis. Os participantes respiraram com uma carga resistiva inspiratória de 40 cmH₂O/l/s. Os autores pediram aos participantes que avaliassem sua experiência por meio de uma escala visual analógica de 10 cm. Entre os indivíduos saudáveis, a média da percepção da intensidade da dispneia foi de 5,1 ± 0,9 pontos na escala visual analógica.

Ebihara et al.⁽⁷⁾ quantificaram a sensação de dispneia durante a respiração com cargas resistivas inspiratórias de 10, 20 e 30 cmH₂O/l/s em 479 idosos japoneses com função pulmonar normal e residentes na comunidade. Os pacientes foram divididos em tercios de acordo com a percepção da dispneia, que foi classificada em baixa em 153 indivíduos, intermediária em 160 e alta em 166. Os autores constataram que, entre idosos residentes na comunidade, uma má percepção da dispneia relacionou-se com hospitalização, altos custos médicos e mortalidade por qualquer causa.

O presente estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, o desenho transversal impediu o exame das relações temporais entre a percepção da dispneia e desfechos clínicos. Em segundo lugar, nossa amostra foi pequena; são, portanto, necessárias novas investigações, com coortes maiores, para elucidar os mecanismos relacionados com a má percepção da dispneia em indivíduos saudáveis.

No presente estudo, o achado com as maiores implicações clínicas foi que quase um terço dos participantes não conseguiu discriminar a percepção de dispneia. O significado desse achado, no tocante a seu efeito sobre desfechos clínicos e os fatores envolvidos, permanece desconhecido. A avaliação da percepção da dispneia em indivíduos assintomáticos e saudáveis pode ser um meio de identificar a necessidade de acompanhamento médico mais cuidadoso para que se evitem maiores custos de cuidados de saúde e maior mortalidade.

Em suma, a pontuação relativa à percepção da dispneia induzida por cargas resistivas inspiratórias em indivíduos saudáveis apresentou grande variabilidade. O grau de percepção da dispneia foi classificado em baixo em 31% dos participantes, em intermediário em 45% e em alto em 24%. Além disso, não houve associação entre o grau

de percepção da dispneia e a pontuação obtida na versão longa do IPAQ ou a DTC6.

Referências

1. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American thoracic society statement: Update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(4):435-52. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST>
2. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. Self-Reported Physical and Psychological Symptom Burden in Adults with Cystic Fibrosis. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35(4):372-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.06.005>
3. Stenekes SJ, Hughes A, Grégoire MC, Frager G, Robinson WM, McGrath PJ. Frequency and Self-Management of Pain, Dyspnea, and Cough in Cystic Fibrosis. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(6):837-48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.04.029>
4. de Jong W, van der Schans CP, Mannes GP, van Aalderen WM, Grevink RG, Koëter GH. Relationship between dyspnoea, pulmonary function and exercise capacity in patients with cystic fibrosis. *Respir Med.* 1997;91(1):41-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111\(97\)90135-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111(97)90135-9)
5. Stevens D, Stephenson A, Faughnan ME, Leek E, Tullis E. Prognostic relevance of dynamic hyperinflation during cardiopulmonary exercise testing in adult patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12(6):655-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2013.04.010>
6. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K, et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med.* 1994;330(19):1329-34. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199405123301901>
7. Ebihara S, Niu K, Ebihara T, Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori-Matsuda K, et al. Impact of blunted perception of dyspnea on medical care use and expenditure, and mortality in elderly people. *Front Physiol.* 2012;3:238. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2012.00238>
8. Gigliotti F. Mechanisms of dyspnea in healthy subjects. *Multidiscip Respir Med.* 2010;5(3):195-201. <http://dx.doi.org/10.1186/2049-6958-5-3-195>
9. Grippo A, Carrai R, Chiti L, Bruni GI, Scano G, Duranti R. Effect of limb muscle fatigue on perception of respiratory effort in healthy subjects. *J Appl Physiol* (1985). 2010;109(2):367-76. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00608.2009>
10. Huang CH, Martin AD, Davenport PW. Effects of inspiratory strength training on the detection of inspiratory loads. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2009;34(1):17-26. <http://dx.doi.org/10.1007/s10484-008-9073-y>
11. Von Leupoldt A, Mertz C, Kegat S, Burmester S, Dahme B. The impact of emotions on the sensory and affective dimension of perceived dyspnea. *Psychophysiology.* 2006;43(4):382-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8986.2006.00415.x>
12. Von Leupoldt A, Ambrozova R, Nordmeyer S, Jeske N, Dahme B. Sensory and affective aspects of dyspnea contribute differentially to the Borg scale's measurement of dyspnea. *Respiration.* 2006;73(6):762-8. <http://dx.doi.org/10.1159/000095910>
13. Burdon JG, Killian KJ, Campbell EJ. Effect of ventilatory drive on the perceived magnitude of added loads to

- breathing. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1982;53(4):901-7.
14. Knafelc M, Davenport PW. Relationship between magnitude estimation of resistive loads, inspiratory pressures, and the RREP P(1) peak. *J Appl Physiol* (1985). 1999;87(2):516-22.
 15. von Leupoldt A, Dahme B. Differentiation between the sensory and affective dimension of dyspnea during resistive load breathing in normal subjects. *Chest.* 2005;128(5):3345-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.5.3345>
 16. Orr RS, Jordan AS, Catchside P, Saunders NA, McEvoy RD. Sustained isocapnic hypoxia suppresses the perception of the magnitude of inspiratory resistive loads. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(1):47-55.
 17. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81. <http://dx.doi.org/10.1249/00005768-198205000-00012>
 18. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement : guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
 19. Pereira CA. Espirometria. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S1-S82.
 20. Pereira CA, Barreto SP, Simões JG, Pereira FW, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol.* 1992;18(1):10-22.
 21. Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax.* 1984;39:535-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.39.7.535>
 22. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):719-27. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600007>
 23. Ainsworth BE, Bassett DR Jr, Strath SJ, Swartz AM, O'Brien WL, Thompson RW, et al. Comparison of three methods for measuring the time spent in physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(9 Suppl):S457-64. <http://dx.doi.org/10.1097/00005768-200009001-00004>
 24. Eckert DJ, Catchside PG, McDonald R, Adams AM, Webster KE, Hlavac MC, et al. Sustained hypoxia depresses sensory processing of respiratory resistive loads. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(8):1047-54. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200505-6990C>
 25. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Lahive K, Fencel V, Teghtsoonian M, et al. Distinguishable sensations of breathlessness induced in normal volunteers. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(4):1021-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/140.4.1021>
 26. Paulus MP, Flagan T, Simmons AN, Gillis K, Kotturi S, Thom N, et al. Subjecting elite athletes to inspiratory breathing load reveals behavioral and neural signatures of optimal performers in extreme environments. *PLoS One.* 2012;7(1):e29394. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0029394>

Sobre os autores

Bruna Ziegler

Fisioterapeuta. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Andréia Kist Fernandes

Médica. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Paulo Roberto Stefani Sanches

Engenheiro Biomédico. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Glauco Luís Konzen

Médico. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Paulo de Tarso Roth Dalcin

Professor Associado. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Colagenose pulmão dominante em pacientes com doença pulmonar intersticial: prevalência, estabilidade funcional e manifestações extratorácicas comuns*

Lung-dominant connective tissue disease among patients with interstitial lung disease: prevalence, functional stability, and common extrathoracic features

Daniel Antunes Silva Pereira, Olívia Meira Dias, Guilherme Eler de Almeida, Mariana Sponholz Araujo, Letícia Barbosa Kawano-Dourado, Bruno Guedes Baldi, Ronaldo Adib Kairalla, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

Resumo

Objetivo: Descrever as características de uma coorte de pacientes com colagenose pulmão dominante (CPD). **Métodos:** Estudo retrospectivo de pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI), anticorpo antinuclear (ANA) positivo ($\geq 1/320$), com ou sem autoanticorpos específicos, e com a presença de ao menos uma manifestação clínica sugestiva de doença do tecido conjuntivo (DTC). **Resultados:** Dos 1.998 avaliados, 52 preencheram inicialmente os critérios para o diagnóstico de CPD: 37% eram homens; a média de idade ao diagnóstico era de 56 anos e a mediana do tempo de seguimento era de 48 meses. Durante o seguimento, 8 pacientes preencheram os critérios para um diagnóstico definitivo de DTC. Os 44 pacientes restantes formaram o grupo CPD, no qual as manifestações extratorácicas mais prevalentes foram artralgia, doença do refluxo gastroesofágico e fenômeno de Raynaud. Os autoanticorpos mais prevalentes nesse grupo foram ANA (89%) e anti-SSA (anti-Ro, 27%). A média de CVF no início e na última avaliação foi de 69,5% e 74,0% do predito, respectivamente ($p > 0,05$). Pneumonia intersticial não específica e pneumonia intersticial usual foram identificadas em 45% e 9% das TCARs, respectivamente; 36% das TCARs eram não classificáveis. Uma prevalência semelhante foi identificada na histologia. Dilatação esofágica difusa foi identificada em 52% das TCARs. Capilaroscopia subungueal foi realizada em 22 pacientes; 17 apresentavam um padrão de esclerodermia. **Conclusões:** No grupo CPD, houve predominância feminina, e os pacientes apresentaram alterações espirométricas leves ao diagnóstico, com diferentes padrões de DPI, em sua maioria não classificáveis, tanto em TCAR como na histologia. Estabilidade funcional foi identificada no seguimento. A dilatação esofágica em TCAR e o padrão de esclerodermia na capilaroscopia subungueal foram achados frequentes que poderiam servir como critérios diagnósticos.

Descritores: Pneumonias intersticiais idiopáticas; Autoanticorpos; Doenças do tecido conjuntivo; Autoimunidade.

Abstract

Objective: To describe the characteristics of a cohort of patients with lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD). **Methods:** This was a retrospective study of patients with interstitial lung disease (ILD), positive antinuclear antibody (ANA) results ($\geq 1/320$), with or without specific autoantibodies, and at least one clinical feature suggestive of connective tissue disease (CTD). **Results:** Of the 1,998 patients screened, 52 initially met the criteria for a diagnosis of LD-CTD: 37% were male; the mean age at diagnosis was 56 years; and the median follow-up period was 48 months. During follow-up, 8 patients met the criteria for a definitive diagnosis of a CTD. The remaining 44 patients comprised the LD-CTD group, in which the most prevalent extrathoracic features were arthralgia, gastroesophageal reflux disease, and Raynaud's phenomenon. The most prevalent autoantibodies in this group were ANA (89%) and anti-SSA (anti-Ro, 27%). The mean baseline and final FVC was 69.5% and 74.0% of the predicted values, respectively ($p > 0.05$). Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia patterns were found in 45% and 9% of HRCT scans, respectively; 36% of the scans were unclassifiable. A similar prevalence was noted in histological samples. Diffuse esophageal dilatation was identified in 52% of HRCT scans. Nailfold capillaroscopy was performed in 22 patients; 17 showed a scleroderma pattern. **Conclusions:** In our LD-CTD group, there was predominance of females and the patients showed mild spirometric abnormalities at diagnosis, with differing underlying ILD patterns that were mostly unclassifiable on HRCT and by histology. We found functional stability on follow-up. Esophageal dilatation on HRCT and scleroderma pattern on nailfold capillaroscopy were frequent findings and might come to serve as diagnostic criteria.

Keywords: Idiopathic interstitial pneumonias; Autoantibodies; Connective tissue diseases; Autoimmunity.

*Trabalho realizado no Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Daniel Antunes Silva Pereira. Divisão de Pneumologia, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º andar, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 2661-5695. E-mail: daspereira@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 29/9/2014. Aprovado, após revisão, em 27/2/2015.

Introdução

Há um dilema envolvendo a classificação de pacientes com doenças pulmonares intersticiais (DPIs) e características clínicas sugestivas de *formes frustes* (formas limitadas) de doença do tecido conjuntivo (DTC), pois esses pacientes não preenchem os critérios reumatológicos aceitos para um diagnóstico definitivo de DTC.⁽¹⁻³⁾ Desde que o padrão de pneumonia intersticial não específica (PINE) foi reconhecido pela primeira vez como uma possível doença independente, o mesmo tem sido fortemente associado a DTC.⁽⁴⁾ Estudos anteriores mostraram características diferentes em relação ao prognóstico e história natural da pneumonia intersticial idiopática (PII) com “sabor reumatológico” mas sem um diagnóstico definitivo de DTC.⁽⁵⁻⁷⁾ A maioria desses estudos partiu da histologia de PINE para escrutinar as características clínicas, fisiológicas e tomográficas dos pacientes. Porém, ainda não está claro se outros padrões de DPI estão associados a esse subgrupo, e apenas alguns estudos consideraram padrões que são exclusivamente de pneumonia intersticial usual (PIU)^(8,9) ou mistos.^(6,10) Embora pacientes com DTC e DPI apresentem melhor sobrevida, independentemente da histologia,⁽¹¹⁻¹³⁾ ainda há incertezas em relação a como, isoladamente, a positividade de autoanticorpos em PII afeta a evolução natural da doença e a resposta ao tratamento.^(7,14)

Fischer et al.⁽⁴⁾ recentemente propuseram collagenose “pulmão dominante”, ou CPD, como uma nova classificação e o termo mais adequado para descrever a associação entre DPI e DTC não diferenciada, a qual até então era designada por uma miríade de termos. Os autores propuseram critérios provisórios abrangentes e restritivos que reconhecem qualquer padrão clássico de DPI como uma possível associação com CPD. Positividade para autoanticorpos que são mais específicos, com especial atenção a seus títulos, e características histológicas fortemente associadas a doenças vasculares do colágeno também foram incluídas na definição de CPD proposta pelos autores.⁽⁴⁾

Levantamos a hipótese de que seriam necessários critérios abrangentes e restritivos para se definir a CPD de forma apropriada. Levantamos ainda a hipótese de que a definição seria mais precisa se as DPIs fossem acompanhadas não apenas de positividade de autoanticorpos, mas também de qualquer manifestação extratorácica de DTC. O principal objetivo deste estudo foi caracterizar uma coorte retrospectiva de pacientes brasileiros

que preencheram os critérios clínicos, funcionais, sorológicos, tomográficos e histológicos para um diagnóstico de CPD, incluindo a presença de manifestações extratorácicas. Também se avaliou como a fisiologia pulmonar se comporta durante todo o seguimento em pacientes com CPD.

Métodos

Pacientes

Trata-se de um estudo retrospectivo de pacientes com DPI atendidos no ambulatório de um hospital universitário terciário no Brasil ao longo dos últimos 16 anos (1996-2012). Dentre os 1.998 casos do banco de dados de portadores de DPI, foram selecionados 75 nos quais os pacientes preencheram os critérios de CPD propostos por Fischer et al.,⁽⁴⁾ conforme detalhado no Quadro 1, no momento da primeira avaliação clínica. Após os registros terem sido avaliados por uma equipe multidisciplinar composta por radiologistas, patologistas e pneumologistas com experiência no diagnóstico de DPI, foram excluídos os pacientes com formas classificáveis de DTC ou DPIs com etiologias conhecidas, tais como pneumonite de hipersensibilidade, tabagismo e fibrose pulmonar idiopática (FPI). Além disso, foram excluídos os casos nos quais não foram realizados exames complementares básicos iniciais. Um reumatologista também avaliou cada caso incluído na análise.

Coleta de dados

Com base em nossa revisão dos prontuários dos pacientes, selecionamos portadores de DPI com um alto título de anticorpo antinuclear (ANA; $\geq 1/320$) e/ou autoanticorpos específicos positivos, na presença de ao menos uma manifestação extratorácica sugestiva de DTC. Foram coletados dados referentes a características demográficas, comorbidades, características clínicas de DTC (incluindo manifestações extratorácicas clínicas ao diagnóstico e ao longo da evolução da doença), achados de imagem (TCAR de tórax e capilaroscopia subungueal), testes de função pulmonar (TFP) na consulta inicial e na última avaliação disponível, parâmetros biológicos (incluindo os resultados de um amplo painel de autoanticorpos e de exames de sangue de rotina), características histológicas e detalhes do tratamento médico.

Nos dados coletados na avaliação inicial, buscaram-se manifestações extratorácicas sugestivas de DTC, incluindo artrite; artralgia; rigidez matinal; fotossensibilidade; lesões cutâneas,

Quadro 1 – Critérios diagnósticos provisórios propostos para colagenose pulmão dominante.

1. PINE, PIU, PIL, PO e DAD (ou PID se sem história de tabagismo), conforme determinado pela amostra de biópsia pulmonar cirúrgica ou sugerido pela [TCAR] e	
2. Manifestações extratorácicas insuficientes de uma DTC definida para permitir uma designação específica de DTC e	
3. Nenhuma etiologia alternativa identificável para PI e	
4. Qualquer <i>um</i> dos seguintes autoanticorpos ou <i>ao menos duas</i> das [seguintes] características histopatológicas:	
Autoanticorpos	Características histopatológicas
a. ANA de título elevado (> 1:320) ou FR (> 60 IU/mL)	(a) Agregados linfóides com centros germinativos
b. ANA nucleolar	
c. Anti-CCP	
d. Anti-Scl-70	(b) Pleurite extensa
e. Anti-Ro	
f. Anti-La	
g. Anti-dsDNA	(c) Infiltração plasmocitária proeminente
h. Anti-Sm	
i. Anti-RNP	
j. Anti-tRNA sintetase (por ex., Jo-1, PL-7 [e] PL-12)	(d) Colágeno perivascular denso
k. Anti-PM-Scl	
l. Anticentrômero	

Reproduzido, com permissão, de Fischer et al.⁽⁴⁾ e adaptado para uso no Jornal Brasileiro de Pneumologia. PINE: pneumonia intersticial não específica; PIU: pneumonia intersticial usual; PIL: pneumonia intersticial linfocítica; PO: pneumonia de organização; DAD: dano alveolar difuso; PID: pneumonia intersticial descamativa; DTC: doença do tecido conjuntivo; PI: pneumonia intersticial; ANA: anticorpo antinuclear; CCP: *cyclic citrullinated peptide* (peptídeo citrulinado cíclico); Scl: *scleroderma* (esclerodermia); FR: fator reumatoide; Sm: Smith; RNP: ribonucleoproteína; e PM: polimiosite.

tais como “mãos de mecânico” (hiperqueratose das mãos ou dedos), pápulas de Gottron e heliotropo; fenômeno de Raynaud; síndrome *sicca* (boca seca, olhos secos ou resultado positivo no teste de Schirmer); e sintomas gastrointestinais refratários, tais como pirose, regurgitação ácida e disfagia.

Foram coletados os valores iniciais de CVP e VEF₁ e os últimos registrados. Utilizamos técnicas de espirometria padrão, e os valores espirométricos preditos foram derivados a partir dos dados relatados para a população brasileira.⁽¹⁵⁾ Os padrões dos achados de TCAR de tórax provieram de laudos radiológicos feitos por radiologistas experientes na avaliação de DPI e se basearam em critérios de consenso internacional.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Para a padronização dos critérios tomográficos para dilatação esofágica nas imagens de TCAR, dois pneumologistas experientes avaliaram cegamente as TCAR quanto à presença de dilatação esofágica, que ocorre abaixo do arco aórtico com um grande (> 10 mm) foco de ar intraluminal em plano coronal em quatro ou mais imagens axiais consecutivas.⁽¹⁹⁾ O esôfago também foi considerado dilatado quando estava preenchido por líquido ou apresentava nível líquido.⁽²⁰⁾ O painel de autoanticorpos consistiu nos seguintes

testes: ANA (título e padrão), fator reumatoide (FR), anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP, do inglês *anti-cyclic citrullinated peptide*), anti-Ro, anti-La, antirribonucleoproteína (anti-RNP), antitopoisomerase I (anti-Scl-70), anticentrômero, anti-Jo-1, anti-DNA e anti-Smith (anti-Sm). Os padrões histológicos também provieram de laudos anatomopatológicos feitos por experientes patologistas pulmonares e baseados em consensos internacionais.^(16,17)

Análise estatística

As análises estatísticas descritivas foram realizadas utilizando-se o programa estatístico STATA, versão 12.1 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA). As variáveis categóricas foram expressão em proporções, e as variáveis contínuas foram expressas em mediana (intervalo interquartil [IIQ]) ou em média $\pm$ desvio padrão. As medidas estatísticas foram realizadas utilizando-se o teste t de Student, ou o teste de Wilcoxon de postos assinalados (teste U de Mann-Whitney), para variáveis contínuas, e utilizando-se o teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Para a avaliação das associações entre duas variáveis contínuas,

utilizou-se regressão linear múltipla, ajustada para covariáveis de acordo com estratégias de construção de modelos. Realizou-se correção de teste múltiplo (correção de Bonferroni) para os testes paramétricos. Os dados faltantes (todos faltantes completamente ao acaso) foram administrados por meio da análise de caso completo. O nível de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$.

Resultados

Dos 75 pacientes selecionados, 23 foram excluídos da análise por dados espirométricos incompletos. Portanto, houve 52 pacientes que preencheram os critérios de CPD no início (Tabela 1). Aproximadamente metade (28 pacientes) apresentava história de tabagismo, e 21 relataram exposição ambiental relevante, principalmente a mofo (13 pacientes), a qual, no entanto, não era suficientemente consistente para produzir o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade. Ao final do seguimento – após mediana de 61 meses (IIQ, 48,5-78,0 meses) – apenas 8 pacientes preencheram os critérios para um diagnóstico definitivo de DTC (grupo DTC definida): síndrome antissintetase ($n = 3$); esclerose sistêmica ($n = 2$); síndrome de Sjögren ($n = 2$); e artrite reumatoide ($n = 1$). Comparados àqueles que não preencheram os critérios para outro diagnóstico definitivo (isto é, os portadores de CPD), os pacientes do grupo DTC definida apresentaram maior tempo de seguimento e piores resultados de TFP na avaliação inicial, embora as diferenças tenham tido significância estatística apenas marginal (Tabelas 1 e 2). Entre os pacientes do grupo DTC definida, as amostras histológicas apresentavam apenas padrões não classificáveis. Porém, quatro desses pacientes foram submetidos à biópsia transbrônquica. Os grupos DTC definida e CPD não diferiram estatisticamente quanto a nenhuma outra característica, seja ela referente a perfis de autoanticorpos ou a manifestações extratorácicas de DTC.

No grupo CPD ($n = 44$), houve predominância feminina e a mediana do tempo de seguimento foi de 30 meses (IIQ, 16-68 meses), como mostra a Tabela 1. O menor tempo de seguimento foi de 6 meses, e o maior, de 120 meses. Como também se pode observar na Tabela 1, as manifestações extratorácicas mais prevalentes foram artralgia e sintomas de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), ambos em aproximadamente dois terços do grupo, seguidos por fenômeno de Raynaud,

em 14 pacientes (32%); lesões cutâneas, em 13 pacientes (30%); e fraqueza muscular proximal, em 11 pacientes (25%).

Verificou-se que, no grupo CPD, o autoanticorpo mais prevalente foi o ANA, identificado em 39 pacientes, com mediana do título de 1:320 (IIQ, 1:160-1:640), seguido pelo anti-Ro, em 12 pacientes, e pelo FR, em 10 (Tabela 1). Porém, esses pacientes não foram classificados como portadores de CPD somente com base na positividade do ANA. O diagnóstico de CPD pode ser feito com base em título elevado para qualquer autoanticorpo. Portanto, alguns pacientes foram incluídos no grupo CPD por terem título elevado para um autoanticorpo específico apesar de apresentarem título baixo do ANA. Identificou-se título elevado do ANA ($\geq 1:320$) em 22 dos 39 pacientes positivos para ANA, e os demais 17 pacientes positivos para ANA foram incluídos no grupo CPD com base em títulos elevados para anti-Ro (5 pacientes), FR (4 pacientes), anti-Sm (3 pacientes), anti-Jo-1 (2 pacientes), anti-La (2 pacientes) ou anti-DNA (1 paciente).

Capilaroscopia subungueal foi realizada inicialmente em 22 pacientes, dois dos quais posteriormente receberam um diagnóstico definitivo de DTC. Ambos apresentavam alterações capilares com um padrão de esclerodermia e eventualmente preencheram os critérios para esclerose sistêmica. No grupo CPD, anormalidades capilaroscópicas foram identificadas em 15 pacientes, sendo que um padrão de esclerodermia foi observado em 11 (Tabela 1).

Ao diagnóstico, os resultados dos TFP dos pacientes do grupo CPD mostraram restrição leve, evidenciada pelo baixo valor médio da CVF – em porcentagem do predito (CVF%, $69,5\% \pm 21,0\%$) ou em valor absoluto ($2,18 \pm 0,76$ L) – sem padrão obstrutivo (Tabela 2). Após uma mediana de tempo de seguimento de 30 meses (IIQ, 15-57 meses), não houve alterações clinicamente ou estatisticamente significativas no valor médio da CVF ($74\% \pm 22\%$; $2,19 \pm 0,77$ L). Como se pode observar na Figura 1, a análise de regressão linear múltipla comparando a CVF% inicial e final revelou que, mesmo após ajustes para idade, sexo, tratamento, intervalo entre as medidas e título do ANA, os valores iniciais foram os principais preditores dos valores finais ($r^2 = 0,75$; $p < 0,001$). Os indivíduos que preencheram os critérios para um diagnóstico definitivo de DTC tenderam a apresentar pior

Tabela 1 – Características basais e resultados de exames relevantes de 52 pacientes selecionados entre 1.998 portadores de doença pulmonar intersticial atendidos ao longo de 16 anos.

Variável	Total	CPD	DTC definida	Valor de p
	(n = 52)	(n = 44)	(n = 8)	
Idade (anos), média ± dp	56 ± 12	57 ± 12,5	51,5 ± 8,4	NS
Sexo feminino, n (%)	33 (63)	27 (61)	6 (75)	NS
Seguimento (meses), mediana (IIQ)	48 (19-69,5)	30 (16-68)	61 (48,5-78)	0,052
História de tabagismo, n (%)	28 (53)	25 (56)	3 (37)	NS
Manifestações extratorácicas				
Artralgia	34 (65%)	29 (66%)	5 (62%)	NS
Sintomas de DRGE	33 (63%)	30 (68%)	3 (37%)	NS
Fenômeno de Raynaud	17 (32%)	14 (32%)	3 (37%)	NS
Lesões cutâneas	16 (30%)	13 (30%)	3 (37%)	NS
Sintomas sicca	12 (23%)	8 (18%)	4 (50%)	0,07
Fraqueza muscular	13 (25%)	11 (25%)	2 (25%)	NS
Rigidez matinal	6 (11%)	5 (11%)	1 (12,5%)	NS
Positividade de autoanticorpo/título				
ANA, n (%)	44 (84)	39 (89)	5 (62)	0,09
Título, mediana (IIQ)	1:320 (1:160-1:640)	1:320 (1:160-1:640)	1:320 (1:160-1:320)	NS
Título elevado (≥ 1:320), n (%)	25 (58)	22 (57)	3 (60)	NS
FR, n (%)	12 (23)	10 (23)	2 (25)	NS
Título, média ± dp		1:327 ± 224,5	1:293 ± 151	NS
Anti-Ro, n (%)	15 (29)	12 (27)	3 (37)	NS
Anti-La, n (%)	6 (11)	5 (11)	1 (12,5)	NS
Anti-RNP, n (%)	5 (9)	4 (9)	1 (12,5)	NS
Anti-Jo-1, n (%)	6 (11)	4 (9)	2 (25)	NS
Anti-Sm, n (%)	5 (9)	4 (9)	1 (12,5)	NS
Anti-DNA, n (%)	2 (4)	2 (5)	-	NS
Anti-Scl-70, n (%)	1 (2)	1 (3)	-	NS
Anti-CCP, n (%)	2 (4)	1 (3)	1 (12,5)	0,07
Capilaroscopia anormal, n (%)	17 (32)	15 (34)	2 (25)	NS
Padrão de esclerodermia, n (%)	13 (25)	11 (25)	2 (25)	NS
Padrão dos achados de TCAR	(n = 50)	(n = 42)	(n = 8)	
PINE, n (%)	22 (44)	19 (45)	3 (37)	NS
PIU, n (%)	6 (12)	4 (9)	2 (25)	NS
Não classificável, n (%)	18 (36)	16 (38)	2 (25)	NS
Outros, n (%)	4 (8)	3 (7)	1 (12,5)	NS
Envolvimento esofágico, n (%)	26 (52)	22 (52)	4 (50)	NS
Evolução dos achados de TCAR	(n = 40)	(n = 33)	(n = 7)	
Estável, n (%)	22 (55)	19 (57)	3 (42)	NS
Melhora, n (%)	7 (17)	4 (12)	3 (42)	NS
Piora, n (%)	11 (28)	10 (30)	1 (15)	NS
Padrão histológico	(n = 31)	(n = 26)	(n = 5)	
PINE, n (%)	7 (22)	7 (27)	-	NS
PIU, n (%)	4 (13)	4 (15)	-	NS
Outros, n (%)	5 (16)	5 (19)	-	NS
Não classificável, n (%)	15 (48)	10 (38)	5 (100)	0,01
Tratamento	(n = 52)	(n = 44)	(n = 8)	
Nenhum, n (%)	8 (15)	7 (16)	1 (12,5)	NS
Prednisona, n (%)	44 (84)	37 (84)	7 (87)	NS
Prednisona e azatioprina, n (%)	34 (65)	29 (66)	5 (62)	NS

CPD: (pacientes classificados como portadores de) colagenose pulmão dominante; DTC definida: (pacientes que preencheram os critérios para) um diagnóstico definitivo de DTC; NS: não significativo; IIQ: intervalo interquartil; DRGE: doença do refluxo gastroesofágico; ANA: anticorpo antinuclear; FR: fator reumatoide; RNP: ribonucleoproteína; Sm: Smith; Scl: *scleroderma* (esclerodermia); CCP: *cyclic citrullinated peptide* (peptídeo citrulinado cíclico); PINE: pneumonia intersticial não específica; e PIU: pneumonia intersticial usual.

Tabela 2 – Resultados dos testes de função pulmonar nas avaliações inicial e final de 52 pacientes com doença pulmonar intersticial.

Parâmetro	Total	CPD	DTC definida	Valor de p
	(n = 52)	(n = 44)	(n = 8)	
Avaliação inicial				
CVF (L), média ± dp	2,10 ± 0,77	2,18 ± 0,76	1,66 ± 0,75	0,09
CVF (% do predito), média ± dp	67,5 ± 21,9	69,5 ± 21,5	56,6 ± 22,8	0,08
VEF ₁ (L), média ± dp	1,79 ± 0,64	1,86 ± 0,63	1,38 ± 0,63	0,08
VEF ₁ (% do predito), média ± dp	71,9 ± 23,0	74,0 ± 22,3	58,0 ± 24,4	0,08
Avaliação final				
CVF (L), média ± dp	2,14 ± 0,77	2,19 ± 0,77	1,88 ± 0,68	0,24
CVF (% do predito), média ± dp	71,8 ± 22,3	74,0 ± 22,0	61,2 ± 22,2	0,14
VEF ₁ (L), média ± dp	1,74 ± 0,56	1,78 ± 0,56	1,49 ± 0,57	0,28
VEF ₁ (% do predito), média ± dp	72,9 ± 22,0	75,3 ± 21,9	60,0 ± 24,4	0,07

CPD: (pacientes classificados como portadores de) colagenose pulmão dominante; e DTC definida: (pacientes que preencheram os critérios para) um diagnóstico definitivo de DTC.

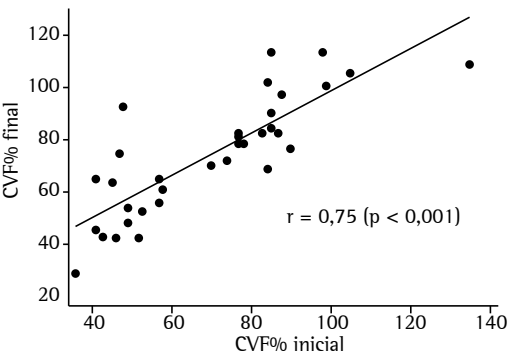


Figura 1 – Análise de regressão linear múltipla entre CVF em porcentagem do predito (CVF%) inicial e final em pacientes com colagenose pulmão dominante (n = 32), mostrando forte correlação entre valores iniciais e finais após ajuste para covariáveis (tempo entre as medidas, idade, sexo, tratamento e título de anticorpo antinuclear).

fisiologia na avaliação inicial, embora a diferença tenha tido significância estatística apenas marginal (Tabela 2).

As TCAR de tórax da primeira avaliação estavam disponíveis em 42 pacientes. Como mostrado na Figura 2, os padrões predominantes foram opacidades em vidro fosco (em 90%), reticulação (em 90%) e bronquiectasias de tração (em 78%). Vinte e dois pacientes apresentaram dilatação esofágica difusa. Distribuição peribroncovascular foi relatada em 11 pacientes, mesmo entre aqueles com padrões de TCAR clássicos considerados definidos. O padrão de TCAR foi classificável em 26 pacientes, sendo que os padrões de PINE e PIU foram identificados em 19 e 4 pacientes, respectivamente. E o mais importante, 36% das TCAR iniciais foram consideradas não classificáveis

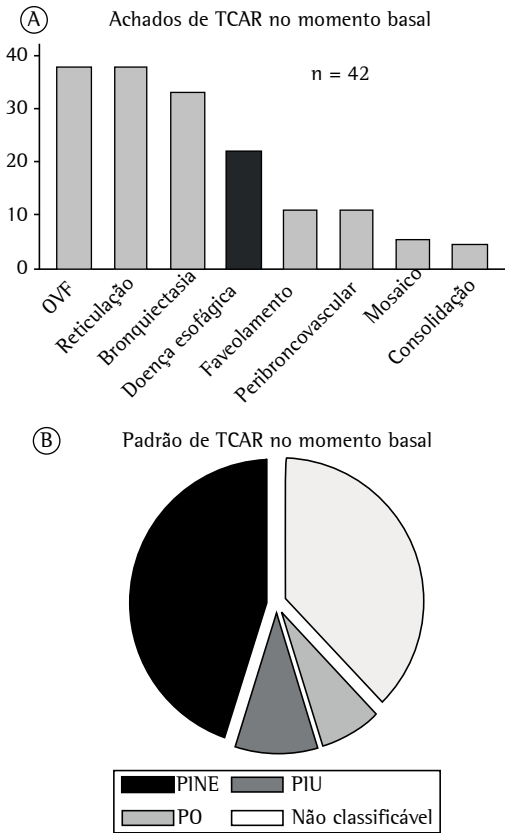


Figura 2 – Achados de TCAR de tórax da primeira avaliação em pacientes com colagenose pulmão dominante. (A) Gráfico de barras da contagem total de achados de TCAR em 42 pacientes. Embora opacidade em vidro fosco (OVF), reticulação e bronquiectasias de tração tenham predominado, cerca de metade das imagens preencheram os critérios publicados para doença esofágica.^[20] (B) Gráfico de pizza dos padrões atribuídos por um radiologista experiente. PINE: pneumonia intersticial não específica; PIU: pneumonia intersticial usual; e PO: pneumonia em organização.

após avaliação de um radiologista torácico experiente. As TCAR de seguimento estavam disponíveis em apenas 33 pacientes, e os achados permaneceram inalterados em 57%.

Os dados histológicos estavam disponíveis em 26 dos pacientes do grupo CPD. Havia 18 amostras cirúrgicas e 8 amostras transbrônquicas, sendo que a avaliação destas foi conclusiva em apenas um paciente com pneumonia em organização. Um padrão não classificável, principalmente transbrônquico, foi observado em 38% das amostras. O padrão predominante nas amostras cirúrgicas foi o de PINE (em 27%), seguido pelos de PIU (em 15%) e de pneumonia em organização (em 16%). A terapia imunossupressora havia sido iniciada em 44 dos pacientes do grupo CPD, e todos eles receberam prednisona. O esquema terapêutico consistiu na combinação de azatioprina e prednisona em 66% dos casos.

Discussão

Relatamos os achados de uma avaliação retrospectiva de um grupo de portadores de CPD caracterizado pela predominância de pacientes jovens do sexo feminino que se queixavam principalmente de artralgia e sintomas de DRGE, apresentaram restrição discreta nos TFP, ficaram estáveis fisiologicamente durante o seguimento e apresentaram um padrão de PINE (em TCAR e na histologia). Os autoanticorpos mais importantes em nossa amostra foram ANA, anti-Ro e FR. Foram observadas alterações capilares com um padrão de esclerodermia em 75% dos pacientes submetidos a capilaroscopia subungueal, e identificou-se dilatação esofágica difusa em metade das TCAR de tórax. Ambos os achados apoiam a relevância do “sabor reumatológico” nesses casos. De uma grande população de pacientes diagnosticados com DPI, apenas aproximadamente 2,6% inicialmente preencheram os critérios etiológicos de CPD. Até o momento, não há nenhuma estimativa da prevalência de CPD nessa população. Vale ressaltar que, após um tempo de seguimento razoável, 15% desses pacientes prospectivamente preencheram os critérios para um diagnóstico definitivo de DTC.

Há um crescente reconhecimento de que DPI pode ser a primeira manifestação ou uma manifestação isolada de DTC.⁽²¹⁾ Em 1995, Homma et al.,⁽²²⁾ após seguirem, por até 11 anos, 68 pacientes nos quais a avaliação inicial não mostrou nenhuma evidência clínica ou sorológica de DTC,⁽¹⁾ mostraram que é possível que as DPIs sejam a

apresentação isolada de DTC oculta. Homma et al.⁽²²⁾ mostraram que a incidência de DTC definida durante seguimento de longo prazo foi de 19%, semelhante à taxa observada no presente estudo, e também não encontraram nenhuma diferença, do ponto de vista clínico ou sorológico, entre portadores de DTC definida e portadores de CPD. Os autores concluíram que não existem marcadores clínicos que sejam úteis para predizer quais pacientes irão desenvolver uma DTC definida.

Desde que Homma et al.⁽²²⁾ sugeriram pela primeira vez que DPIs poderiam ser a manifestação pulmonar de uma doença autoimune sistêmica indefinida, o corpo de literatura sobre o assunto cresceu consideravelmente. Kinder et al.⁽⁵⁾ procuraram determinar se a PINE idiopática é realmente a manifestação pulmonar de uma doença autoimune sistêmica e, consequentemente, a contrapartida respiratória do que os reumatologistas conhecem como DTC indiferenciada (DTCI).⁽²³⁾ Aplicando um conjunto mais amplo de critérios de DTCl, os autores compararam portadores de DTCl com portadores de PII (especificamente portadores de FPI) e concluíram que esses critérios poderiam ser utilizados na predição de PINE.⁽⁵⁾ Esses resultados preliminares foram seguidos pelos de vários estudos de coorte retrospectivos que empregaram critérios diagnósticos e terminologia diferentes para se referirem a portadores de DPI com características ambíguas de DTC. Corte et al.⁽⁷⁾ questionaram a especificidade dos critérios de DTCl na predição de PINE e sugeriram que apenas características específicas como o fenômeno de Raynaud e um perfil demográfico compatível (sexo feminino e idade < 50 anos) poderiam predizer um padrão de PINE nesses pacientes. Portanto, os autores de alguns estudos aplicaram critérios de inclusão mais rigorosos. Um desses estudos foi realizado por Vij et al.,⁽⁶⁾ que então definiram uma entidade à qual se referiram como DPI com características autoimunes. Os autores descreveram um grupo predominantemente de portadores de PIU, no qual PIU foi definida com base em TCs em 62% e histologia em 81%, com características semelhantes às de portadores de FPI (mais velhos e do sexo masculino) e, assim como no presente estudo, prevalência relevante de sintomas de DRGE. Porém, seus achados contrastam com os nossos em relação à prevalência do padrão de DPI, pois reconhecemos a relevância do padrão não classificável para essa população. Os portadores de PII não classificável apenas recentemente

passaram a ser considerados como um possível subgrupo distinto de portadores de DPI. Quando um paciente não pode ser classificado de forma satisfatória, sugere-se o diagnóstico de PII não classificável, que é o reconhecimento de que pode não se chegar ao diagnóstico final após discussão multidisciplinar.^(17,24) Outro estudo retrospectivo previu uma prevalência de 10% de casos não classificáveis em uma grande coorte de DPI caracteristicamente heterogênea em termos de diversas variáveis clínicas.⁽²⁴⁾ É digno de nota que 70% de nossos padrões patológicos finais não classificáveis foram observados em amostras de biópsia transbrônquica, o que está de acordo como os achados de Ryerson et al.,⁽²⁴⁾ que relataram que 69% dos casos não classificáveis identificados em seu estudo eram atribuíveis a amostras de biópsia insuficientes ou indisponíveis. Nossos resultados incorporam o reconhecimento da declaração conjunta da *American Thoracic Society/ European Respiratory Society*, atualizada (2013), sobre a classificação multidisciplinar de DPI, a qual afirma que a pneumonia intersticial não classificável muitas vezes se mostra relacionada a DTC, especialmente quando há sobreposição de padrões histológicos dentro da mesma amostra.⁽¹⁷⁾ Embora a biópsia transbrônquica desempenhe um papel inequívoco na classificação histológica de DPI, as limitações das amostras de biópsia transbrônquica devem ser reconhecidas.⁽²⁵⁾

Quando excluímos os portadores de DTC definida, verificamos uma forte correlação entre a CVF% inicial e final, sugerindo que o principal contribuinte para o valor final é a própria medição inicial (Figura 1). Após ajuste para várias covariáveis, verificamos que os TFP permaneceram estáveis durante todo o seguimento. Apesar do papel inconclusivo desempenhado pelos padrões histológicos e da possibilidade de padrões múltiplos em portadores de CPD, a estabilidade da função pulmonar indica que a doença era mais leve em nossa amostra do que em amostras históricas de pacientes com FPI.⁽¹¹⁾ Essa estabilidade também foi identificada nas TCAR de tórax: na última avaliação, 55% das imagens disponíveis mostraram anormalidades intersticiais estáveis. Em contraste com nosso achado de TFP estáveis, Kinder et al.⁽²⁶⁾ relataram melhora significativamente maior da CVF% durante o seguimento em pacientes com DTCL do que naqueles com FPI. Porém, os autores definiram melhora com um ponto de corte baixo (aumento absoluto $\geq 5\%$), a função pulmonar permaneceu

estável em um terço de sua amostra e os critérios diagnósticos empregados em seu estudo diferiram daqueles aplicados em nosso estudo.

A capilaroscopia subungueal é uma metodologia não invasiva de fácil implementação para avaliação de anormalidades microvasculares comumente encontradas em vários tipos de DTC, especialmente em esclerose sistêmica, polimiosite/ dermatomiosite e DTC mista.⁽²⁷⁾ Em nossa amostra, 22 pacientes foram submetidos a capilaroscopia subungueal, 17 dos quais apresentaram ao menos uma anormalidade microvascular significativa, fundamentando a suspeita de DTC. A sensibilidade e especificidade da capilaroscopia subungueal ainda precisam ser avaliadas. Porém, nos recentes critérios de classificação revisados para esclerose sistêmica do *American College of Rheumatology/ New European League Against Rheumatism*, atribui-se à capilaroscopia apenas um peso menor em um escore de probabilidade – notadamente, o mesmo peso atribuído às anormalidades pulmonares intersticiais.⁽²⁸⁾ Portanto, as alterações microvasculares ainda estão sob escrutínio como preditores de DTC definida.⁽²⁷⁾ Recomendamos fortemente que, em associação com o exame físico minucioso das mãos, a capilaroscopia subungueal seja incluída no arsenal para a avaliação inicial de portadores de DPI, principalmente daqueles sob forte suspeita de DTC, com positividade de autoanticorpo específico, e que apresentam lesões aparentes da pele ou articulações das mãos. Outra característica facilmente identificável e sugestiva de autoimunidade sistêmica associada é a dilatação esofágica em TCAR, reconhecível por um grande foco de ar intraluminal preenchido por líquido ou apresentando nível líquido.⁽²⁰⁾ No presente estudo, observou-se uma prevalência de 50% de comprometimento esofágico, incluindo hérnia de hiato e dilatação esofágica, corroborando nossa alta frequência de sintomas de DRGE e sugerindo que o rastreamento para dismotilidade esofágica é importante quando se suspeita de uma etiologia de DTC.

Nosso estudo apresenta certas limitações, em particular o delineamento retrospectivo, o qual foi responsável por uma considerável quantidade de dados faltantes – obstáculo superado pela realização de uma análise de caso completa. Além disso, os tempos de avaliação variaram muito entre os pacientes, reduzindo a validade externa de nossos resultados e possivelmente contribuindo para uma superestimação da estabilidade fisiológica e uma subestimação das

chances de desenvolvimento de uma DTC definida. O tempo de seguimento foi maior nos pacientes do grupo DTC definida do que nos pacientes do grupo CPD, e a diferença foi estatisticamente significativa, embora apenas marginalmente ($p = 0,052$). Ademais, na maioria dos pacientes da nossa amostra, a difusão do dióxido de carbono não foi medida. Porém, pode-se argumentar que, apesar do debate contínuo sobre a adequação da CVF como um marcador substituto de evolução da doença, a mesma é uma medida fisiológica frequentemente utilizada como tal.^(26,29) Embora as evidências de comprometimento esofágico tenham sido comuns em nossa amostra, isso deve ser interpretado com cautela, pois nossos achados (os quais se basearam em exames de imagem e em sintomas) foram apenas sugestivos de envolvimento esofágico (não foram realizados testes específicos para identificação inequívoca de doença esofágica). Não obstante, este estudo retrospectivo foi o primeiro de seu tipo a incluir pacientes do Brasil, onde a condição econômica pode desempenhar um papel no atraso do diagnóstico e do acesso aos cuidados de saúde. Além do mais, utilizamos um critério mais rigoroso como ponto de partida para a definição de coorte,⁽⁴⁾ permitindo a inclusão de muitos padrões clássicos de DPI no estudo. Até onde sabemos, o nosso é o primeiro estudo a avaliar a importância da avaliação dos capilares subgungueais para o diagnóstico de CPD.

Em suma, um bom número de pacientes com DPI pode apresentar uma ou mais características de DTC sem preencher os critérios diagnósticos estabelecidos para tal. Entre esses pacientes, a doença pulmonar parece ser caracteristicamente leve, sendo a estabilidade funcional a principal característica. A atenção às manifestações extratorácicas padrão de DTC deve ser acompanhada de atenção a sintomas menos objetivos de DRGE, a dilatação esofágica difusa em TCAR e a achados capilaroscópicos específicos. Embora grande parte das evidências atuais referentes à CPD, se não todas, se baseie em delineamentos retrospectivos, cabe destacar a importância de estudos prospectivos envolvendo portadores de CPD. Além disso, a relevância de se subagrupar pacientes com DPI nos grupos idiopático, DTC definida e CPD deve ser avaliada de forma mais abrangente, especificamente em relação a prognóstico e resposta ao tratamento. Caso contrário, essa classificação não terá aplicabilidade em situações da vida real.

Referências

1. Pereira DA, Kawassaki Ade M, Baldi BG. Interpretation of autoantibody positivity in interstitial lung disease and lung-dominant connective tissue disease. *J Bras Pneumol.* 2013;39(6):728-41. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000600012>
2. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(2):136-47. <http://dx.doi.org/10.1097/00000478-199402000-00003>
3. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society Project. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(12):1338-47. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200611-1685OC>
4. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest.* 2010;138(2):251-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0194>
5. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):691-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200702-2200C>
6. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest.* 2011;140(5):1292-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-2662>
7. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, Zappala CJ, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2012;39(3):661-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00174910>
8. Lee JS, Kim EJ, Lynch KL, Elicker B, Ryerson CJ, Katsumoto TR, et al. Prevalence and clinical significance of circulating autoantibodies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2013;107(2):249-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.10.018>
9. Alhamad EH, Al-Kassimi FA, Alboukai AA, Raddaoui E, Al-Hajjaj MS, Hajjar W, et al. Comparison of three groups of patients with usual interstitial pneumonia. *Respir Med.* 2012;106(11):1575-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.07.009>
10. Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, Horton MR, Lechtzin N, Danoff SK. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir Med.* 2009;103(8):1152-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.02.009>
11. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(7):705-11. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200607-9120C>
12. Flaherty KR, Colby TV, Travis WD, Toews GB, Mumford J, Murray S, et al. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1410-5. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200204-3730C>
13. Kairalla RA. Interstitial lung disease in scleroderma. *J Bras Pneumol.* 2005;31(4):1-3.
14. Fischer A, Pfalzgraf FJ, Feghali-Bostwick CA, Wright TM, Curran-Everett D, West SG, et al. Anti-th/to-positivity in a cohort of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1600-5.
15. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>

16. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.ats01>
17. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-48. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
18. Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol*. 2012;38(3):282-91. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000300002>
19. Silva CI, Marchiori E, Souza Júnior AS, Müller NL; Comissão de Imagem da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Illustrated Brazilian consensus of terms and fundamental patterns in chest CT scans. *J Bras Pneumol*. 2010;36(1):99-123. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000100016>
20. Fagundes MN, Caleiro MT, Navarro-Rodriguez T, Baldi BG, Kavakama J, Salge JM, et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Respir Med*. 2009;103(6):854-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.018>
21. Fischer A, Brown KK. Interstitial lung disease in undifferentiated forms of connective tissue disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(1):4-11. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22394>
22. Homma Y, Ohtsuka Y, Tanimura K, Kusaka H, Munakata M, Kawakami Y, et al. Can interstitial pneumonia as the sole presentation of collagen vascular diseases be differentiated from idiopathic interstitial pneumonia? *Respiration*. 1995;62(5):248-51. <http://dx.doi.org/10.1159/000196457>
23. Mosca M, Tavoni A, Neri R, Bencivelli W, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases: the clinical and serological profiles of 91 patients followed for at least 1 year. *Lupus*. 1998;7(2):95-100. <http://dx.doi.org/10.1191/096120398678919787>
24. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2013;42(3):750-7. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00131912>
25. Oliveira CC, Fabro AT, Ribeiro SM, Defaveri J, Capelozzi VL, Queluz TH, et al. Evaluation of the use of transbronchial biopsy in patients with clinical suspicion of interstitial lung disease. *J Bras Pneumol*. 2011;37(2):168-75.
26. Kinder BW, Shariat C, Collard HR, Koth LL, Wolters PJ, Golden JA, et al. Undifferentiated connective tissue disease-associated interstitial lung disease: changes in lung function. *Lung*. 2010;188(2):143-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-009-9226-7>
27. De Angelis R, Grassi W, Cutolo M. A growing need for capillaroscopy in rheumatology. *Arthritis Rheum*. 2009;61(3):405-10. <http://dx.doi.org/10.1002/art.24274>
28. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-55. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>
29. Raghu G, Collard HR, Anstrom KJ, Flaherty KR, Fleming TR, King TE Jr, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinically meaningful primary endpoints in phase 3 clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1044-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201201-0006PP>

Sobre os autores

Daniel Antunes Silva Pereira

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

Olívia Meira Dias

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

Guilherme Eler de Almeida

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

Mariana Sponholz Araujo

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

Leticia Barbosa Kawano-Dourado

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

Bruno Guedes Baldi

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

Ronaldo Adib Kairalla

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

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

Professor Titular de Pneumologia. Departamento de Cardiopneumologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil; e Diretor. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Bronquiolite aspirativa difusa: análise de 20 pacientes consecutivos*

Diffuse aspiration bronchiolitis: analysis of 20 consecutive patients

Xiaowen Hu, Eunhee Suh Yi, Jay Hoon Ryu

Resumo

Objetivo: A aspiração pode causar diferentes síndromes pulmonares, algumas das quais não são bem reconhecidas. O objetivo deste estudo foi avaliar as correlações demográficas, clínicas, radiológicas e histopatológicas da bronquiolite aspirativa difusa (BAD), um distúrbio bronquiocêntrico causado por aspiração recorrente. **Métodos:** Estudo retrospectivo de 20 pacientes consecutivos com BAD atendidos na Clínica Mayo, em Rochester, Minnesota, entre 1 de janeiro de 1998 e 30 de junho de 2014. **Resultados:** A mediana de idade dos pacientes foi de 56,5 anos (variação, 22-76 anos), e a relação homem/mulher foi de 2,3:1,0. Em 18 pacientes, o diagnóstico de BAD foi baseado nos resultados de biópsia do pulmão; nos 2 casos restantes, ele foi baseado em características clínicas e radiológicas, em conjunto com aspiração documentada observada em um estudo de deglutição videofluoroscópico. Em 19 pacientes (95%), foram identificados fatores predisponentes para a aspiração, incluindo doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), abuso de drogas e disfagia. Características de apresentação comuns incluíam tosse, produção de escarro, dispnéia e febre. Doze pacientes (60%) tinham uma história de pneumonias de repetição. Em todos os pacientes, a TC de tórax revelou infiltrado pulmonar bilateral com micronódulos e opacidades do tipo árvore em brotamento. Na maioria dos pacientes, as intervenções destinadas a impedir a aspiração recorrente (por exemplo, terapias anti-DRGE) levaram a uma melhoria nos sintomas de BAD. **Conclusões:** Indivíduos jovens até os de meia-idade com fatores predisponentes reconhecíveis para aspiração e que relatam uma história de pneumonias de repetição apresentam um risco aumentado para BAD. Embora BAD não seja bem reconhecida, certos aspectos na TC de tórax são característicos da doença.

Descritores: Pneumonia aspirativa; Bronquiolite; Refluxo gastroesofágico; Doenças pulmonares intersticiais.

Abstract

Objective: Aspiration can cause a variety of pulmonary syndromes, some of which are not well recognized. The objective of this study was to assess the demographic, clinical, radiological, and histopathological correlates of diffuse aspiration bronchiolitis (DAB), a bronchiolocentric disorder caused by recurrent aspiration. **Methods:** This was a retrospective study of 20 consecutive patients with DAB seen at the Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, between January 1, 1998 and June 30, 2014. **Results:** The median age of the patients was 56.5 years (range, 22-76 years), and the male/female ratio was 2.3:1.0. In 18 patients, the diagnosis of DAB was based on the results of a lung biopsy; in the 2 remaining patients, it was based on clinical and radiological features, together with documented aspiration observed in a videofluoroscopic swallow study. In 19 patients (95%), we identified predisposing factors for aspiration, including gastroesophageal reflux disease (GERD), drug abuse, and dysphagia. Common presenting features included cough, sputum production, dyspnea, and fever. Twelve patients (60%) had a history of recurrent pneumonia. In all of the patients, chest CT revealed bilateral pulmonary infiltrates consisting of micronodules and tree-in-bud opacities. In the majority of patients, interventions aimed at preventing recurrent aspiration (e.g., anti-GERD therapies) led to improvement in the symptoms of DAB. **Conclusions:** Young to middle-aged subjects with recognizable predisposing factors for aspiration and who report a history of recurrent pneumonia are at increased risk for DAB. Although DAB is not well recognized, certain chest CT features are characteristic of the disorder.

Keywords: Pneumonia, aspiration; Bronchiolitis; Gastroesophageal reflux; Lung diseases, interstitial.

*Trabalho realizado na Clínica Mayo, Rochester (MN) EUA, e no Hospital Provincial de Anhui, Universidade Médica de Anhui, Hefei, China.

Endereço para correspondência: Jay Ryu. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Gonda 18 South, Mayo Clinic, 200 First St. SW, Rochester, MN 55905, USA.

Tel. 1 507 284-5398. Fax: 1 507 266-4372. E-mail: ryu.jay@mayo.edu

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 30/11/2014. Aprovado, após revisão, em 7/1/2015.

Introdução

A bronquiolite, caracterizada por inflamação e fibrose das pequenas vias aéreas, tem diversas causas.⁽¹⁾ Em 1996, Matsue et al.⁽²⁾ descreveram a “bronquiolite aspirativa difusa” (BAD): uma doença caracterizada por inflamação crônica dos bronquíolos em virtude de aspiração recorrente. Naquele estudo, o diagnóstico foi feito durante a autópsia em uma coorte composta principalmente de idosos acamados com doenças neurológicas e risco óbvio de aspiração. Mais recentemente, Barnes et al.⁽³⁾ relataram os casos de quatro pacientes relativamente jovens e saudáveis (entre 41 e 59 anos de idade) com infiltrado pulmonar bilateral persistente, os quais receberam diagnóstico de doença bronquiolar difusa causada por aspiração oculta recorrente; o diagnóstico baseou-se na avaliação de espécimes obtidos por meio de biópsia pulmonar cirúrgica. Em virtude de sua apresentação clínica e radiológica atípica, a BAD não é bem reconhecida na prática clínica e frequentemente não é diagnosticada. O objetivo deste estudo foi analisar pacientes com BAD tratados em um centro de referência terciário, a fim de fornecer uma descrição mais detalhada das características demográficas, clínicas e radiológicas e da evolução clínica da doença.

Métodos

Participantes do estudo

Por meio de uma busca computadorizada de prontuários médicos, foram identificados 20 pacientes que receberam diagnóstico de BAD na Clínica Mayo em Rochester, Minnesota, entre 1º de janeiro de 1998 e 30 de junho de 2014, um período de mais de 16 anos. O presente estudo foi aprovado pela Junta Institucional de Revisão da Clínica Mayo.

Dados clínicos

Os prontuários médicos foram minuciosamente examinados, e foram extraídos dados relativos aos seguintes aspectos: idade, gênero, apresentação clínica, comorbidades, fatores predisponentes para aspiração, achados radiológicos, características histopatológicas, diagnóstico, tratamento e acompanhamento. O diagnóstico de BAD foi feito por meio da exclusão de outras possíveis causas de infiltração pulmonar e do emprego dos seguintes critérios diagnósticos⁽²⁾: sintomas

respiratórios (tosse ou dispneia); características típicas de bronquiolite (isto é, micronódulos e opacidades do tipo árvore em brotamento) na TC de tórax e evidências histopatológicas (de biópsia pulmonar) de material estranho ou de células gigantes de corpo estranho, com inflamação bronquiolocêntrica crônica, ou aspiração demonstrada de maneira definitiva em estudo videofluoroscópico da deglutição. Os pacientes com diagnóstico de pneumonia lipóide exógena foram excluídos. Os fatores predisponentes e o diagnóstico de doença pulmonar causada por aspiração foram estabelecidos por consenso com base em uma revisão de todos os prontuários médicos disponíveis.

Análises estatísticas

As variáveis contínuas são apresentadas em forma de mediana e variação (mínimo, máximo), quando apropriado, ao passo que as variáveis categóricas são apresentadas em forma de frequência e porcentagem.

Resultados

Foram identificados 20 pacientes com BAD; 14 (70%) eram do sexo masculino (Tabela 1). A mediana da idade no momento do diagnóstico foi de 56,5 anos (variação: 22-76 anos). A revisão dos prontuários médicos revelou um ou mais fatores predisponentes para aspiração em 19 pacientes (95%), incluindo doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) em sete (35%); história de abuso de drogas em seis (30%); disfagia em cinco

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com bronquiolite aspirativa difusa.

Característica	N = 20
Gênero, n (%)	
Masculino	14 (70)
Feminino	6 (30)
Idade (anos), mediana (variação)	56,5 (22-76)
IMC* (kg/m ²), mediana (variação)	27,4 (17,3-51,8)
Principais apresentações, n (%)	
Tosse	19 (95)
Escarro	16 (80)
Febre	16 (80)
Dispneia	15 (75)
Hemoptise	4 (20)
Pneumonia recorrente	12 (60)

IMC: índice de massa corporal. *Os dados relativos a um paciente estavam incompletos.

(25%) e DRGE com história de abuso de drogas em um (5%). Seis dos sete pacientes com história de abuso de drogas apresentavam dependência crônica de opioides. A mediana da idade dos sete pacientes com DRGE foi de 45 anos (variação: 27-56 anos) e a dos seis pacientes com história de abuso de drogas foi de 56,5 anos (variação: 22-76 anos), em comparação com a mediana de 64 anos de idade (variação: 57-69 anos) dos cinco pacientes com disfagia ($p = 0,14$). Quatro dos oito pacientes com DRGE (incluindo um dos pacientes com história de abuso crônico de drogas) apresentavam sintomas ativos de DRGE (isto é, azia e regurgitação). Os outros quatro pacientes com DRGE receberam diagnóstico de esofagite, feito por meio de endoscopia digestiva alta. Em um desses pacientes, houve refluxo gastroesofágico espontâneo de bário para dentro do esôfago cervical durante um esofagograma. Três desses quatro pacientes foram também submetidos a uma avaliação da motilidade esofágica, e a pressão do esfíncter esofágico inferior foi considerada abaixo do normal em todos os três. Outras comorbidades no momento do diagnóstico de BAD foram doença maligna, em três pacientes (câncer de esôfago, timoma e leucemia linfocítica crônica, respectivamente); depressão, em dois; rinossinusite crônica, em dois; asma, em dois; doença pulmonar obstrutiva crônica, em um; apneia obstrutiva do sono, em um; fibrose cística, em um; e doença arterial coronariana, em um.

Os sintomas de apresentação mais comuns foram tosse (em 95% dos pacientes), produção de escarro (em 80%), febre (em 80%) e dispneia (em 75%). Um paciente não apresentava sintomas ativos, mas foi encaminhado para avaliação de pneumonia recorrente. Doze pacientes (60%) apresentavam história de pneumonia recorrente. Episódios de engasgo foram relatados por cinco (25%) dos 20 pacientes avaliados, embora em apenas três (15%) tenha havido suspeita de que a doença pulmonar tivesse sido causada por aspiração. Em 15 (75%) dos pacientes, não houvera suspeita de aspiração até o diagnóstico de BAD.

Na amostra estudada, a mediana do índice de massa corporal (IMC) foi de 27,4 kg/m² (variação: 17,3-51,8 kg/m²); seis pacientes (30%) eram obesos (IMC ≥ 30 kg/m²). Dezesesseis pacientes (80%) apresentavam história de tabagismo. A ausculta pulmonar revelou estertores crepitantes em 14 pacientes (70%) e sibilância em dois

(10%); não se observou baqueteamento digital. Foram encontrados os resultados de testes de função pulmonar de 11 pacientes. Os resultados revelavam padrão obstrutivo em seis (55%), padrão inespecífico em um (9%) e função normal nos quatro restantes (36%). A DLCO estava abaixo do normal em seis dos 10 pacientes nos quais fora medida. Foram encontrados os resultados de gasometria arterial de oito pacientes, um dos quais apresentava hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg).

Todos os pacientes foram submetidos a exames de imagem do tórax; 17 foram submetidos tanto a radiografia de tórax como a TC de tórax e três foram submetidos apenas a TC de tórax. Observou-se acometimento bilateral em 15 dos 17 pacientes cujas radiografias de tórax estavam disponíveis; o padrão era predominantemente intersticial com distribuição irregular ou difusa, mas foi mais micronodular em três pacientes. A TC de tórax revelou distribuição bilateral das alterações parenquimatosas em 19 pacientes (95%) e distribuição predominantemente posterior dos infiltrados em apenas três (15%). Um paciente com acometimento pulmonar unilateral relatou que sempre dormia sobre o lado ipsilateral. Foram observados micronódulos e opacidades do tipo árvore em brotamento que eram coerentes com bronquiolite na TC de tórax de todos os 20 pacientes (Figura 1); observou-se bronquiectasia em sete pacientes (35%).

Dentre os 20 pacientes avaliados, o diagnóstico de BAD baseou-se no exame do espécime obtido por meio de biópsia pulmonar cirúrgica em 13 (65%); no exame do espécime obtido por meio de biópsia pulmonar transbrônquica em cinco (25%) e nos achados da TC, juntamente com aspiração evidente demonstrada em estudo

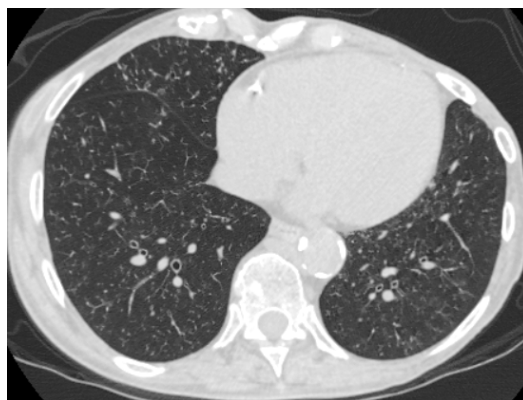


Figura 1 – TCAR de tórax mostrando micronódulos difusos e opacidades do tipo árvore em brotamento.

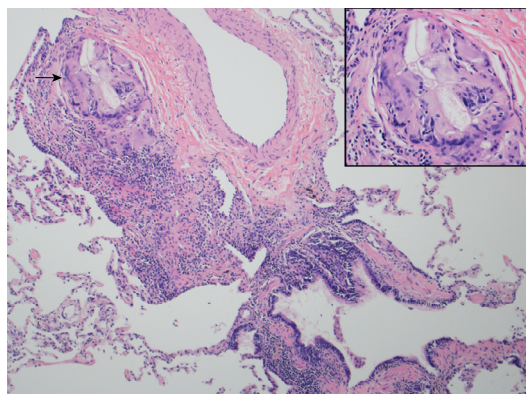


Figura 2 – Fotomicrografia de espessamento das paredes bronquiolares (coloração com H&E; aumento original: 100x), mostrando inflamação crônica e uma célula gigante contendo matéria vegetal (seta; aumento do detalhe interno: 400x).

videofluoroscópico da deglutição, em dois (10%). Dos 13 pacientes diagnosticados com base nos resultados do exame do espécime obtido por meio de biópsia pulmonar cirúrgica (Figura 2), nove haviam sido previamente submetidos a biópsia pulmonar transbrônquica, que se mostrou ineficaz para o diagnóstico. Em oito dos nove, os espécimes obtidos por meio de biópsia haviam sido submetidos a cultura microbiana; culturas positivas foram obtidas em cinco pacientes: quatro foram positivos para *Candida* spp., um foi positivo para *Pseudomonas aeruginosa* e um foi positivo para *Staphylococcus aureus*. Os cinco pacientes nos quais o diagnóstico de BAD baseou-se no exame do espécime obtido por meio de biópsia pulmonar transbrônquica faziam parte de um total de 16 pacientes que haviam sido submetidos a biópsia pulmonar transbrônquica. Dois pacientes (10%) foram diagnosticados com base em achados de TC típicos e aspiração evidente demonstrada em videodeglutograma. Em 15 pacientes (75%), não se suspeitou de aspiração antes do estabelecimento de evidências histopatológicas de BAD em espécimes obtidos por meio de biópsia pulmonar transbrônquica ou cirúrgica (Figura 2).

Dezessete pacientes estavam recebendo tratamento farmacológico para DRGE, que consistia em inibidores da bomba de prótons em 12, em bloqueadores de receptores de histamina tipo 2 em dois e na associação das duas terapias, juntamente com mudanças no estilo de vida, em três. Desses 17 pacientes, 14 já estavam recebendo tratamento farmacológico para DRGE quando

receberam o diagnóstico de BAD. Além disso, o tratamento empírico incluía o uso de prednisona em oito pacientes e broncodilatadores em nove. Não havia nenhuma evidência clara de que esses medicamentos trouxeram benefícios clínicos. A abstinência do abuso de drogas foi alcançada em seis pacientes, levando a melhora em cinco.

Três pacientes foram submetidos a intervenções cirúrgicas para evitar aspiração recorrente: funduplicatura de Nissen em dois e derivação gástrica em Y de Roux em um. Após a cirurgia, não houve recidiva da aspiração em nenhum desses três pacientes.

Dos 15 pacientes cujas informações de acompanhamento estavam disponíveis, 12 apresentaram melhora parcial ou resolução completa dos sintomas e alterações radiológicas ao longo de uma mediana de 8 meses de acompanhamento (variação: 1-74 meses). Dentre os 20 pacientes avaliados, houve quatro mortes: dois pacientes morreram de câncer progressivo 5 e 8 meses, respectivamente, após o diagnóstico de BAD; um paciente morreu de fibrose cística avançada e um paciente dependente de opioides morreu em casa, de causas desconhecidas.

Discussão

Desde 1996, quando Matsuse et al.⁽²⁾ propuseram que se reconhecesse a BAD como uma nova doença com base em seu estudo de autópsias, até hoje, poucos estudos descreveram as características clínicas, radiológicas e histopatológicas da doença.⁽³⁻⁷⁾ O presente estudo envolveu a maior amostra de pacientes com BAD avaliada até o momento.

Nossos resultados mostram que a BAD mais comumente afeta desde indivíduos jovens até indivíduos de meia-idade com fatores predisponentes identificáveis e infiltrado pulmonar bilateral com características radiológicas de bronquiólite. Parece provável que muitos casos de BAD não sejam diagnosticados, porque as características clínicas e radiológicas da BAD não são tipicamente relacionadas com aspiração. Nossos dados também mostram que a DRGE, prevalente na população em geral, foi o mais comum fator predisponente para BAD, seguido de abuso de drogas e disfagia. Em nossos pacientes com BAD, a mediana de idade foi menor naqueles que apresentavam DRGE ou abuso de drogas do que naqueles que apresentavam disfagia. Estudos anteriores demonstraram que a disfagia é um

comum fator de risco de síndromes pulmonares causadas por aspiração, particularmente em indivíduos com doenças neurológicas.^(8,9) Em seu estudo de pacientes idosos com BAD, Matsuse et al.⁽²⁾ constataram que metade dos pacientes apresentava disfagia orofaríngea. Como Barnes et al.,⁽³⁾ identificamos DRGE em quase 40% de nossos pacientes com BAD, o que sugere que o risco de aspiração oculta crônica não se limita aos idosos.

Há relatos de que a prevalência da DRGE em indivíduos que receberam transplante pulmonar é elevada e de que a aspiração contribui para o aparecimento da síndrome da bronquiolite obliterante nesses pacientes.^(10,11) Um estudo recente relatou uma taxa reduzida de declínio da função pulmonar após fundoplicatura laparoscópica em indivíduos que receberam transplante pulmonar e apresentavam DRGE.⁽¹²⁾ Em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, a DRGE é altamente prevalente e o uso de terapia supressiva de ácido apresentou relação com maior sobrevida e uma taxa mais lenta de declínio da função pulmonar.⁽¹³⁾ Como a DRGE é bastante comum, parece justificada a exploração de outras síndromes pulmonares causadas por aspiração oculta, como a BAD.

O abuso de drogas é considerado um fator predisponente comum para pneumonite aspirativa.^(14,15) Assim como a DRGE, o abuso crônico de drogas, que afeta indivíduos relativamente jovens, provavelmente predispõe a aspiração e possivelmente resulta em BAD.⁽¹⁶⁾ Vale ressaltar que todos os nossos pacientes com história de abuso de drogas apresentavam abuso crônico de drogas, que está relacionado com esvaziamento gástrico retardado.⁽¹⁷⁾

Tosse, produção de escarro, dispneia e febre foram os sintomas mais comuns em nossos pacientes com BAD. Foi comum em nossa amostra de pacientes a história de pneumonia recorrente (em 60% dos pacientes), que pode servir de pista para o diagnóstico de doenças pulmonares causadas por aspiração. A pneumonia recorrente com sintomas pulmonares persistentes que não respondem à terapia antimicrobiana deve alertar os clínicos para a possibilidade de aspiração recorrente.^(2,7,18)

Embora as doenças pulmonares causadas por aspiração sejam comuns, algumas formas não são bem reconhecidas.^(19,20) Apenas 25% de nossos pacientes com BAD apresentavam

suspeita clínica de aspiração como causa básica da doença pulmonar. O acometimento pulmonar bilateral foi observado em exames de imagem do tórax na maioria de nossos pacientes com BAD. Embora a pneumonia aspirativa clássica tenha sido relacionada com distribuição predominantemente posterior de infiltrados,⁽²¹⁾ apenas 15% de nossos pacientes com BAD apresentavam essa característica. Isso pode ser explicado pelo pequeno volume e natureza recorrente da aspiração, que ocorre principalmente durante o sono. As frequentes mudanças de posição durante a noite podem levar à distribuição difusa do material aspirado. Em nossos pacientes com BAD, os achados da TC de tórax (micronódulos e opacidades do tipo árvore em brotamento) eram característicos de bronquiolite, refletindo inflamação bronquiolocêntrica crônica causada por aspiração recorrente. O reconhecimento dessas características radiológicas também pode servir de pista importante para o diagnóstico de BAD.⁽³⁾

O tratamento de pacientes com BAD concentra-se na prevenção da aspiração recorrente por meio de intervenções nos fatores de risco subjacentes, tais como a DRGE e o abuso de drogas. Nossos dados mostram que essa estratégia resultou em melhora na maioria dos pacientes com BAD. Embora esses pacientes provavelmente não se beneficiem de terapia antimicrobiana ou corticoterapia, praticamente não há dados sobre a questão. Antes de receber o diagnóstico de BAD (por meio de biópsia pulmonar cirúrgica), um de nossos pacientes foi tratado com prednisona durante 12 semanas por suspeita de pneumonite de hipersensibilidade, e o tratamento não resultou em nenhuma melhora clínica ou radiológica. Ainda não estão completamente definidas as melhores estratégias de tratamento para pacientes com BAD.

O presente estudo tem algumas limitações. A principal limitação é o desenho retrospectivo, que limitou a análise a dados clínicos disponíveis em prontuários médicos. Em virtude dos supracitados obstáculos ao diagnóstico dessa doença, é provável que houvesse em nossa instituição outros pacientes com BAD que não foram diagnosticados e não foram incluídos na amostra estudada.

Concluimos que a BAD é uma doença pulmonar sub-reconhecida, que está relacionada com aspiração recorrente e que pode estar clinicamente oculta. Em geral afeta desde jovens a adultos de meia-idade com fatores de risco de aspiração

identificáveis, mais comumente DRGE. Achados radiológicos coerentes com bronquiolite e história de pneumonia recorrente são pistas importantes para o diagnóstico de BAD.

Referências

- Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(11):1277-92. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200301-053SO>
- Matsuse T, Oka T, Kida K, Fukuchi Y. Importance of diffuse aspiration bronchiolitis caused by chronic occult aspiration in the elderly. *Chest*. 1996;110(5):1289-93. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.110.5.1289>
- Barnes TW, Vassallo R, Tazelaar HD, Hartman TE, Ryu JH. Diffuse bronchiolar disease due to chronic occult aspiration. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(2):172-6. <http://dx.doi.org/10.4065/81.2.172>
- Matsuse T, Teramoto S, Matsui H, Ouchi Y, Fukuchi Y. Widespread occurrence of diffuse aspiration bronchiolitis in patients with dysphagia, irrespective of age. *Chest*. 1998;114(1):350-1. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.114.1.350-a>
- Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Tmoita T, Ouchi Y. Diffuse aspiration bronchiolitis due to achalasia. *Chest*. 2004;125(1):349-50. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.1.349>
- Friedlander AL, Fessler MB. A 70-year-old man with migratory pulmonary infiltrates. *Chest*. 2006;130(4):1269-74. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.4.1269>
- Tseng JC, Hwang CC, Shieh WB. A 62-year-old woman with chronic cough and bronchospasm. *Chest*. 2010;137(1):228-31. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-0962>
- Falsetti P, Acciai C, Palilla R, Bosi M, Carpinteri F, Zingarelli A, et al. Oropharyngeal dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and clinical predictors in patients admitted to a neurorehabilitation unit. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18(5):329-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.01.009>
- Taylor JK, Fleming GB, Singanayagam A, Hill AT, Chalmers JD. Risk factors for aspiration in community-acquired pneumonia: analysis of a hospitalized UK cohort. *Am J Med*. 2013;126(11):995-1001. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.07.012>
- Reder NP, Davis CS, Kovacs EJ, Fisichella PM. The diagnostic value of gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms and detection of pepsin and bile acids in bronchoalveolar lavage fluid and exhaled breath condensate for identifying lung transplantation patients with GERD-induced aspiration. *Surg Endosc*. 2014;28(6):1794-800. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-013-3388-3>
- Davis CS, Mendez BM, Flint DV, Pelletiere K, Lowery E, Ramirez L, et al. Pepsin concentrations are elevated in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis after lung transplantation. *J Surg Res*. 2013;185(2):e101-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2013.06.011>
- Abbassi-Ghadi N, Kumar S, Cheung B, McDermott A, Knaggs A, Zacharakis E, et al. Anti-reflux surgery for lung transplant recipients in the presence of impedance-detected duodenogastroesophageal reflux and bronchiolitis obliterans syndrome: A study of efficacy and safety. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(6):588-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2013.02.009>
- Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2013;1(5):369-76. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70105-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70105-X)
- Christ A, Arranto CA, Schindler C, Klima T, Hunziker PR, Siegemund M, et al. Incidence, risk factors, and outcome of aspiration pneumonitis in ICU overdose patients. *Intensive Care Med*. 2006;32(9):1423-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0277-4>
- Isbister GK, Downes F, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. Aspiration pneumonitis in an overdose population: frequency, predictors, and outcomes. *Crit Care Med*. 2004;32(1):88-93. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000104207.42729.E4>
- Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Pulmonary disease due to aspiration of food and other particulate matter: a clinicopathologic study of 59 cases diagnosed on biopsy or resection specimens. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(5):752-9. <http://dx.doi.org/10.1097/01.pas.0000213418.08009.f9>
- Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008;11(2 Suppl):S105-20.
- Shimada M, Teramoto S, Matsui H, Tamura A, Akagawa S, Ohta K, et al. Nine pulmonary aspiration syndrome cases of atypical clinical presentation, in which the final diagnosis was obtained by histological examinations. *Respir Investig*. 2014;52(1):14-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2013.05.004>
- Prather AD, Smith TR, Poletto DM, Tavora F, Chung JH, Nallamshetty L, et al. Aspiration-related lung diseases. *J Thorac Imaging*. 2014;29(5):304-9. <http://dx.doi.org/10.1097/RTI.0000000000000092>
- Gurski RR, da Rosa AR, do Valle E, de Borba MA, Valiati AA. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Bras Pneumol*. 2006;32(2):150-60. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000200011>
- Komiya K, Ishii H, Umeki K, Kawamura T, Okada F, Okabe E, et al. Computed tomography findings of aspiration pneumonia in 53 patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13(3):580-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0594.2012.00940.x>

Sobre os autores

Xiaowen Hu

Médico Assistente. Seção de Medicina Respiratória, Hospital Provincial de Anhui, Universidade Médica de Anhui, Hefei, China.

Eunhee Suh Yi

Professora de Medicina Laboratorial e Patologia. Faculdade de Medicina da Clínica Mayo, Rochester (MN) EUA.

Jay Hoon Ryu

Professor de Medicina. Faculdade de Medicina da Clínica Mayo, Rochester (MN) EUA.

Expressão do mRNA da *uncoupling protein-2* em camundongos submetidos à hipóxia intermitente*

Uncoupling protein-2 mRNA expression in mice subjected to intermittent hypoxia

Luciana Rodrigues Vieira, Denis Martinez, Luiz Felipe Forgiarini, Darlan Pase da Rosa, Gustavo Alfredo Ochs de Muñoz, Micheli Fagundes, Emerson Ferreira Martins, Carolina Caruccio Montanari, Cintia Zappe Fiori

Resumo

Objetivo: Investigar o efeito da hipóxia intermitente com um modelo de apneia obstrutiva do sono (AOS) sobre a expressão de *uncoupling protein-2* (UCP2), assim como sobre perfis glicêmicos e lipídicos, em camundongos C57BL. **Métodos:** Camundongos C57BL machos foram expostos a hipóxia intermitente ou hipóxia simulada (grupo controle) 8 h/dia durante 35 dias. A condição de hipóxia intermitente envolveu a exposição dos camundongos a uma atmosfera de 92% de N e 8% de CO₂ por 30 s, com redução progressiva de fração de O₂ inspirado até 8 ± 1%, seguida por exposição a ar ambiente por 30 s e repetições do ciclo (480 ciclos no período experimental de 8 h). Os pâncreas foram dissecados para isolar as ilhotas. Foi realizada PCR em tempo real utilizando o método TaqMan. **Resultados:** A expressão do mRNA da UCP2 nas ilhotas pancreáticas foi 20% maior no grupo controle que no grupo hipóxia (p = 0,11). A insulina sérica de jejum foi maior no grupo hipóxia do que no grupo controle (p = 0,01). O modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina indicou que, em comparação com os camundongos controle, aqueles expostos à hipóxia intermitente apresentaram 15% menor resistência à insulina (p = 0,09) e 21% maior função das células beta (p = 0,01). A coloração das ilhotas pancreáticas por imuno-histoquímica não mostrou diferenças significativas entre os grupos em termos da área ou da intensidade das células alfa e beta, marcadas por insulina e glucagon. **Conclusões:** Segundo nosso conhecimento, esta é a primeira descrição do efeito da hipóxia intermitente sobre a expressão da UCP2. Nossos achados sugerem que UCP2 regula a produção de insulina na AOS. Futuras investigações sobre o papel da UCP2 no controle glicêmico em pacientes com AOS são justificadas.

Descritores: Glicemia; Síndromes da apneia do sono; Pâncreas; Células secretoras de glucagon.

Abstract

Objective: To investigate the effect of intermittent hypoxia—a model of obstructive sleep apnea (OSA)—on pancreatic expression of uncoupling protein-2 (UCP2), as well as on glycemic and lipid profiles, in C57BL mice. **Methods:** For 8 h/day over a 35-day period, male C57BL mice were exposed to intermittent hypoxia (hypoxia group) or to a sham procedure (normoxia group). The intermittent hypoxia condition involved exposing mice to an atmosphere of 92% N and 8% CO₂ for 30 s, progressively reducing the fraction of inspired oxygen to 8 ± 1%, after which they were exposed to room air for 30 s and the cycle was repeated (480 cycles over the 8-h experimental period). Pancreases were dissected to isolate the islets. Real-time PCR was performed with TaqMan assays. **Results:** Expression of UCP2 mRNA in pancreatic islets was 20% higher in the normoxia group than in the hypoxia group (p = 0.11). Fasting serum insulin was higher in the hypoxia group than in the normoxia group (p = 0.01). The homeostasis model assessment of insulin resistance indicated that, in comparison with the control mice, the mice exposed to intermittent hypoxia showed 15% lower insulin resistance (p = 0.09) and 21% higher pancreatic β -cell function (p = 0.01). Immunohistochemical staining of the islets showed no significant differences between the two groups in terms of the area or intensity of α - and β -cell staining for insulin and glucagon. **Conclusions:** To our knowledge, this is the first report of the effect of intermittent hypoxia on UCP2 expression. Our findings suggest that UCP2 regulates insulin production in OSA. Further study of the role that UCP2 plays in the glycemic control of OSA patients is warranted.

Keywords: Blood glucose; Sleep apnea syndromes; Pancreas; Glucagon-secreting cells.

*Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Carolina Caruccio Montanari. Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel. 55 51 3359-8289. E-mail: carolmontanari@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; bolsa de doutorado para CZ Fiori e bolsa de pesquisa para D Martinez).

Recebido para publicação em 17/9/2014. Aprovado, após revisão, em 5/12/2014.

Introdução

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada pelo colapso recorrente da faringe durante o sono. Cada evento apneico resulta em dessaturação de oxigênio e, ocasionalmente, em microdespertar, causando hipóxia intermitente, estresse oxidativo e fragmentação do sono.⁽¹⁾ Até 32% da população adulta é acometida pela AOS.⁽²⁾

Diversos desfechos cardiovasculares e metabólicos têm sido atribuídos à AOS.⁽³⁾ A síndrome metabólica compartilha várias características com a AOS, incluindo obesidade, hiperlipidemia, hipertensão e resistência à insulina, que podem estar implicadas em maior risco de doença cardiovascular.⁽⁴⁻⁶⁾ Em pacientes com AOS, pode-se melhorar a síndrome metabólica por meio de tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas,⁽⁷⁻⁹⁾ indicando uma relação causal entre as duas condições.

Modelos experimentais que submetem animais à hipóxia intermitente são utilizados para estudar as consequências da AOS. Há relatos de resistência à insulina e de alterações metabólicas após exposição a esses modelos.^(10,11) Os mecanismos subjacentes às alterações induzidas pela hipóxia intermitente no metabolismo da glicose ainda não foram totalmente explorados.

A *uncoupling protein-2* (UCP2) é um regulador negativo da secreção de insulina das células beta pancreáticas.⁽¹²⁻¹⁴⁾ As UCPs, localizadas na membrana mitocondrial interna, translocam prótons do espaço intermembranar para a matriz mitocondrial. Os prótons que vazam através de uma UCP não podem mais ser utilizados para conduzir a rotação da ATP sintase, e, assim, esse vazamento de prótons diminui a geração de ATP. Ao reduzir a síntese de ATP, a UCP2 regula a secreção de insulina estimulada por glicose.⁽¹⁵⁾ Os radicais livres gerados durante a hipóxia-reoxigenação na apneia do sono podem desempenhar um papel regulador nas células beta pancreáticas.⁽¹⁶⁾ Essa é a fundamentação para a investigação de uma possível relação apneia-UCP2.

Em virtude das proporções epidêmicas que o diabetes e a AOS estão assumindo, há interesse em entender a interação entre essas duas condições. Em uma extensa pesquisa da literatura, não encontramos nenhuma referência à regulação molecular da secreção de insulina na AOS. Nossa hipótese era que a hipóxia intermitente alteraria a expressão da UCP2. Portanto, investigamos o efeito da hipóxia intermitente na expressão da UCP2 pancreática em camundongos C57BL.

Métodos

Animais e hipóxia intermitente

Foram avaliados 36 camundongos C57BL machos, em dois grupos: um grupo exposto a hipóxia intermitente (grupo hipóxia, n = 18) e outro submetido a hipóxia simulada (grupo controle, n = 18). Todos os camundongos tinham 8-9 semanas de idade no início do estudo. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com o Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório,⁽¹⁷⁾ e o protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em Porto Alegre, RS (Protocolo nº 09-300).

Grupos de 6 camundongos permaneceram alojados em condições de temperatura controlada (22,5-24,5°C), em ciclo claro-escuro de 12 h (luzes acesas às 7h00), e receberam ração padrão para camundongos e água à vontade. Utilizando uma balança de precisão com resolução de 0,01 g (AS 5500C; Marte Científica, São Paulo, Brasil), pesamos os camundongos no início do estudo e, posteriormente, a cada 3 dias, até o final do experimento. As ração padrão em cada gaiola foram pesadas diariamente, para quantificação da ingestão de alimentos.

Ao longo de 35 dias, durante 8 h por dia no período de luzes acesas (das 9h00 às 17h00), os camundongos foram colocados no sistema de hipóxia intermitente. Na condição de hipóxia intermitente, uma mistura de gás composta por 92% de nitrogênio e 8% de CO₂ foi administrada na câmara de hipóxia por 30 s, progressivamente reduzindo a fração inspirada de oxigênio (FiO₂) de 21% para um nadir de 8 ± 1%. Em seguida, um ventilador moveu ar ambiente para dentro da câmara por 30 s, restaurando a FiO₂ para 21% em 5 s. Portanto, cada ciclo de hipóxia/normoxia teve a duração de 60 s (60 ciclos/h), para um total de 480 ciclos de hipóxia durante o período de 8 h. Na condição controle (normoxia; hipóxia simulada), os camundongos permaneceram alojados em uma gaiola adjacente e foram expostos aos mesmos ciclos de ventilador desligado/ventilador ligado, embora nenhuma mistura gasosa tenha sido administrada na câmara em momento algum.

No final do período experimental, os animais foram submetidos a jejum de 6-10 h e, em seguida, foram anestesiados por injeção intraperitoneal de cetamina (100 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg). Após a confirmação da anestesia, amostras de

sangue foram coletadas do seio retro-orbital. A sangria dos camundongos foi realizada durante o procedimento. As amostras de sangue foram centrifugadas a 10.000 rpm por 10 min a 4°C para obtenção das amostras de soro. Os pâncreas de 12 camundongos por grupo foram dissecados, extraídos, embebidos por 24 h em cinco volumes de reagente de armazenamento de tecido (RNAlater®; Applied Biosystems/Ambion, Austin, TX, EUA) e armazenados a 4°C por toda a noite, sendo em seguida congelados a -80°C até a análise. Os pâncreas de 6 camundongos por grupo foram fixados em formalina a 10% por 24 h e incluídos em parafina para processamento futuro.

PCR em tempo real para UCP2, imuno-histoquímica das ilhotas e ensaios bioquímicos

Os pâncreas foram descongelados, dissecados para isolar as ilhotas e homogeneizados em solução otimizada à base de guanidina/fenol para lise. O RNA total foi isolado utilizando-se solução reagente TRI (Applied Biosystems/Ambion). A quantificação e teste de qualidade do RNA foram realizados por medição fotométrica em espectrofotômetro (ND-1000; NanoDrop Technologies, Wilmington, DE, EUA). Utilizando-se um kit de transcrição reversa High Capacity cDNA (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA), cDNA foi sintetizado a partir de 2 µg de RNA altamente purificado (A260/A280 > 1,95). O cDNA foi armazenado a -20°C e diluído em água livre de DNase (1:100) antes da quantificação relativa por PCR em tempo real. A análise de expressão gênica foi realizada utilizando-se o método TaqMan para o gene UCP2 (Mm00627598_m1; Applied Biosystems), com as seguintes sequências de *primers*: *forward*, 5'-ACAAGACCATTGCACGAGAG-3' e *reverse*, 5'-ATGAGGTTGGCTTCAGGAG-3'. Os resultados foram normalizados para expressão de gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH, do inglês *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*). A ciclagem térmica foi realizada em sistema de PCR em tempo real (StepOne™; Applied Biosystems).

A expressão gênica foi quantificada utilizando-se o método 2-ΔΔCt (ciclo limiar).⁽¹⁸⁾ Cada amostra foi analisada em duplicata, e o valor de ΔCt foi obtido subtraindo-se o valor de Ct do GAPDH do valor de Ct do gene UCP2. Para o cálculo da diferença entre os grupos, a média do valor de ΔCt obtida para o grupo controle foi utilizada para o cálculo de ΔΔCt do gene (2-ΔΔCt).

Os pâncreas incluídos em parafina foram cortados em secções de 5 µm. As secções foram montadas em lâminas de vidro, revestidas com 3-aminopropiltrioetoxissilano, desparafinizadas em xileno (duas mudanças, 5 min cada) e reidratadas em uma série graduada de etanol (quatro lavagens sucessivas), sendo em seguida imersas em água destilada e PBS. Para a recuperação antigênica, as lâminas foram imersas em tampão citrato de sódio a 10 mM, pH 6,0, aquecidas em micro-ondas por 21 min e resfriadas até a temperatura ambiente. Para inibição da atividade da peroxidase endógena, as lâminas foram imersas duas vezes em peróxido de hidrogênio a 5% por 15 min. Os sítios não específicos de ligação de anticorpos foram bloqueados com leite em pó desnatado a 5% diluído em PBS por 20 min. A marcação imuno-histoquímica para células beta e alfa foi realizada utilizando-se o anticorpo policlonal anti-insulina de porquinho-da-índia (A0564, diluição de 1:200; Dako, Carpinteria, CA, EUA) e o anticorpo policlonal anti-glucagon de coelho (GA 1181, 1:4.000; Enzo Life Sciences, Farmingdale, NY, EUA), respectivamente. Após três lavagens, em água corrente, água destilada e PBS, respectivamente, as lâminas foram incubadas por 1 h em câmara de umidade à temperatura ambiente. Foram então lavadas uma vez com água destilada e três vezes com PBS e, em seguida, foram incubadas com um anticorpo secundário (Picture-MAX Polymer Kit; Invitrogen, Camarillo, CA, EUA) por 30 min na câmara de umidade. A revelação das lâminas foi realizada utilizando-se 3,3'-diaminobenzidina como cromógeno, de acordo com as instruções do fabricante. As lâminas foram então contraincubadas com hematoxilina de Harris por 20 s, lavadas em água corrente e enxaguadas com hidróxido de amônio para se obter uma cor azul clara. Em seguida, foram lavadas uma vez com água, duas vezes com etanol e três vezes com xilol. Todas as secções foram analisadas em microscópio de luz (aumento, 400×), digitalizadas e avaliadas utilizando-se um sistema de análise de imagem por computador (Image-Pro Plus, version 6.0; Media Cybernetics, Bethesda, MD, EUA). A área de células beta nas ilhotas foi determinada pela área celular positiva para insulina, que foi calculada como a razão entre a área intrailhota positiva para insulina e a área total da ilhota. A área relativa do glucagon, que representava a quantidade de células alfa em cada ilhota, foi avaliada pelo mesmo método. Os índices de células

positivas para insulina e de células positivas para glucagon para cada grupo foram calculados como a média de pelo menos 24 secções. Os núcleos não foram levados em consideração para a análise da composição celular das ilhotas.

Os níveis de glicemia de jejum, colesterol total, HDL colesterol e triglicérides foram medidos por métodos enzimáticos colorimétricos utilizando-se kits disponíveis comercialmente (Labtest Diagnostics, Belo Horizonte, Brasil). Os níveis de LDL colesterol foram estimados pela fórmula de Friedewald⁽¹⁹⁾:

$$LDL\text{ colesterol} = (colesterol\ total - HDL\ colesterol - triglicérides) / 5$$

A insulina sérica de jejum foi determinada utilizando-se um kit ELISA insulina de camundongo (ALPCO Diagnostics, Salem, NH, EUA). O glucagon sérico de jejum foi quantificado utilizando-se um kit de imunoensaio enzimático (EIA; Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA). Para a avaliação do grau de resistência à insulina, foi calculado o valor do modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR, do inglês *homeostasis model assessment of insulin resistance*) utilizando-se a seguinte fórmula⁽²⁰⁾:

$$HOMA-IR = \text{insulina sérica de jejum} (\mu\text{U/mL}) \times \text{glicemia de jejum} (\text{mmol/L}) / 22,5$$

Além disso, calculou-se o valor do HOMA da função das células beta pancreáticas (HOMA-β) da seguinte maneira:

$$HOMA-\beta = [\text{nível de insulina sérica de jejum} (\mu\text{U/mL}) \times 20] / [\text{nível de glicemia de jejum} (\text{mmol/L}) - 3,5]$$

Análise estatística

Os dados foram tabulados e expressos em medianas e intervalos interquartis e em gráficos *box plot* mostrando os percentis 10, 25, 50, 75 e 90, assim como os valores aberrantes. O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparação entre grupos em relação à mediana do mRNA da UCP2, à área celular positiva para insulina/glucagon e aos valores dos doseamentos bioquímicos. O peso corporal em cada grupo foi ajustado para ingestão de alimentos utilizando-se o método das equações de estimação generalizadas (EEG), seguido por comparações pareadas com correção sequencial de Bonferroni. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A significância estatística foi

assumida se a probabilidade de erro alfa fosse $< 0,05$.

Resultados

Os dados mostrando a expressão da UCP2 em ambos os grupos são apresentados na Figura 1A. A expressão relativa da UCP2 foi 16% menor no grupo hipóxia do que no grupo controle, (0,82 [0,71-0,94] vs. 0,98 [0,78-1,19]), embora a diferença entre os dois grupos não tenha sido significativa ($p = 0,11$).

Os níveis de glicemia de jejum (Figura 1B) foram 12% menores no grupo hipóxia do que no grupo controle (144 [115-156] vs. 163 [133-184] mg/dL; $p = 0,025$). Os níveis de insulina sérica de jejum (Figura 1C) foram 5% maiores no grupo hipóxia em comparação ao grupo controle (0,44 [0,42-0,46] vs. 0,42 [0,40-0,44] ng/mL; $p = 0,01$). Os níveis de glucagon sérico de jejum (Figura 1D) foram 37% menores no grupo hipóxia do que no grupo controle (6,84 [3,64-9,90] vs. 10,87 [7,43-14,21] ng/mL; $p = 0,023$).

Após a exposição à hipóxia intermitente, o valor médio do HOMA-IR (Figura 1E) foi 15% menor no grupo hipóxia do que no grupo controle, embora a diferença não tenha sido significativa (3,45 [3,00-4,17] vs. 4,06 [3,35-4,55]; $p = 0,095$). O valor médio do HOMA-β (Figura 1F) foi 21% maior no grupo hipóxia do que no grupo controle (46,6 [42-74] vs. 36,6 [29-52]; $p = 0,014$).

Conforme mostrado na Figura 2, a área relativa de células positivas para insulina no grupo hipóxia não foi significativamente maior do que no grupo controle: 0,62 [0,56-0,67] vs. 0,56 [0,51-0,59] respectivamente ($p = 0,14$). A área de células positivas para glucagon foi de 0,10 [0,06-0,15] no grupo hipóxia e de 0,09 [0,08-0,17] no grupo controle ($p = 0,67$).

Os parâmetros do perfil lipídico foram comparados entre os grupos. Os camundongos expostos a hipóxia intermitente não diferiram significativamente dos camundongos controle em relação aos triglicérides séricos de jejum e aos níveis de HDL, LDL e colesterol total.

Os pesos corporais permaneceram relativamente estáveis durante o período de estudo de 35 dias: $23,7 \pm 0,3$ g no dia 1 versus $25,1 \pm 0,3$ g no dia 35 no grupo controle; e $24,6 \pm 0,5$ g no dia 1 versus $24,8 \pm 0,3$ g no dia 35 no grupo hipóxia. O peso corporal inserido como variável dependente no modelo de EEG não mostrou nenhum efeito da alocação dos grupos ou da ingestão de alimentos. O tempo teve um efeito significativo, e houve

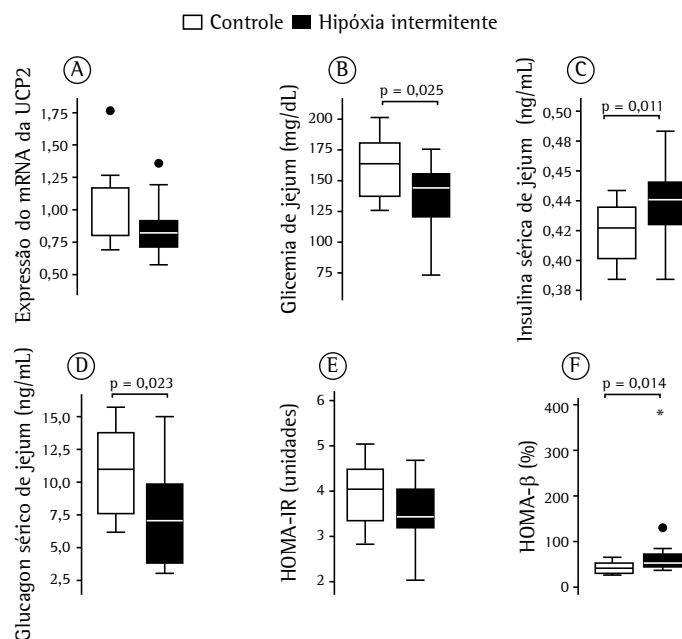


Figura 1 – Gráficos *box plot* das variáveis do metabolismo da glicose mostrando os percentis 10, 25, 50, 75 e 90; os valores aberrantes (círculos cheios); e os aberrantes extremos (asterisco). UCP2: *uncoupling protein-2* (proteína desacopladora 2); HOMA-IR: *homeostasis model assessment of insulin resistance* (modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina); e HOMA-β: *homeostasis model assessment of pancreatic β-cell function* (modelo de avaliação da homeostase da função das células beta pancreáticas). Valores de p foram calculados utilizando-se o teste U de Mann-Whitney.

uma interação significativa entre tempo e grupo ($p < 0,001$ para ambos).

Discussão

Segundo nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo a analisar o efeito de um modelo de AOS baseado em hipóxia intermitente sobre a expressão do mRNA da UCP2 no pâncreas. Nesse modelo, a exposição a 480 ciclos por dia de hipóxia intermitente com um nadir de FiO_2 de 8% por 35 dias resultou em níveis de expressão do mRNA da UCP2 menores do que os observados para a condição controle, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Esses resultados preliminares suplementam o conhecimento atual sobre os mecanismos subjacentes às consequências metabólicas da AOS, gerando diversas hipóteses. A ausência de redução significativa na expressão da UCP2 no grupo hipóxia pode indicar que a hipóxia intermitente não tem efeito sobre a expressão da UCP2 ou que ela promove a *downregulation* desta expressão para um grau abaixo do limiar do

poder estatístico permitido pelo pequeno número de animais avaliados.

Os resultados do presente estudo contribuem para o debate sobre as alterações metabólicas induzidas pela AOS. Nossos dados mostram que os camundongos expostos a hipóxia intermitente apresentaram menores níveis séricos de glicose e glucagon de jejum do que os camundongos controle. Estudos anteriores demonstraram que camundongos expostos a hipóxia intermitente apresentam níveis de glicose elevados^(10,21) ou diminuídos.⁽¹¹⁾ Nossos achados estão de acordo com os deste último estudo, que envolveu camundongos C57BL/6J magros e obesos expostos a hipóxia intermitente crônica por 5 dias.⁽¹¹⁾ Nos camundongos magros, os níveis de glicose e a resistência à insulina diminuíram após hipóxia. Nos camundongos obesos (deficientes em leptina), os níveis de glicose também diminuíram, embora a resistência à insulina tenha aumentado.⁽¹¹⁾ No presente estudo, foram empregados apenas camundongos magros, e nossos resultados podem, portanto, representar a resposta real de camundongos magros expostos a hipóxia

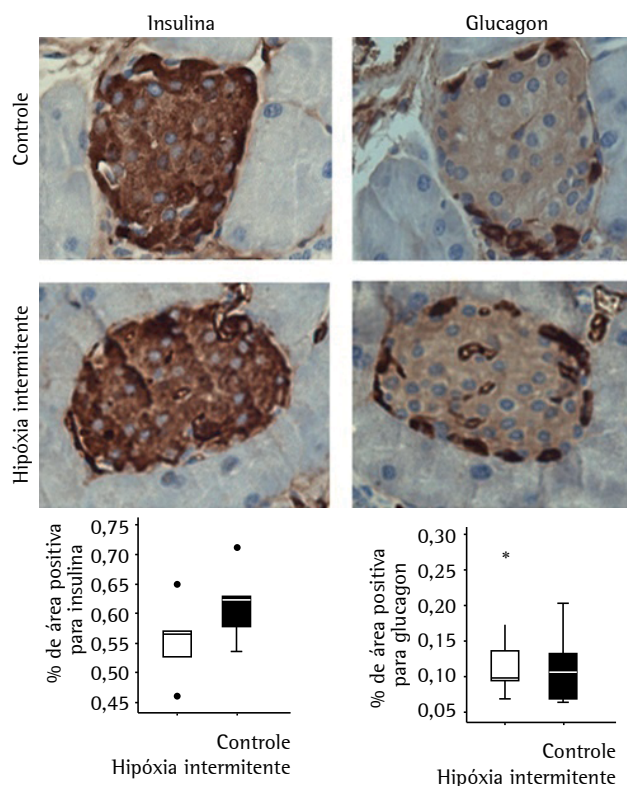


Figura 2 – Coloração imuno-histoquímica por insulina e glucagon (aumento, 400x) com gráficos *box plot* da área relativa da ilhota ocupada por células beta e alfa. Os gráficos *box plot* mostram os percentis 10, 25, 50, 75 e 90; os valores aberrantes (círculos cheios); e os aberrantes extremos (asterisco).

intermitente, evidenciada pelo aumento dos níveis de insulina e diminuição dos níveis de glucagon.

Nosso achado de que os níveis de insulina sérica de jejum e a função das células beta foram maiores no grupo hipóxia do que no grupo controle é compatível com os níveis menores de glicose e glucagon relatados anteriormente em resposta à hipóxia. Em estudos anteriores, os camundongos obesos expostos a hipóxia intermitente apresentaram maiores níveis de insulina do que os camundongos controle,^(11,21,22) embora a FiO_2 e o período de exposição tenham diferido dos empregados no presente estudo. Outro estudo mostrou que os níveis de insulina foram menores nos camundongos expostos a hipóxia intermitente do que nos camundongos controle.⁽²³⁾

No presente estudo, os níveis de insulina foram maiores nos camundongos expostos a hipóxia intermitente do que nos camundongos controle. Os níveis significativamente menores de glucagon encontrados no grupo hipóxia podem indicar que mecanismos compensatórios são ativados para manter a homeostase da glicose. Uma revisão da

literatura não encontrou estudos comparáveis que descrevam a resposta do glucagon à hipóxia intermitente.

Nenhuma diferença na resistência à insulina foi detectada pelo HOMA-IR nos camundongos submetidos a hipóxia intermitente, sendo que os níveis de glicose dos mesmos foram maiores do que os dos controles. O valor do HOMA- β foi maior no primeiro grupo, sugerindo que algum mecanismo – talvez uma redução dos níveis de UCP2 – foi ativado para aumentar a produção de insulina. O HOMA-IR e o HOMA- β não foram validados para uso em roedores, sendo que a fórmula para este último representa uma medida da função das células beta em humanos.⁽²⁴⁾ Porém, a diferença na relação insulina/glicose sugere que os camundongos podem se tornar resistentes à insulina, como relatado anteriormente.⁽¹¹⁾

Até o momento, são poucos os relatos na literatura que abordam a função das células beta pancreáticas e o sono. No experimento aqui relatado, os valores do HOMA- β foram significativamente

elevados nos animais expostos a hipóxia intermitente por 35 dias, sendo 10% maiores no grupo hipóxia do que no grupo controle. O aumento no valor do HOMA- β indica que a AOS causa um aumento excessivo da demanda funcional das células beta pancreáticas, o que leva à piora da secreção de insulina com o avançar da doença.

Nossos achados devem ser interpretados com cautela. Os dados referentes aos níveis de glicose podem não ser confiáveis, pois mesmo os camundongos do grupo controle tinham níveis altos de glicose, apesar do jejum. Uma possível explicação para isso, além de um erro de medição, é que, embora a ração padrão tenha sido removida das gaiolas, uma porção significativa poderia ter permanecido dentro da gaiola. Porém, o erro pode ter sido sistemático, sendo o menor nível de glicose no grupo hipóxia um efeito do maior nível de insulina. Embora o resultado seja negativo, futuras explorações sobre o efeito da hipóxia intermitente sobre a UCP2 poderiam ser úteis. Modelos empregando camundongos *knockout* para a UCP2 poderiam esclarecer a verdadeira reação dessa proteína à hipóxia intermitente. Um teste de provocação oral de glicose poderia confirmar a resistência à insulina, e uma curva seria mais informativa do que medições individuais. Embora difícil em camundongos, isso foi feito anteriormente.⁽⁶⁾ Os triglicérides baixos sugerem que os camundongos do grupo hipóxia não estavam comendo tanto quanto os do grupo controle. Isso poderia ser um potencial fator de confusão dos achados.

A hiperlipidemia é comum em pessoas com apneia do sono. Experimentos avaliando o efeito da hipóxia intermitente sobre o perfil lipídico relataram achados discordantes em razão de inconsistências metodológicas entre os estudos. Exemplos de parâmetros que variam de estudo para estudo e poderiam explicar achados discrepantes são diferenças na duração da exposição (em dias e em horas por dia), na duração de cada ciclo de hipóxia (em segundos), nos nadires de FiO_2 e nas linhagens de camundongos. A magnitude do distúrbio metabólico induzido pela hipóxia intermitente depende do nadir de FiO_2 . Experimentos utilizando FiO_2 de 10% como nadir do ciclo de hipóxia não induziram alterações metabólicas após 28 dias. Por outro lado, a utilização de um nadir de FiO_2 de 5% levou a alterações em todos os parâmetros do perfil lipídico.⁽²⁵⁾ A gravidade moderada da hipóxia intermitente – tanto em termos do nadir de FiO_2 quanto das horas de exposição por dia – pode ser um motivo para a

ausência de alterações nos parâmetros lipídicos no presente estudo. Da mesma forma, o nadir de FiO_2 de 8% e as 8 h de exposição por dia aqui empregadas podem não ter induzido uma hipóxia grave o suficiente para afetar a expressão da UCP2.

Em suma, nossa investigação sobre o efeito da hipóxia intermitente sobre a expressão do mRNA da UCP2 em camundongos C57BL revelou que, após 35 dias de exposição a hipóxia intermitente, não houve alterações significativas na expressão dessa proteína regulatória. No nível de gravidade aqui empregado, a hipóxia intermitente causa alterações na função pancreática que podem não estar relacionadas a potenciais alterações na expressão do mRNA da UCP2.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer à Professora Doutora Luise Meurer seu papel determinante na análise imuno-histoquímica.

Referências

1. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1): 47-112. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00043.2008>
2. 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>
3. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(7):569-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.045>
4. Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C, Drager LF, Toschi-Dias E, Alves MJ, et al. Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome – implications for cardiovascular risk. *Sleep.* 2010;33(9):1193-9.
5. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation.* 2008;118(10):1080-1111. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189375>
6. Yokoe T, Alonso LC, Romano LC, Rosa TC, O'Doherty RM, Garcia-Ocana A, et al. Intermittent hypoxia reverses the diurnal glucose rhythm and causes pancreatic beta-cell replication in mice. *J Physiol.* 2008;586(3):899-911. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2007.143586>
7. Morgenstern M, Wang J, Beatty N, Batemarco T, Sica AL, Greenberg H. Obstructive sleep apnea: an unexpected cause of insulin resistance and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):187-204. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.002>
8. Weinstock TG, Wang X, Rueschman M, Ismail-Beigi F, Aylor J, Babineau DC, et al. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired

- glucose tolerance and sleep apnea. *Sleep*. 2012;35(5):617-25B. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.1816>
9. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanoyova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest*. 2008;134(4):686-92. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0556>
 10. Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O'Doherty RM, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(8):851-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200610-1527OC>
 11. Polotsky VY, Li J, Punjabi NM, Rubin AE, Smith PL, Schwartz AR, et al. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol*. 2003;552(Pt 1):253-64. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2003.048173>
 12. Liu J, Li J, Li WJ, Wang CM. The role of uncoupling proteins in diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2013;2013:585897. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/585897>
 13. Zhang CY, Baffy G, Perret P, Krauss S, Peroni O, Grujic D, et al. Uncoupling protein-2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, beta cell dysfunction, and type 2 diabetes. *Cell*. 2001;105(6):745-55. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00378-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00378-6)
 14. Chan CB, De Leo D, Joseph JW, McQuaid TS, Ha XF, Xu F, et al. Increased uncoupling protein-2 levels in beta-cells are associated with impaired glucose-stimulated insulin secretion: mechanism of action. *Diabetes*. 2001;50(6):1302-10. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.50.6.1302>
 15. Echtaï KS. Mitochondrial uncoupling proteins--what is their physiological role? *Free Radic Biol Med*. 2007;43(10):1351-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.08.011>
 16. Pi J, Collins S. Reactive oxygen species and uncoupling protein 2 in pancreatic β -cell function. *Diabetes Obes Metab*. 2010; Suppl 2:141-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01269.x>
 17. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. 8th edition. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
 18. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2⁻($\Delta\Delta C_T$) Method. *Methods*. 2001;25(4):402-8. <http://dx.doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
 19. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
 20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00280883>
 21. Reinke C, Bevans-Fonti S, Drager LF, Shin MK, Polotsky VY. Effects of different acute hypoxic regimens on tissue oxygen profiles and metabolic outcomes. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(3):881-90. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00492.2011>
 22. Drager LF, Li J, Reinke C, Bevans-Fonti S, Jun JC, Polotsky VY. Intermittent hypoxia exacerbates metabolic effects of diet-induced obesity. *Obesity* (Silver Spring). 2011;19(11):2167-74. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2011.240>
 23. Savransky V, Nanayakkara A, Vivero A, Li J, Bevans S, Smith PL, et al. Chronic intermittent hypoxia predisposes to liver injury. *Hepatology*. 2007;45(4):1007-13. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21593>
 24. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487>
 25. Li J, Savransky V, Nanayakkara A, Smith PL, O'Donnell CP, Polotsky VY. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 2007;102(2):557-63. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.01081.2006>

Sobre os autores

Luciana Rodrigues Vieira

Mestranda em Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Denis Martinez

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

Luiz Felipe Forgiarini

Professor. Faculdade Anhanguera de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil.

Darlan Pase da Rosa

Professor. Faculdade Cenecista de Bento Gonçalves, Bento Gonçalves; e Professor Colaborador, Universidade Luterana do Brasil, Canoas (RS) Brasil.

Gustavo Alfredo Ochs de Muñoz

Mestrando. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Micheli Fagundes

Mestranda. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Emerson Ferreira Martins

Mestrando. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Carolina Caruccio Montanari

Mestranda. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Cintia Zappe Fiori

Doutoranda. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Prevenção do tabagismo na gravidez: importância do conhecimento materno sobre os malefícios para a saúde e opções de tratamento disponíveis*

Preventing smoking during pregnancy: the importance of maternal knowledge of the health hazards and of the treatment options available

André Luís Bertani, Thais Garcia, Suzana Erico Tanni, Irma Godoy

Resumo

Objetivo: Examinar o padrão de consumo do tabaco e conhecimentos sobre as doenças relacionadas ao tabaco, assim como identificar os tipos mais populares de mídias entre gestantes para aprimorar estratégias para a prevenção e a cessação do tabagismo entre essas mulheres. **Métodos:** Estudo transversal com 61 gestantes atendidas em um hospital universitário e em unidades básicas de saúde em Botucatu, SP. A Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão foi aplicada a todas as participantes. Para aquelas com história de tabagismo, também foi aplicado o Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina, e foi avaliado o grau de motivação para cessação tabágica nas fumantes. **Resultados:** Das 61 gestantes avaliadas, 25 (40,9%) eram fumantes (média de idade, $26,4 \pm 7,4$ anos), 24 (39,3%) eram ex-fumantes (média de idade, $26,4 \pm 8,3$ anos), e 12 (19,8%) nunca fumaram (média de idade, $25,1 \pm 7,2$ anos). A exposição passiva foi relatada por 39 gestantes (63,9%). Das 49 fumantes/ex-fumantes, 13 (29,6%) conheciam as consequências pulmonares do tabagismo; somente 2 (4,9%) conheciam os riscos cardiovasculares; 23 (46,9%) acreditavam que fumar não causa nenhum problema para o feto ou o recém-nascido; 21 (42,9%) consumiram álcool durante a gestação; 18 (36,7%) relataram aumento no consumo de cigarros quando bebiam; 25 (51,0%) experimentaram cigarros com sabores; e 12 (24,5%) fumaram narguilé. Entre as 61 gestantes avaliadas, a televisão foi o tipo de mídia mais disponível e favorita (85,2%), assim como a mais preferida (49,2%). **Conclusões:** Entre gestantes, o fumo ativo, o fumo passivo e o uso de formas alternativas de consumo de tabaco parecem ser altamente prevalentes, e tais mulheres parecem possuir poucos conhecimentos sobre as consequências do uso de tabaco. Programas educacionais que incluam informações sobre as consequências de todas as formas de uso de tabaco, utilizando formatos novos e efetivos para esta população específica, devem ser desenvolvidos para promover a prevenção/cessação do tabagismo entre gestantes. Amostras adicionais para explorar diferenças culturais e regionais são necessárias.

Descritores: Gravidez; Conhecimentos, atitudes e prática em saúde; Hábito de fumar; Meios de comunicação de massa; Abandono do hábito de fumar; Prevenção primária.

Abstract

Objective: To examine the pattern of tobacco use and knowledge about tobacco-related diseases, as well as to identify popular types of electronic media, in pregnant women, in order to improve strategies for the prevention or cessation of smoking among such women. **Methods:** A cross-sectional study involving 61 pregnant women, seen at primary care clinics and at a university hospital, in the city of Botucatu, Brazil. For all subjects, we applied the Hospital Anxiety and Depression Scale. For subjects with a history of smoking, we also applied the Fagerström Test for Nicotine Dependence, and we evaluated the level of motivation to quit smoking among the current smokers. **Results:** Of the 61 pregnant women evaluated, 25 (40.9%) were smokers (mean age, 26.4 ± 7.4 years), 24 (39.3%) were former smokers (26.4 ± 8.3 years), and 12 (19.8%) were never-smokers (25.1 ± 7.2 years). Thirty-nine women (63.9%) reported exposure to passive smoking. Of the 49 smokers/former smokers, 13 (26.5%) were aware of the pulmonary consequences of smoking; only 2 (4.1%) were aware of the cardiovascular risks; 23 (46.9%) believed that smoking does not harm the fetus or newborn infant; 21 (42.9%) drank alcohol during pregnancy; 18 (36.7%) reported increased cigarette consumption when drinking; 25 (51.0%) had smoked flavored cigarettes; and 12 (24.5%) had smoked a narghile. Among the 61 pregnant women evaluated, television was the most widely available and favorite form of electronic media (in 85.2%), as well as being the form most preferred (by 49.2%). **Conclusions:** Among pregnant women, active smoking, passive smoking, and alternative forms of tobacco consumption appear to be highly prevalent, and such women seem to possess little knowledge about the consequences of tobacco use. Educational programs that include information about the consequences of all forms of tobacco use, employing new and effective formats tailored to this particular population, should be developed, in order to promote smoking prevention and cessation among pregnant women. Further samples to explore regional and cultural adaptations should be evaluated.

Keywords: Pregnancy; Health knowledge, attitudes, practice; Smoking; Mass media; Smoking cessation; Primary prevention.

*Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: André Luís Bertani. Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp, Distrito de Rubião Junior, s/n, CEP 18618-970, Botucatu, SP, Brasil.

Tel/Fax: 55 14 3880-1171. E-mail: andrelubert@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 4/11/2014. Aprovado, após revisão, em 27/1/2015.

Introdução

Embora a prevalência de tabagismo na população geral seja bem conhecida, poucos estudos abordam o tabagismo em gestantes. Nos Estados Unidos, a prevalência de tabagismo materno durante a gestação é estimada em 25%.⁽¹⁾ Um estudo avaliando gestantes atendidas em unidades básicas de saúde no estado de São Paulo, mostrou que 19,2% fumavam ativamente (durante a gestação e a amamentação), 28,2% eram fumantes ativas e passivas e 16,8% estavam expostas apenas ao fumo passivo.⁽²⁾ Em 2011, outro estudo, realizado no estado do Rio Grande do Sul, avaliou medidas antropométricas de recém-nascidos de 2.484 mulheres e mostrou que, durante a gestação, 23,3% dessas mulheres haviam fumado e 28,9% haviam sido continuamente expostas ao fumo passivo.⁽³⁾

As políticas antitabagismo no Brasil são bastante avançadas. A indústria do tabaco é obrigada a rotular as embalagens com alertas sobre as consequências do tabagismo para a saúde, e existem leis que proíbem o fumo em ambientes coletivos e fechados. A comercialização e o patrocínio diretos e indiretos pela indústria do tabaco também são proibidos.⁽⁴⁻⁶⁾ Porém, a indústria continua a empregar estratégias como a adição de sabores aos cigarros convencionais para alterar o gosto e o cheiro, a fim de recrutar novos fumantes entre as mulheres e os adolescentes. Deve-se ter em mente que os cigarros com sabores e as formas alternativas de tabaco fornecem todos os produtos químicos encontrados nos cigarros convencionais,⁽⁷⁾ e a prevalência do uso desses produtos permanece desconhecida.

O estudo e análise das gestantes e o tabagismo, assim como das características da dependência de nicotina e suas consequências adversas para a saúde, são fundamentais para o desenvolvimento de ferramentas para a prevenção e tratamento do tabagismo nessa população. No Brasil, existem poucos estudos avaliando os conhecimentos das gestantes sobre os malefícios do tabagismo para a saúde,^(2,3,8) e nenhum avaliou preferências tecnológicas com o objetivo de desenvolver intervenções voltadas a essas mulheres. Portanto, o principal objetivo do presente estudo foi examinar o padrão de consumo de tabaco e conhecimentos sobre as doenças relacionadas ao tabaco, assim como identificar os tipos preferidos de mídias entre gestantes a fim de aprimorar estratégias para

promover a prevenção e cessação do tabagismo entre essas mulheres.

Métodos

Sujeitos

Entre janeiro e julho de 2012, foram recrutadas 61 gestantes que realizavam consultas de rotina no serviço pré-natal público de um hospital universitário e em unidades básicas de saúde em Botucatu, SP. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Botucatu, pertencente à Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista, na cidade de Botucatu. Todas as participantes (ou seus pais ou responsáveis) assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Desenho e procedimentos do estudo

Trata-se de um estudo descritivo transversal. O único critério de exclusão foi a recusa em participar. Um investigador abordou as gestantes enquanto as mesmas aguardavam o atendimento e explicou os objetivos do estudo. O investigador não fazia parte da equipe de saúde responsável pelo tratamento das mulheres recrutadas e visitou o local apenas para realizar as entrevistas. Todas as mulheres convidadas aceitaram participar e foram direcionadas a uma sala para a entrevista e preenchimento dos questionários do estudo. As entrevistas foram presenciais, sendo que o investigador utilizou um questionário desenvolvido especificamente para o presente estudo. As gestantes responderam de forma livre a questões sobre fumo ativo e passivo, hábito de fumar durante atividades sociais, consumo de álcool, uso de formas alternativas de fumar e conhecimento sobre os malefícios do tabagismo em geral, assim como sobre as consequências adversas do tabagismo sobre a saúde durante a gestação, não apenas para a mãe, mas também para o feto e o recém-nascido. Além disso, todas as mulheres preencheram a *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão)⁽⁹⁾; as fumantes e ex-fumantes fizeram o Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina⁽¹⁰⁾; e o estágio motivacional de mudança (grau de motivação para deixar de fumar) foi avaliado utilizando-se o modelo desenvolvido por DiClemente & Prochaska.⁽¹¹⁾ Todas as informações pessoais foram mantidas em sigilo.

Análise estatística

Foram utilizados o teste do qui-quadrado para a comparação das proporções e ANOVA com o teste de Tukey para a comparação das médias. Ambas as avaliações foram realizadas com poder de 80% e nível de significância de 5%.

Resultados

Das 61 gestantes avaliadas, 25 (40,9%) eram fumantes (média de idade, $26,4 \pm 7,4$ anos), 24 (39,3%) eram ex-fumantes (média de idade, $26,4 \pm 8,3$ anos), e 12 (19,8%) nunca fumaram (média de idade, $25,1 \pm 7,2$ anos). As principais características desses três grupos são apresentadas na Tabela 1. A maioria das mulheres era casada e era fumante ou ex-fumante. Apenas 7 mulheres (11,5%) tinham mais de 36 anos de idade. A escolaridade predominante foi de ≤ 9 anos de estudo. A maioria das mulheres entrevistadas relatou exposição ao fumo passivo, sendo que a prevalência dessa exposição foi maior entre as fumantes e as que nunca fumaram.

Das 25 fumantes, 12 (49,2%) relataram que o marido fumava, e 4 (14,7%) relataram que pelo menos um dos moradores do domicílio fumava. Aborto por malformação fetal foi relatado apenas por mulheres fumantes ou ex-fumantes. Das 18 mulheres (29,7%) que tinham maridos não fumantes, 10 (54,5%) eram ex-fumantes. Entre as 49 gestantes fumantes ou ex-fumantes, a idade de início do tabagismo variou de 9 anos a 25 anos. Das 8 mulheres (16,3%) que haviam começado a fumar até os 12 anos de idade, 7 (87,5%) eram fumantes atuais ($p = 0,023$). Por outro lado, não foi encontrada nenhuma associação entre idade de início do tabagismo e tabagismo atual entre as mulheres que haviam

começado a fumar após os 12 anos de idade. A distribuição proporcional do uso de formas alternativas de consumo de tabaco – cigarros com sabores, cigarros de cravo, cachimbo d'água (narguilé) e cigarros eletrônicos – pelas fumantes e ex-fumantes é apresentada na Tabela 2.

A proporção de mulheres que relatou sibilância foi maior entre as fumantes do que entre as ex-fumantes e as que nunca fumaram (87,5% vs. 12,5% e 0%, respectivamente; $p = 0,030$). Além disso, observou-se história de hipertensão apenas entre as fumantes e as ex-fumantes, das quais 14 (55,5%) e 11 (44,5%), respectivamente, relataram ter recebido esse diagnóstico. Entre as mulheres cujas pontuações na HADS eram sugestivas de ansiedade e depressão (Tabela 3), a maioria era fumante. Cinco (18,4%) das 25 fumantes relataram que continuavam a fumar por causa da ansiedade, enquanto 3 (12,2%) relataram fumar por prazer.

Nossos achados sobre o nível de conhecimento que as gestantes possuem em relação às consequências adversas do tabagismo para a saúde foram decepcionantes (Tabela 4). A maioria das gestantes fumantes e ex-fumantes não conhecia os malefícios que o tabagismo causa aos fetos e aos recém-nascidos, nem as doenças relacionadas ao tabaco em geral.

Com relação ao estágio motivacional de mudança, constatou-se que a proporção de fumantes no estágio pré-contemplativo era maior do que a daqueles no estágio contemplativo (68% vs. 32%; $p = 0,024$). De acordo com os resultados do Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina, 15 (60%) das fumantes e 14 (58,3%) das ex-fumantes tinham baixo grau de dependência de nicotina. Porém, 12 (49%) das fumantes citaram a dependência de nicotina como o principal motivador para continuarem fumando. Foi

Tabela 1 – Características das 61 gestantes avaliadas.

Variáveis	Fumantes	Ex-fumantes	Nunca fumantes
n (% da amostra total)	25 (40,9)	24 (39,3)	12 (19,8)
Média de idade (anos), média $\pm$ dp	$26,4 \pm 7,4$	$26,4 \pm 8,3$	$25,1 \pm 7,2$
Casada, n (%)	16 (64,0)	13 (54,2)	7 (58,3)
Escolaridade (anos de estudo), n (%)			
≤ 9	14 (56,0)	10 (41,7)	4 (33,3)
10-12	8 (32,0)	9 (37,5)	7 (58,3)
> 12	3 (12,0)	5 (20,8)	1 (8,4)
Fumo passivo, n (%)	18 (72,0)	11 (45,8)*	10 (83,3)
História de aborto, n (%)	5 (20,0)	7 (29,2)	4 (33,3)
Aborto por malformação fetal, n (%)	3 (12,0)	2 (8,3)	0 (0,0)

* $p = 0,049$ vs. fumantes e nunca fumantes.

identificada uma redução do tabagismo durante a gestação, em comparação ao tabagismo antes da gestação (Figura 1). Das 49 mulheres com história de tabagismo, 38 (77,5%) relataram um aumento do desejo de parar de fumar durante a gestação. Das 24 ex-fumantes, 12 (50%) relataram que haviam parado de fumar porque estavam grávidas. É interessante notar que 38 (77,5%) das mulheres com história de tabagismo não sabiam que tratamentos para cessação do tabagismo estavam disponíveis, e que 40 (65%) das mulheres entrevistadas expressaram o desejo de ter mais conhecimentos sobre as consequências adversas do tabagismo para a saúde. O consumo de álcool durante a gestação foi relatado por uma proporção considerável das mulheres com

Tabela 2 – Formas alternativas de consumo de tabaco durante a gestação, por status tabágico.

Variáveis	Fumantes	Ex-fumantes
	(n = 25)	(n = 24)
Cigarros com sabores, n (%)	12 (48,0)	13 (54,2)
Cigarros de cravo, n (%)	7 (28,0)	6 (25,0)
Narguilé, n (%)	5 (20,0)	7 (29,2)
Cigarros eletrônicos, n (%)	2 (8,0)	0 (0,0)

Tabela 3 – Níveis de ansiedade e depressão entre gestantes, segundo as pontuações na Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, por status tabágico.

Variáveis	Total	Fumantes	Ex-fumantes	Nunca fumantes
	(n = 61)	(n = 25)	(n = 24)	(n = 12)
Ansiedade, n (%)				
Possível ^a	11 (18.0)	5 (20.0)	5 (20.8)	1 (8.3)
Provável ^b	13 (21.3)	7 (28.0)	2 (8.3)	4 (33.3)
Depressão, n (%)				
Possível ^a	8 (13.1)	3 (12.0)	2 (8.3)	2 (16.7)
Provável ^b	5 (8.2)	4 (16.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

^aPontuação de 8-10 na Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão. ^bPontuação de 11-21 na Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

Tabela 4 – Conhecimentos e crenças sobre as consequências do tabagismo para a saúde em relação a desfechos maternos, fetais e neonatais, por parte de gestantes fumantes e ex-fumantes.

Variáveis	Fumantes	Ex-fumantes
	(n = 25)	(n = 24)
Saúde materna		
Doenças pulmonares, n (%)	6 (24,0)	7 (29,2)
Aborto/dano placentário, n (%)	2 (8,0)	6 (25,0)
Doenças cardiovasculares, n (%)	1 (4,0)	1 (4,2)
Câncer, n (%)	1 (4,0)	0 (0,0)
Nenhum problema, n (%)	15 (60,0)	10 (40,6)
Saúde fetal/neonatal		
Doenças pulmonares (%)	9 (36,0)	5 (20,8)
Problemas gestacionais,* n (%)	6 (24,0)	6 (25,0)
Nenhum dano ao feto/neonato	10 (40,0)	13 (54,2)

*Prematuridade, malformação ou baixo peso ao nascer.

história de tabagismo (42,9%), e a maioria (85,7%) dessas mulheres relatou aumento do consumo de cigarros quando bebiam.

Em nossa amostra, as mídias disponíveis para as gestantes incluíam tocadores de vídeo (em 36,1%), rádio (em 62,3%) e televisão (em 85,2%). A televisão também foi a mídia mais preferida para relaxamento/diversão (por 49,2%). O uso da internet era ainda um pouco limitado nessa população, sendo citado por apenas 21 (34,4%) das 61 mulheres entrevistadas.

Discussão

Os principais achados do presente estudo foram que, entre as gestantes avaliadas, houve alta prevalência do fumo ativo e passivo durante a gestação, uso considerável de formas alternativas de consumo de tabaco durante a gestação, altos níveis de consumo de álcool durante a gestação e conhecimento limitado sobre as consequências adversas do tabagismo para a saúde, inclusive sobre os desfechos da gestação para o feto e o recém-nascido. Com base nas preferências expressas pelas entrevistadas, a televisão parece

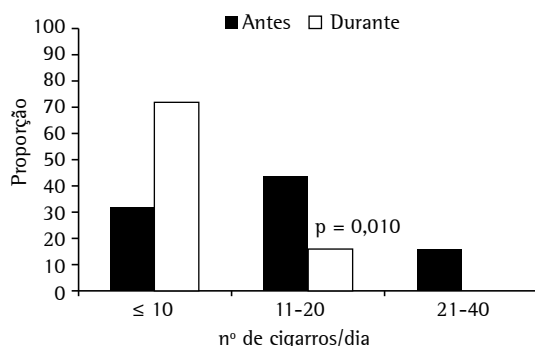


Figura 1 – Consumo diário de cigarros antes e durante a gravidez entre gestantes na cidade de Botucatu, SP (n = 49).

ser a mídia mais adequada para o fornecimento de materiais educativos a essa população (gestantes).

Foi encontrada alta (40,9%) prevalência do fumo ativo entre as gestantes, e 72% das gestantes fumantes também relataram exposição ao fumo passivo durante a gestação. A prevalência do fumo ativo foi maior do que os 19,2-23,3% relatados na literatura nacional e internacional.

⁽¹⁾ Deve-se ter em mente que este estudo não foi desenhado para determinar a prevalência de tabagismo entre gestantes em geral. Na realidade, algumas das participantes foram recrutadas em um hospital universitário com um ambulatório pré-natal voltado a mulheres com gestação de alto risco, que pode estar associada a outros distúrbios que predispõem ao aumento do tabagismo. Até onde sabemos, não existem estudos anteriores avaliando a prevalência de tabagismo nesse subgrupo de gestantes. Porém, isso poderia explicar, pelo menos em parte, a alta prevalência de tabagismo atual na amostra do nosso estudo e indica a necessidade de desenvolver estudos de prevalência e de oferecer programas de cessação do tabagismo nesses ambulatórios. A prevalência do fumo passivo em nossa amostra (63,9%) é comparável aos 39,2-56,7% relatados em outros estudos sobre gestantes.^(8,12)

Nossos resultados mostram que uma grande proporção de gestantes ex-fumantes vivia com marido que nunca fumou, o que está de acordo com os achados de estudos anteriores que mostram uma tendência de as gestantes pararem de fumar se elas têm marido que nunca fumou.⁽¹³⁾ Além disso, de acordo com dados da literatura e do presente estudo, a gestação promove a cessação do tabagismo, e essa janela de oportunidade não está sendo aproveitada, conforme evidenciado pelo fato de que 77,5% das fumantes e ex-fumantes

entrevistadas em nosso estudo não sabiam que tratamento para cessação do tabagismo estava disponível.⁽¹⁴⁾ Ademais, pelo menos dois estudos relataram que as mães se sentem culpadas por fumar durante a gestação.^(14,15) Portanto, apresentar cuidadosamente um apelo para que considerem tratamento para cessação do tabagismo antes e durante a gestação poderia ser uma estratégia efetiva voltada a essa população de mulheres.

Constatou-se que uma grande proporção das gestantes entrevistadas fumava cigarros com sabores ou consumia tabaco em outras formas alternativas. A prevalência dessas formas de consumo de tabaco entre gestantes no Brasil permanece desconhecida. Assim como o fumo tradicional (cigarro), as formas alternativas de consumo de tabaco têm consequências adversas para a saúde.⁽¹⁶⁾ Portanto, as intervenções para a cessação do tabagismo devem incluir informações sobre as formas alternativas de uso de tabaco, e essas informações precisam ser amplamente divulgadas.

Das gestantes entrevistadas no presente estudo, menos de 30% conheciam os efeitos do tabagismo sobre a saúde respiratória, e uma proporção semelhante sabia que o tabagismo durante a gestação poderia levar a aborto espontâneo ou danificar a placenta. As consequências do tabagismo materno para o feto e o recém-nascido, tais como prematuridade, malformação e baixo peso ao nascer, eram conhecidas também por apenas aproximadamente 30% das participantes. Infelizmente, 40% das fumantes e 54,2% das ex-fumantes acreditavam que o tabagismo não causava nenhum problema para o feto ou o recém-nascido. Além disso, menos de 6% das mulheres entrevistadas estavam cientes de que o tabagismo está associado a doenças cardiovasculares e câncer. Esses achados estão de acordo com os de estudos que mostram que as gestantes possuem apenas conhecimentos superficiais sobre as consequências do tabagismo para a saúde durante a gestação.^(12,15)

Constatou-se que as gestantes avaliadas no presente estudo apresentavam certos fatores de risco para o tabagismo.^(12,13) A maioria tinha baixa escolaridade formal, e o consumo de álcool durante a gestação era comum (relatado por 42,9%). Freire et al.⁽¹⁷⁾ também identificaram o consumo de álcool durante a gestação em 31,3% das gestantes fumantes avaliadas por eles. Da mesma forma, Kroef et al.⁽¹⁸⁾ mostraram que, entre as

gestantes, as fumantes e ex-fumantes consumiam mais álcool do que as que nunca fumaram. No presente estudo, 39,3% das gestantes avaliadas tinham pontuações da HADS que eram sugestivas de ansiedade e 21,3% tinham pontuações de HADS sugestivas de depressão. Os transtornos de ansiedade são comuns durante a gestação,^(19,20) e a depressão tem sido associada à dificuldade de parar de fumar entre as mulheres, uma situação que pode ser agravada pela gestação.^(19,21) Park et al.⁽²¹⁾ e Solomon et al.⁽²²⁾ demonstraram que, em mulheres que pararam espontaneamente de fumar durante a gestação, houve uma associação positiva entre sintomas depressivos no final da gestação e recaída ao tabagismo no período pós-parto.^(21,22)

Entre as gestantes avaliadas no presente estudo, a televisão, a internet e o rádio foram os tipos de mídia mais amplamente utilizados, sendo que a televisão foi o tipo preferido pela maior proporção de participantes. Estudos mostram que enviar mensagens de texto (via celular) aconselhando gestantes a pararem de fumar é uma forma efetiva de incentivar a cessação do tabagismo durante a gestação, assim como o é promover a interação entre gestantes via redes sociais.^(23,24) Porém, Bot et al.⁽²⁵⁾ avaliaram as diferenças no uso da internet pelas gestantes com diferentes graus de escolaridade e observaram que aquelas com baixa escolaridade estavam menos interessadas em receber e-mails sobre assuntos de saúde do que aquelas com maior escolaridade. Diante da nossa constatação de que 65% das gestantes fumantes do presente estudo expressaram o desejo de aumentar seus conhecimentos sobre as consequências do tabagismo para a saúde, acreditamos que intervenções educacionais possam ser benéficas para essas fumantes.

Em conclusão, os resultados do nosso estudo indicam que há uma alta prevalência do fumo ativo e passivo entre gestantes e que essas mulheres têm conhecimentos limitados sobre as consequências do tabagismo para a saúde, durante a gestação e em qualquer momento da vida. A gestação proporciona uma janela de oportunidade para a promoção da cessação do tabagismo e deve ser vista como uma excelente oportunidade para fornecer mais informações sobre os malefícios do tabagismo para a saúde e oferecer tratamento para cessação do tabagismo às gestantes. Programas educacionais que incluam informações sobre as consequências de todas as

formas de uso do tabaco, utilizando formatos novos e efetivos para essa população específica, devem ser desenvolvidos. Apesar das campanhas em larga escala na mídia, o nível de conhecimento das gestantes em relação às consequências a longo prazo do uso do tabaco permanece baixo, e o uso de formas alternativas de tabaco é alto entre essas mulheres. Porém, as gestantes expressaram interesse em aprender mais sobre o assunto, e a televisão pode ser uma ferramenta útil para o fornecimento de informações a essa população de uma forma atraente e contínua.

As potenciais limitações do presente estudo incluem o pequeno tamanho da amostra e o fato de o mesmo ter sido realizado em apenas uma cidade. Além disso, a amostra do estudo foi composta por gestantes de alto risco. Portanto, os resultados não podem ser extrapolados para gestantes em geral ou para outras regiões do Brasil. Porém, como todas as mulheres convidadas a participar do estudo aceitaram ser incluídas, não houve viés de seleção.

Acreditamos que o nosso estudo contribui para o corpo de informações que apoiam o desenvolvimento e implementação de novas ferramentas para aprimorar o tratamento do tabagismo durante a gestação. A utilização de material para gestantes fumantes fornecido na forma de vídeos ou distribuído às gestantes nas consultas pré-natais nos ambulatorios pode promover a prevenção e cessação do tabagismo entre essas mulheres.

Referências

1. Floyd RL, Zahniser SC, Gunter EP, Kendrick JS. Smoking during pregnancy: prevalence, effects, and intervention strategies. *Birth*. 1991;18(1):48-53. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-536X.1991.tb00054.x>
2. Del Ciampo LA, Ricco RG, Ferraz IS, Daneluzzi JC, Martinelli Jr CE. Prevalência de tabagismo e consumo de bebida alcoólica em mães de lactentes menores de seis meses de idade. *Rev Paul Pediatr*. 2009;27(4):361-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822009000400003>
3. Zhang L, González-Chica DA, Cesar JA, Mendoza-Sassi RA, Beskow B, Larentis N, et al. Maternal smoking during pregnancy and anthropometric measurements of newborns: a population-based study in southern of Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2011;27(9):1768-76. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011000900010>
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Health-care provider screening for tobacco smoking and advice to quit - 17 countries, 2008-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(46):920-7.
5. Volchan E, David IA, Tavares G, Nascimento BM, Oliveira JM, Gleiser S, et al. Implicit motivational impact of pictorial health warning on cigarette packs. *PLoS One*.

- 2013;8(8):e72117. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0072117>
6. Levy D, Jiang M, Szklo A, de Almeida LM, Autran M, Bloch M. Smoking and adverse maternal and child health outcomes in Brazil. *Nicotine Tob Res.* 2013;15(11):1797-804. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntt073>
7. Viegas CA. Noncigarette forms of tobacco use. *J Bras Pneumol.* 2008;34(12):1069-73. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001200013>
8. Horta BL, Victora CG, Barros FC, dos Santos Ida S, Menezes AM. Tobacco smoking among pregnant women in an urban area in southern Brazil, 1982-93 [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica.* 1997;31(3):247-53.
9. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
10. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict.* 1991;86(9):1119-27. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x>
11. 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)
12. Rozov T, Fiss E, Catherino P, Perestrelo MI, Nomura M. Hábito de fumar das gestantes e parturientes de um hospital universitário e seus conhecimentos sobre os efeitos do fumo em fetos e lactentes. *Arq Med ABC.* 2004;29(1):28-36.
13. Rore C, Brace V, Danielian P, Williams D. Smoking cessation in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7(6):727-37. <http://dx.doi.org/10.1517/14740330802196756>
14. Fontanella BJ, Secco KN. Gestação e tabagismo: representações e experiências de pacientes de unidades de saúde da família. *J Bras Psiquiatr.* 2012;61(3):168-75. <http://dx.doi.org/10.1590/S0047-20852012000300008>
15. Possato M, Parada CM, Tonete VL. Representation of pregnant smokers on cigarette use: a study carried out at a hospital in the interior of the state of São Paulo [Article in Portuguese]. *Rev Esc Enferm USP.* 2007;41(3):434-40. <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342007000300013>
16. Heaton CG, Beck SE, Cartwright J, Vallone DM. Prohibiting menthol in tobacco products: a policy whose time has come. *Addiction.* 2010;105 Suppl 1:5-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03205.x>
17. Freire K, Padilha Pde C, Saunders C. Factors associated to alcohol and smoking use in pregnancy [Article in Portuguese]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(7):335-41. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032009000700003>
18. Kroeff LR, Mengue SS, Schmidt MI, Duncan BB, Favaretto AL, Nucci LB. Correlates of smoking in pregnant women in six Brazilian cities [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica.* 2004;38(2):261-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102004000200016>
19. Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD001055. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001055.pub3>
20. Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CM, Godoy I, Chatkin JM, Sales MP, et al. Smoking cessation guidelines--2008. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):845-80. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001000014>
21. Park ER, Chang Y, Quinn V, Regan S, Cohen L, Viguera A, et al. The association of depressive, anxiety, and stress symptoms and postpartum relapse to smoking: a longitudinal study. *Nicotine Tob Res.* 2009;11(6):707-14. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntp053>
22. Solomon LJ, Higgins ST, Heil SH, Badger GJ, Thomas CS, Bernstein IM. Predictors of postpartum relapse to smoking. *Drug Alcohol Depend.* 2007;90(2-3):224-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.03.012>
23. Fujioka N, Kobayashi T, Turale S. Short-term behavioral changes in pregnant women after a quit-smoking program via e-learning: a descriptive study from Japan. *Nurs Health Sci.* 2012;14(3):304-11. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-2018.2012.00702.x>
24. Lowe JB, Barnes M, Teo C, Sutherns S. Investigating the use of social media to help women from going back to smoking post-partum. *Aust N Z J Public Health.* 2012;36(1):30-2. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-6405.2012.00826.x>
25. Bot M, Milder IE, Bemelmans WJ. Nationwide implementation of Hello World: a Dutch email-based health promotion program for pregnant women. *J Med Internet Res.* 2009;11(3):e24. <http://dx.doi.org/10.2196/jmir.1183>

Sobre os autores

André Luís Bertani

Doutorando. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.

Thaís Garcia

Fisioterapeuta. Hospital das Clínicas de Botucatu, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.

Suzana Erico Tanni

Professora Doutora. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.

Irma Godoy

Professora Titular. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.

Comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC: uma revisão sistemática*

Cognitive impairment in COPD: a systematic review

Irene Torres-Sánchez, Elisabeth Rodríguez-Alzueta, Irene Cabrera-Martos, Isabel López-Torres, Maria Paz Moreno-Ramírez, Marie Carmen Valenza

Resumo

Os objetivos deste estudo foram caracterizar e esclarecer as relações entre os vários domínios cognitivos afetados em pacientes com DPOC e a doença em si, assim como determinar a prevalência de comprometimentos cognitivos em tais pacientes. Para tanto, foi realizada uma revisão sistemática utilizando as seguintes bases de dados: PubMed, Scopus e ScienceDirect. Os artigos incluídos forneciam informações sobre os comprometimentos cognitivos em pacientes com DPOC. A revisão dos achados de tais artigos mostrou uma relação significativa entre DPOC e comprometimento cognitivo. Os domínios cognitivos mais estudados são a memória e a atenção. Memória verbal e aprendizagem constituem o segundo domínio cognitivo mais comumente prejudicado em pacientes com DPOC. A prevalência de comprometimento da memória visuoespacial e da memória visual intermediária é 26,9% e 19,2%, respectivamente. Observamos que o comprometimento cognitivo está associado ao perfil de gravidade da DPOC e suas comorbidades. A revisão dos artigos demonstrou que há um comprometimento considerável dos domínios memória e atenção em pacientes com DPOC. Investigações futuras devem abordar os comprometimentos em diferentes domínios cognitivos em conformidade com o estágio da doença em pacientes com DPOC.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Comprometimento cognitivo leve; Hipóxia encefálica.

Abstract

The objectives of this study were to characterize and clarify the relationships between the various cognitive domains affected in COPD patients and the disease itself, as well as to determine the prevalence of impairment in the various cognitive domains in such patients. To that end, we performed a systematic review using the following databases: PubMed, Scopus, and ScienceDirect. We included articles that provided information on cognitive impairment in COPD patients. The review of the findings of the articles showed a significant relationship between COPD and cognitive impairment. The most widely studied cognitive domains are memory and attention. Verbal memory and learning constitute the second most commonly impaired cognitive domain in patients with COPD. The prevalence of impairment in visuospatial memory and intermediate visual memory is 26.9% and 19.2%, respectively. We found that cognitive impairment is associated with the profile of COPD severity and its comorbidities. The articles reviewed demonstrated that there is considerable impairment of the cognitive domains memory and attention in patients with COPD. Future studies should address impairments in different cognitive domains according to the disease stage in patients with COPD.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive; Mild cognitive impairment; Hypoxia, brain.

Introdução

A principal característica da DPOC é a obstrução crônica ao fluxo aéreo que tem impacto sistêmico e evolução progressiva.⁽¹⁾ É um importante problema de saúde que se estima será a quinta principal causa de incapacidade e a terceira principal causa de mortalidade no mundo até 2020.⁽²⁾ A prevalência da DPOC na população global está

próxima de um por cento e aumenta com a idade. Entre os indivíduos com idade igual ou superior a 40 anos na cidade de São Paulo, SP, sua prevalência varia de 6 a 15,8%.⁽³⁾

O perfil típico dos pacientes com DPOC inclui comorbidades múltiplas,^(4,5) como doença cardíaca,⁽⁶⁾ osteoporose,⁽⁷⁾ diabetes mellitus tipo 2,⁽⁸⁾ câncer

*Trabalho realizado no Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Granada, Granada, Espanha. Endereço para correspondência: Marie Carmen Valenza. Departamento de Fisioterapia, Universidad de Granada, Av. de la Ilustración s/n, 18016, Granada, España.

Tel. 34 958 248-035. E-mail: cvalenza@ugr.es

Apoio financeiro: Este trabalho contou com o apoio financeiro do *Colegio Profesional de Fisioterapeutas de Andalucía* (Processo nº SG/0300/13CO) e da *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica/Fundación Española del Pulmón* (SEPAR/Respira; Processo nº 061/2013).

Recebido para publicação em 16/9/2014. Aprovado, após revisão, em 2/2/2015.

Tabela 1 – Características dos artigos selecionados.

Estudo	Desenho	Objetivo	Tamanho da amostra e gravidade da DPOC	Características das participantes com COPD	Intervenção	Resultados/Conclusões
Dodd et al. ⁽¹⁹⁾	Estudo observacional	Avaliar o desempenho neuropsicológico em pacientes com DPOC aguardando a alta hospitalar após exacerbação aguda e recuperação, em comparação a pacientes com DPOC estável e após exacerbação indivíduos-controle saudáveis.	110 participantes: 30 pacientes com DPOC aguardando a alta hospitalar e 80 indivíduos-controle saudáveis	Média de idade, 70 ± 11 anos; 15 (50%) eram do sexo feminino. Média de idade, 69 ± 8 anos; 28 (56%) eram do sexo feminino.	-	Em pacientes internados com exacerbação aguda da DPOC, o comprometimento da função cognitiva está associado a pior estado de saúde e maior tempo de internação. A função cognitiva pode não melhorar com a recuperação.
Chang et al. ⁽²⁰⁾	Estudo de coorte	Determinar em que medida a associação de DPOC e comprometimento cognitivo leva a desfechos adversos em saúde em adultos mais velhos.	3.093 pacientes: 431 com DPOC apenas saudáveis	188 (43,7%) tinham 65-70 anos de idade; 210 (48,7%) eram do sexo feminino. 6 (21,3%) tinham 65-70 anos de idade; 10 (34,5%) eram do sexo feminino.	Nenhuma	Pacientes com DPOC e comprometimento cognitivo apresentaram as maiores taxas de internação e mortalidade por problemas respiratórios e por todas as causas.
Dodd et al. ⁽²¹⁾	Estudo observacional	Avaliar se há diferenças significativas entre pacientes com DPOC e indivíduos-controle em termos da integridade da substância branca e da comunicação entre as redes de substância cinzenta em estado de repouso, e testar as diferenças observadas em relação a gravidade da doença, presença de doença cerebrovascular como comorbidade e disfunção cognitiva.	25 pacientes com DPOC não hipoxêmicos 25 indivíduos-controle	Média de idade, 67,8 ± 8,1 anos; 11 (44%) eram do sexo feminino.	Nenhuma	Em pacientes com DPOC não hipoxêmicos estáveis, há redução da integridade da substância branca em todo o cérebro e distúrbio generalizado na ativação funcional da substância cinzenta, o que pode contribuir para a disfunção cognitiva. A integridade microestrutural da substância branca independe do tabagismo e da presença de doença cerebrovascular como comorbidade, mas a ativação funcional da substância cinzenta não. Os mecanismos permanecem obscuros, mas poderiam incluir doença cerebral de pequenos vasos causada pela DPOC.
Villeneuve et al. ⁽¹⁰⁾	Estudo observacional	Determinar a frequência e os subtipos de CCL em pacientes com DPOC e avaliar a validade de dois testes de triagem cognitiva (o MMSE e a MoCA) na detecção de CCL em pacientes com DPOC.	45 com DPOC moderada a grave 50 indivíduos-controle saudáveis	Média de idade, 68,84 ± 8,43 anos; 29 (64%) eram do sexo feminino.	Nenhuma	Neste estudo preliminar, uma proporção substancial de pacientes com DPOC apresentou CCL. A MoCA foi melhor que o MMSE na detecção de CCL em pacientes com DPOC.
Martin et al. ⁽²²⁾	Ensaio clínico	Determinar o efeito da hipóxia sobre o desempenho cognitivo em portadores de DPOC com PaO ₂ < a grave 6,6 kPa.	10 com DPOC moderada a grave	Média de idade, 64 anos; 3 (30%) eram do sexo feminino.	Por um curto período de tempo, os pacientes receberam O ₂ a 21% quando a PaO ₂ era < 6,6 kPa.	O tempo curto de exposição à hipóxia não teve nenhum efeito adverso sobre a função cognitiva.
Pereira et al. ⁽²³⁾	Ensaio clínico	Avaliar o efeito de um programa de reabilitação pulmonar multidisciplinar sobre a função cognitiva em pacientes com DPOC, ajustando para potenciais fatores de confusão.	34 com DPOC moderada a grave 18 indivíduos-controle saudáveis	Média de idade, 65,2 ± 7 anos; 17 (50%) eram do sexo feminino.	Programa de reabilitação pulmonar de 3 meses	Mesmo após o ajuste para os fatores sociodemográficos que podem afetar a função cognitiva, os autores constataram que a reabilitação pulmonar melhorou o desempenho cognitivo em pacientes com DPOC. Houve diferenças relacionadas ao sexo e à idade nos escores cognitivos as quais persistiram após a reabilitação.
Klein et al. ⁽²⁴⁾	Estudo de coorte	Explorar a influência da DPOC sobre as funções atencionais, a aprendizagem e o pensamento lógico.	60 pacientes com DPOC 60 indivíduos-controle	Média de idade, 63,2 ± 9,8 anos; 24 (40%) eram do sexo feminino.	Nenhuma	Em pacientes com DPOC, houve comprometimento global das funções cognitivas que foi influenciado negativamente pelo avançar da idade e aumentou proporcionalmente ao nível de gravidade da doença.
Thakur et al. ⁽²⁵⁾	Estudo de coorte	Elucidar a associação entre a DPOC e o risco de comprometimento cognitivo, em comparação a indivíduos-controle sem DPOC.	1.202 pacientes com DPOC 302 indivíduos-controle	Média de idade, 58,2 ± 6,2 anos; 691 (57,4%) eram do sexo feminino.	Nenhuma	A DPOC é um forte fator de risco para comprometimento cognitivo. Em pacientes com DPOC, a hipoxemia é um forte contribuinte para comprometimento cognitivo e o uso regular de oxigenoterapia domiciliar é um fator de proteção. Os profissionais de saúde devem considerar a triagem de pacientes com DPOC para comprometimento cognitivo.

Tabela 1 – Continuação...

Estudo	Desenho	Objetivo	Tamanho da amostra e gravidade da DPOC	Características dos participantes com COPD	Intervenção	Resultados/Conclusões
Antonelli-Incalzi et al. ⁽¹⁴⁾	Estudo observacional	Avaliar se determinados padrões neuropsicológicos estão associados a várias limitações à independência física em pacientes com DPOC.	149 pacientes com DPOC	112 (75,2%) tinham mais de 65 anos de idade; 14 (9,4%) eram do sexo feminino.	Nenhuma	Indicadores clássicos de gravidade da DPOC não mostraram correlação com autonomia pessoal.
Borson et al. ⁽²⁶⁾	Estudo observacional	Modelar a relação entre insuficiência respiratória e domínios relacionados à função cerebral, incluindo baixa do humor, cognição sutilmente prejudicada, inflamação sistêmica e anormalidades cerebrais estruturais/neuroquímicas.	9 indivíduos - controle saudáveis 18 pacientes com DPOC, metade dos quais dependentes de oxigênio	Média de idade, 68,5 ± 8,0 anos; 11 (64%) eram do sexo feminino.	Nenhuma	A DPOC está associada a leve diminuição do humor e da cognição. A DPOC grave está associada a inflamação sistêmica crônica e déficits cognitivos sutis (em tarefas de substituição de símbolos por dígitos). Os níveis de dessaturação de oxigênio parecem mediar alterações específicas na neuroquímica e estrutura cerebral que sugerem dano cerebral.
Orth et al. ⁽²⁷⁾	Estudo observacional	Analisar o desempenho na direção em pacientes com DPOC e em indivíduos-controle saudáveis.	17 pacientes com DPOC	Média de idade, 55,2 ± 9,3 anos.	Nenhuma	Em comparação aos indivíduos-controles saudáveis, os pacientes com DPOC têm maior predisposição a causar acidente de trânsito. O comprometimento do desempenho na direção em pacientes com DPOC não pode ser previsto com base na gravidade da doença.
Pinto de Lima et al. ⁽²⁸⁾	Estudo observacional	Testar a hipótese de que pacientes com DPOC clinicamente estáveis sem sintomas cognitivos evidentes podem ainda assim apresentar comprometimento cognitivo sutil.	30 pacientes com DPOC	Média de idade, 65 ± 8 anos; 10 (33%) eram do sexo feminino.	Nenhuma	Pode haver encefalopatia subclínica em pacientes com DPOC, caracterizada por comprometimento sutil da habilidade cognitiva global.
Salik et al. ⁽²⁹⁾	Estudo observacional	Determinar a relação entre função cognitiva e qualidade de vida em portadores de DPOC com moderada estável hipoxemia leve e obstrução moderada das vias aéreas.	32 pacientes com DPOC com moderada estável hipoxemia leve e obstrução moderada das vias aéreas	Média de idade, 66,7 ± 2,5 anos; 14 (44%) eram do sexo feminino.	Nenhuma	A função cognitiva em portadores de DPOC com hipoxemia pode não estar prejudicada apesar da baixa qualidade de vida dos mesmos.
Antonelli-Incalzi et al. ⁽³⁰⁾	Estudo observacional	Avaliar o papel prognóstico do comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC grave.	149 pacientes com DPOC que haviam sido submetidos a um período de reabilitação em regime de internação hospitalar após exacerbação aguda	Média de idade, 68,7 ± 8,5 anos; 22 (16,4%) eram do sexo feminino.	Nenhuma	O comprometimento da capacidade de desenhar é um fator de risco para mortalidade, e testar essa capacidade pode melhorar a avaliação de pacientes com DPOC hipoxêmicos.
Corsonello et al. ⁽³¹⁾	Estudo observacional	Determinar se o câncer é mais incapacitante do que outras doenças crônicas que são altamente prevalentes em idosos.	6 grupos de pacientes: Insuficiência cardíaca congestiva (n = 832) Diabetes mellitus (n = 939) DPOC (n = 399)	178 (44,6%) tinham 65–79 anos de idade; 147 (36,8%) eram do sexo feminino.	Nenhuma	O comprometimento cognitivo foi mais prevalente nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou COPD do que naqueles com câncer.
Antonelli-Incalzi et al. ⁽³²⁾	Estudo observacional	Determinar se o desempenho neuropsicológico de pacientes com AOS não tratados está de acordo com um padrão distinto.	Tumores sólidos não metastáticos (n = 813) Tumores sólidos metastáticos (n = 259) Leucemia/linfoma (n = 326) 49 pacientes com AOS recém-diagnosticados e não tratados 21 pacientes com demência multifartete 31 pacientes com demência leve a moderada do tipo Alzheimer 63 pacientes com DPOC grave		Nenhuma	Uma minoria de pacientes com AOS recém-diagnosticados tinha comprometimento neuropsicológico distinto. O maior índice de massa corpórea dos pacientes com AOS e comprometimento cognitivo indica que a síndrome metabólica também pode estar relacionada de forma causal com a disfunção cognitiva.

MMSE: Mini-Mental State Examination (Miniexame do Estado Mental); MoCA: Montreal Cognitive Assessment (Avaliação Cognitiva Montreal); CCL: comprometimento cognitivo leve; kPa: kilopascal; e OSA: apnéia obstrutiva do sono.

de pulmão⁽⁹⁾ e comprometimento cognitivo.⁽¹⁰⁾ Nos últimos anos, a relevância clínica do comprometimento cognitivo aumentou,⁽¹¹⁾ em razão do aumento da prevalência da DPOC e do interesse crescente nos aspectos que determinam a funcionalidade e a adesão ao tratamento^(12,13) entre pacientes com a doença.⁽¹⁴⁾

Embora a DPOC e o comprometimento cognitivo tenham sido estudados separadamente (como doenças individuais), há evidências crescentes de uma relação entre os dois.⁽¹¹⁾ Hugg et al.⁽¹⁵⁾ investigaram o comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC e constataram que tais pacientes apresentaram maior risco de desenvolver comprometimento cognitivo do que pacientes sem DPOC. A hipoxemia vista em alguns pacientes com DPOC parece ser um fator crucial para o comprometimento cognitivo, pois afeta as enzimas dependentes de oxigênio que são importantes na síntese de neurotransmissores como a acetilcolina.⁽¹⁶⁾ Vários estudos mostram que o comprometimento cognitivo apresenta prevalência de 77% em pacientes com DPOC e hipoxemia.⁽¹⁷⁾

As principais hipóteses desta revisão foram que há uma relação entre os vários domínios cognitivos afetados em pacientes com DPOC e a doença em si e que a prevalência de comprometimento varia entre os diferentes domínios cognitivos. Esta revisão teve dois objetivos: o de caracterizar e esclarecer a relação entre os vários domínios cognitivos afetados em pacientes com DPOC e a doença em si e o de determinar a prevalência de comprometimentos nos diferentes domínios cognitivos em tais pacientes.

Métodos

Nesta revisão da literatura, foi adotada a classificação dos domínios cognitivos de Lezak.⁽¹⁸⁾ De acordo com esse autor, que é a atual referência em avaliação neuropsicológica, os domínios cognitivos correspondem a cinco áreas-chave: percepção, atenção, memória e aprendizagem, função executiva e linguagem. Foi adotada uma abordagem sistemática utilizando-se as seguintes *strings* de busca (compreendendo termos relacionados à DPOC e à classificação dos domínios cognitivos de Lezak): “cognitive impairment” AND “COPD”; “cognitive decline” AND “COPD”; “cognitive dysfunction” AND “COPD”; “hypoxia” AND “cognitive impairment” AND “pulmonary disease”; “cognitive impairment”

AND “hypercapnia” AND “pulmonary disease”; “cognitive attention” AND “COPD”; “memory and learning” AND “COPD”; “memory learning” AND “COPD” AND “cognitive”; “perceptive function” AND “COPD”; “verbal language” AND “COPD”; e “executive functions” AND “COPD”.

As seguintes bases de dados foram sistematicamente pesquisadas: PubMed, Scopus e ScienceDirect. As buscas foram limitadas a estudos em seres humanos publicados nos últimos dez anos com o intuito de focar o recente interesse e as evidências científicas nessa área. Os critérios de inclusão foram tratar-se de ensaio clínico, estudo epidemiológico, estudo observacional, estudo de coorte ou estudo de caso-controle e trazer informações sobre o assunto em questão (isto é, comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC). Foram excluídos artigos que tratavam de assuntos não relacionados a esse tópico, os que não estavam disponíveis em texto completo e os que eram artigos de revisão ou simples relatos de casos, assim como os publicados em outras línguas que não inglês, espanhol ou francês. O processo de seleção dos artigos é descrito como um fluxograma na Figura 1.

Resultados

A busca resultou em 478 artigos. Após a análise dos resumos, apenas 16 artigos foram selecionados para inclusão nesta revisão. As características dos artigos selecionados são apresentadas na Tabela 1. Nossa revisão desses estudos revelou uma relação significativa entre DPOC e comprometimento cognitivo. É importante destacar que ainda não existe consenso sobre a definição de comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC. As diferentes definições operacionais de tal comprometimento entre os estudos analisados dificultou a avaliação desse aspecto nos mesmos.

Dadas as múltiplas classificações de domínios cognitivos e a complexidade das ferramentas de avaliação disponíveis, escolheu-se a classificação proposta por Lezak,⁽¹⁸⁾ que é uma das mais completas e abrangentes classificações desse tipo concebidas até o momento. A Tabela 2 apresenta os vários testes utilizados e os domínios cognitivos avaliados nos artigos selecionados.

Dos 16 estudos selecionados, 14 eram estudos descritivos e 2 eram estudos experimentais. Dos 14 estudos descritivos, 11 eram estudos observacionais e 3 eram estudos transversais.

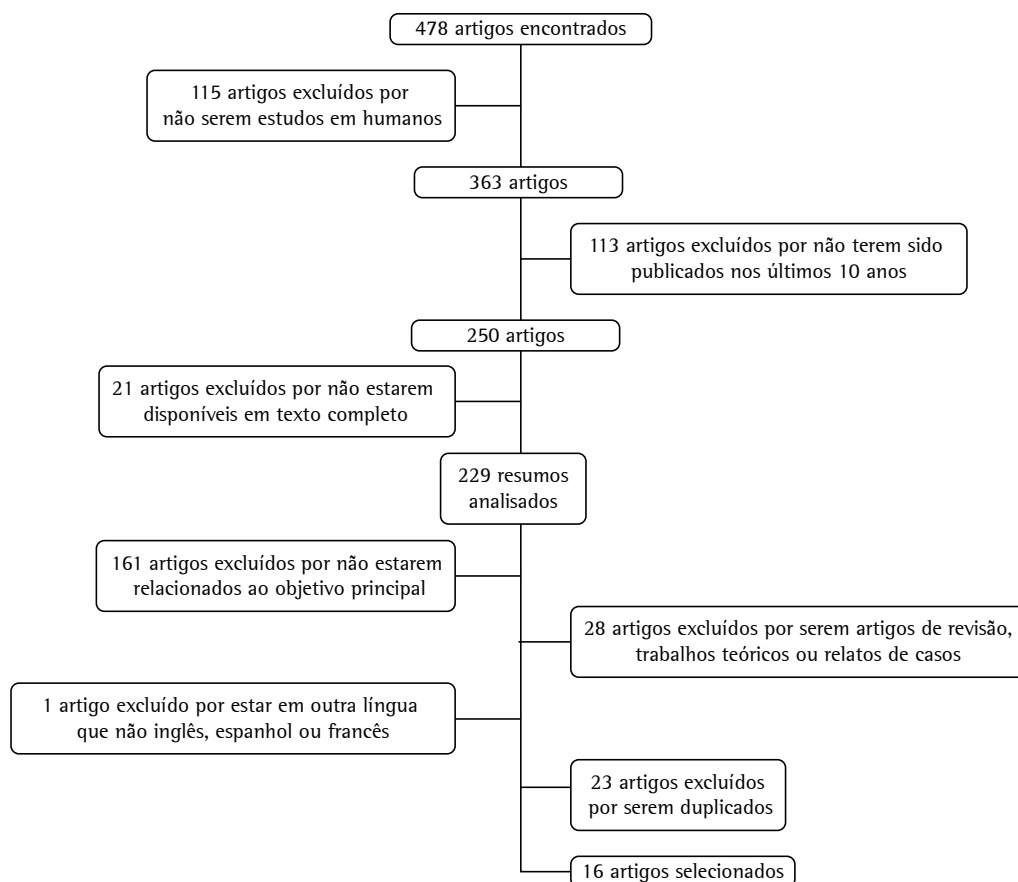


Figura 1 – Seleção dos artigos analisados nesta revisão.

Discussão

Vários estudos controlados investigaram a prevalência de comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC,^(21,25,28) mostrando que a prevalência desse comprometimento é maior em pacientes com DPOC do que em indivíduos-controle saudáveis.^(10,31) De acordo com tais estudos, o comprometimento cognitivo leve está presente em 36% dos pacientes com DPOC e em 12% dos indivíduos sem DPOC. Em um estudo realizado por Antonelli-Incalzi et al.,⁽³⁰⁾ a prevalência de comprometimento cognitivo e comprometimento cognitivo grave em pacientes com DPOC foi de 32,8% e 10,4%, respectivamente.

A prevalência de comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC foi associada à gravidade da doença,^(20,25) sendo de 3,9% entre pacientes com DPOC leve, 5,7% entre pacientes com DPOC moderada e 7,7% entre pacientes com DPOC grave. De fato, encontrou-se relação entre o escore do Miniexame do Estado Mental e a gravidade da

DPOC ($r = -0,49$, $p < 0,001$).⁽²⁸⁾ Porém, o estudo realizado por Salik et al.⁽²⁹⁾ mostrou que a função cognitiva em portadores de DPOC com hipoxemia leve era semelhante à observada em indivíduos saudáveis. De acordo com esses autores, a função cognitiva é afetada pela hipoxemia apenas quando esta é grave. Além disso, Grant et al.⁽¹⁷⁾ relataram uma prevalência de 77% de comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC hipoxêmica. Os motivos para essa variação entre os estudos incluem diferenças no nível de gravidade da DPOC e na idade dos pacientes incluídos nos estudos, assim como a utilização de diferentes critérios diagnósticos para a disfunção cognitiva e diferentes testes cognitivos.

Os estudos incluídos em nossa revisão apresentaram grandes tamanhos amostrais e incluíram uma grande variedade de pacientes, o que reduz qualquer viés nas taxas de prevalência. Sabe-se que a DPOC está associada a aumento do risco de comprometimento da função cognitiva,⁽²⁶⁾ mesmo quando os dados são ajustados para

idade, sexo, tabagismo e escolaridade.^(19,25) Villeneuve et al.⁽¹⁰⁾ relataram que a escolaridade foi a única variável para a qual houve diferenças significativas entre portadores de DPOC com comprometimento cognitivo leve, portadores de DPOC sem comprometimento cognitivo e indivíduos-controle saudáveis.⁽¹⁰⁾ Os autores descartaram acidentes vasculares cerebrais e outras doenças cardiovasculares (todos comuns entre pacientes com DPOC) como fatores de risco. Baixa saturação periférica de oxigênio ($\leq 88\%$) está fortemente associada a risco de comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC, e a utilização de oxigenoterapia domiciliar está associada à redução desse risco.⁽²⁵⁾ Inúmeros estudos exploraram a relação entre DPOC e comprometimento cognitivo. Enquanto alguns estudos abordaram essa questão globalmente utilizando testes de triagem, outros enfocaram a avaliação de domínios cognitivos específicos.^(10,24,27)

A percepção é uma série de processos e atividades através dos quais extraímos informações sobre o nosso ambiente, as ações que realizamos dentro dele e o nosso próprio estado. Perceber o ambiente requer uma combinação adequada de atenção e percepção. Portanto, embora atenção e percepção sejam consideradas áreas separadas na classificação de Lezak, elas são muitas vezes avaliadas em conjunto. Partindo da hipótese de que acidentes automobilísticos seriam mais comuns entre os motoristas com DPOC do que entre os sem DPOC. Orth et al.⁽²⁷⁾ compararam pacientes com DPOC e indivíduos-controle saudáveis em termos de funções atencionais e perceptivas complexas. Os autores constataram que, em simulações de direção, os pacientes com DPOC mostraram valores de concentração menores e tiveram um número de acidentes significativamente maior do que os indivíduos-controle saudáveis.⁽²⁷⁾ De acordo com vários estudos,^(10,24) as funções atencionais e executivas estão comumente prejudicadas no principal subtipo de comprometimento cognitivo leve encontrado em pacientes com DPOC.

A aprendizagem implica aquisição de informações e, portanto, altera o estado da memória. A memória verbal é um dos domínios cognitivos mais frequentemente prejudicados em pacientes com DPOC.⁽³¹⁾ De acordo com Villeneuve et al.,⁽¹⁰⁾ memória verbal e aprendizagem é o segundo domínio cognitivo mais comumente prejudicado em pacientes com DPOC. Em tais pacientes, a prevalência de comprometimento

da memória visuoespacial e da memória visual intermediária é de 26,9% e 19,2%, respectivamente.⁽¹⁴⁾ Em pacientes com DPOC e apneia do sono, a memória verbal e a memória visual são os domínios cognitivos mais comumente afetados,⁽³⁰⁾ embora a velocidade de processamento, a memória de trabalho e a função executiva também sejam afetadas ($p = 0,01$, $p = 0,02$, e $p \leq 0,001$, respectivamente).⁽²¹⁾

O termo “funções executivas”, cunhado por Lezak, refere-se a habilidades envolvidas na formulação de objetivos, no planejamento para atingi-los e na realização eficiente dos comportamentos.⁽¹⁸⁾ A avaliação das funções executivas em pacientes com DPOC mostrou que tais pacientes tendem a apresentar menores velocidades de processamento.⁽¹⁹⁾ Vinte por cento dos pacientes com DPOC exacerbada exibem uma perda de velocidade de processamento significativa o suficiente para ser considerada patológica. Menor velocidade de processamento foi relacionada a tempo de internação, qualidade de vida medida com o *Saint George's Respiratory Questionnaire* e número de exacerbações da DPOC.⁽¹⁹⁾

A habilidade de entender e de se comunicar é determinada pela linguagem. Esse processo mental possibilita o pensamento estruturado, permitindo que um indivíduo faça conexões entre ideias e representações mentais. Há estudos que avaliaram a função cognitiva em uma série de doenças,⁽³⁰⁾ incluindo a apneia do sono e a DPOC. Foi constatado que portadores de DPOC com apneia do sono apresentam rendimento inferior em testes de fluência verbal e pensamento dedutivo do que portadores de DPOC sem apneia do sono. Há dados indicando que apenas 3% dos pacientes com DPOC apresentam um perfil cognitivo completamente normal.⁽¹⁹⁾

O comprometimento cognitivo tornou-se o foco da presente revisão por ser uma comorbidade comum em pacientes com DPOC. A força da nossa revisão é que ela explorou a relação entre DPOC e comprometimento cognitivo nos vários domínios cognitivos ao longo dos últimos dez anos, durante os quais foi realizada uma série de estudos clínicos relevantes sobre esse assunto. Além disso, os estudos incluídos apresentaram grandes tamanhos amostrais. Há uma série de revisões sobre comprometimento cognitivo em idosos e pacientes com DPOC.⁽³³⁻³⁶⁾ A revisão realizada por Schillerstrom et al.⁽³³⁾ abordou o impacto da doença médica na função executiva.

Tabela 2 – Testes ou baterias de testes utilizados na avaliação dos domínios cognitivos estudados nos artigos selecionados.

Instrumento de avaliação neuropsicológica ou função avaliada	Domínio cognitivo						
	Percepção	Atenção	Memória e aprendizagem	Pensamento abstrato e função executiva	Linguagem	Inteligência	Geral (triagem global)
Teste de Leitura de Adultos de Wechsler ^(19,22)						X	
Minixame do Estado Mental ^(10,19-21,25,28-30)							X
Teste das Figuras Complexas de Rey-Cópia e Teste das Figuras Complexas de Rey-Recordação ^(19,21,22)			X				
Escala Wechsler de Memória-III ^{UK} : Listas de Palavras ⁽¹⁹⁾			X				
Teste de Fluência Verbal de Delis-Kaplan ⁽¹⁹⁾					X		
Teste de Trilhas de Delis-Kaplan ^(10,19,22)				X			
Escala Wechsler de Inteligência para Adultos-III ^{UK} : Sequência de Números e Letras ^(19,21)				X			
Escala Wechsler de Memória-III ^{UK} : <i>Span Espacial</i> ^(19,23)				X			
Escala Wechsler de Inteligência para Adultos-III: Símbolos de Dígitos ^(19,26)				X			
Escala Wechsler de Inteligência para Adultos-III: Procura de Símbolos ^(19,21)				X			
Avaliação Cognitiva Montreal ⁽¹⁰⁾							X
Teste de Intervalo de Dígito (Escala Wechsler de Inteligência para Adultos-III) ^(10,23)		X		X			
Teste de Substituição de Símbolos por Dígitos (Escala Wechsler de Inteligência para Adultos-III) ⁽¹⁰⁾		X		X			
Fluência Verbal Semântica ⁽¹⁰⁾		X		X			
Fluência Verbal em Letras (P, F e L) ⁽¹⁰⁾		X		X			
Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey ^(10,23)			X				
Desenho de Blocos ⁽¹⁰⁾	X						
Teste dos Sinos ⁽¹⁰⁾	X						
Aprendizagem de Listas de Palavras, Recordação Tardia e Reconhecimento Tardio (Escala Wechsler de Memória-III) ⁽²¹⁾			X				
Tarefa de Fluência Verbal-FAS (<i>Delis-Kaplan Executive Function System</i>) ^(21,23)				X			
Teste de Cor-Palavra de Stroop ^(10,23)				X			
Teste de Rede de Atenção ⁽²⁴⁾		X		X			
Matrizes Progressivas Padrão ⁽²⁴⁾							
Teste de Aprendizagem Verbal e Não-Verbal (parte do Sistema de Teste de Viena) ⁽²⁴⁾			X				
Matrizes Progressivas Coloridas de Raven ⁽¹⁴⁾	X						
Teste de fluência verbal fonêmica ⁽¹⁴⁾					X		
Tarefa de Blocos de Corsi (<i>span visuoespacial</i>) ⁽¹⁴⁾	X		X				
<i>Span</i> Verbal de Palavras ⁽¹⁴⁾		X	X				
Teste de Aprendizagem Auditiva de Rey com 15 palavras ⁽¹⁴⁾			X				
Teste de Albert (exploração visual) ⁽¹⁴⁾	X						
Cópia de desenhos geométricos com ou sem pontos de referência ⁽¹⁴⁾	X						
Teste de Memória Visual Imediata ⁽¹⁴⁾			X				
Construção de Frases ⁽¹⁴⁾					X		
Simulador Computadorizado de Risco (teste do simulador de direção) ⁽²⁷⁾	X	X					
Escala de Avaliação de Demência-2 ⁽²⁶⁾							X
Teste de Desempenho Amplo-3 ⁽²⁶⁾						X	
Subteste de Memória Lógica da Escala Wechsler de Memória-III ⁽²⁶⁾			X				
Bateria para Avaliação da Deterioração Mental ⁽³⁰⁾							X
Teste Mental Abreviado de Hodkinson com 10 itens ⁽³¹⁾							X

Em outra revisão, Dodd et al.⁽¹¹⁾ exploraram os mecanismos que causam lesão e disfunção no cérebro, discutindo os métodos utilizados para avaliar a cognição, reunindo evidências sobre a natureza e o nível do comprometimento cognitivo em pacientes com DPOC. Outra revisão recente, realizada por Schou et al.,⁽³⁷⁾ investigou a ocorrência e a gravidade da disfunção cognitiva em pacientes com DPOC, explorando a relação entre a gravidade da DPOC e o nível de função cognitiva. Em nossa revisão, foram incluídos nove novos estudos sobre DPOC e comprometimento cognitivo, realizados entre 2009 e 2013, que foram excluídos da revisão realizada por Schou et al.⁽³⁷⁾ por não terem sido publicados dentro do intervalo de datas por eles estabelecido para a busca na literatura.

Uma das limitações da presente revisão é a grande variedade de medidas de desfecho avaliadas. Porém, nossa revisão da literatura mostrou claramente a existência de uma relação entre DPOC e comprometimento cognitivo. Essa relação parece ser determinada pela gravidade da DPOC e por suas comorbidades.

Os domínios cognitivos mais estudados são a memória e a atenção, ambas exploradas com ferramentas específicas de avaliação e consideravelmente prejudicadas em pacientes com DPOC. As evidências sugerem que uma avaliação estruturada da função cognitiva deve ser um componente de rotina da avaliação de pacientes com DPOC. Investigações futuras devem abordar o comprometimento nos vários domínios cognitivos em pacientes com DPOC de acordo com os diferentes estágios da doença.

Referências

1. de Batlle J, Romieu I, Antó JM, Mendez M, Rodríguez E, Balcells E, et al. Dietary habits of firstly admitted Spanish COPD patients. *Respir Med.* 2009;103(12):1904-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.06.001>
2. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA.* 2005;294(10):1255-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.10.1255>
3. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *J Pneumol.* 2004;30(Suppl 5):1-42.
4. de Oliveira JC, de Carvalho Aguiar I, de Oliveira Beloto AC, Santos IR, Filho FS, Sampaio LM, et al. Clinical significance in COPD patients followed in a real practice. *Multidiscip Respir Med.* 2013;8(1):43. <http://dx.doi.org/10.1186/2049-6958-8-43>
5. Miravittles M, Murio C, Tirado-Conde G, Levy G, Muellerova H, Soriano JB, et al. Geographic differences in clinical characteristics and management of COPD: the EPOCA study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(4):803-14. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S4257>
6. Sin DD, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(7):760-5. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200404-5430C>
7. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(12):1286-93. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200406-7540C>
8. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32(4):962-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00012408>
9. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2005;60(7):570-5. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.037135>
10. Villeneuve S, Pepin V, Rahayel S, Bertrand JA, de Lorimier M, Rizk A, et al. Mild cognitive impairment in moderate to severe COPD: a preliminary study. *Chest.* 2012;142(6):1516-23. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-3035>
11. Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD. *Eur Respir J.* 2010;35(4):913-22. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00125109>
12. Allen SC, Jain M, Ragab S, Malik N. Acquisition and short-term retention of inhaler techniques require intact executive function in elderly subjects. *Age Ageing.* 2003;32(3):299-302. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/32.3.299>
13. Antonelli-Incalzi R, Gemma A, Marra C, Capparella O, Fuso L, Carbonin P. Verbal memory impairment in COPD: its mechanisms and clinical relevance. *Chest.* 1997;112(6):1506-13. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.112.6.1506>
14. Antonelli-Incalzi R, Corsonello A, Trojano L, Acanfora D, Spada A, Izzo O, et al. Correlation between cognitive impairment and dependence in hypoxemic COPD. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2008;30(2):141-50. <http://dx.doi.org/10.1080/13803390701287390>
15. Hung WW, Wisnivesky JP, Siu AL, Ross JS. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(2):134-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200902-02760C>
16. Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ, Adams KM, Petty TL. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 1983;143(10):1941-7. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1983.00350100121023>
17. Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ, Adams KM, Timms RM. Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 1982;142(8):1470-6. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1982.00340210062015>
18. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological assessment. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004.
19. Dodd JW, Charlton RA, van den Broek MD, Jones PW. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2013;144(1):119-27. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2099>
20. Chang SS, Chen S, McAvay GJ, Tinetti ME. Effect of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment on health outcomes in older adults.

- J Am Geriatr Soc. 2012;60(10):1839-46. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04171.x>
21. Dodd JW, Chung AW, van den Broek MD, Barrick TR, Charlton RA, Jones PW. Brain structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: a multimodal cranial magnetic resonance imaging study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(3):240-5. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201202-0355OC>
22. Martin SE, Bradley JM, Buick JB, Crossan A, Elborn JS. The effect of hypoxia on cognitive performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011;177(1):36-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2011.03.007>
23. Pereira ED, Viana CS, Taunay TC, Sales PU, Lima JW, Holanda MA. Improvement of cognitive function after a three-month pulmonary rehabilitation program for COPD patients. *Lung*. 2011;189(4):279-85. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-011-9303-6>
24. Klein M, Gauggel S, Sachs G, Pohl W. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on attention functions. *Respir Med*. 2010;104(1):52-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.08.008>
25. Thakur N, Blanc PD, Julian LJ, Yelin EH, Katz PP, Sidney S, et al. COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:263-9. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S10684>
26. Borson S, Scanlan J, Friedman S, Zuh E, Fields J, Aylward E, et al. Modeling the impact of COPD on the brain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(3):429-34. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S2066>
27. Orth M, Diekmann C, Suchan B, Duchna HW, Widdig W, Schultze-Werninghaus G, et al. Driving performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 6:539-47.
28. Lima OM, Oliveira-Souza RD, Santos Oda R, Moraes PA, Sá LF, Nascimento OJ. Subclinical encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(4B):1154-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2007000700012>
29. Salik Y, Ozalevli S, Cimrin AH. Cognitive function and its effects on the quality of life status in the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;45(3):273-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2006.12.002>
30. Antonelli-Incalzi R, Corsonello A, Pedone C, Trojano L, Acanfora D, Spada A, et al. Drawing impairment predicts mortality in severe COPD. *Chest*. 2006;130(6):1687-94. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.6.1687>
31. Corsonello A, Pedone C, Carosella L, Corica F, Mezzei B, Incalzi RA. Health status in older hospitalized patients with cancer or non-neoplastic chronic diseases. *BMC Geriatr*. 2005;5:10. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2318-5-10>
32. Antonelli Incalzi R, Marra C, Salvigni BL, Petrone A, Gemma A, Selvaggio D, et al. Does cognitive dysfunction conform to a distinctive pattern in obstructive sleep apnea syndrome? *J Sleep Res*. 2004;13(1):79-86. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2869.2004.00389.x>
33. Schillerstrom JE, Horton MS, Royall DR. The impact of medical illness on executive function. *Psychosomatics*. 2005;46(6):508-16. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.psy.46.6.508>
34. Gasquoin PG. Cognitive impairment in common, noncentral nervous system medical conditions of adults and the elderly. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33(4):486-96. <http://dx.doi.org/10.1080/13803395.2010.536759>
35. Landi F, Pistelli R, Abbatecola AM, Barillaro C, Brandi V, Lattanzio F. Common geriatric conditions and disabilities in older persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17 Suppl 1:S29-34. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mcp.0000410745.75216.99>
36. Corsonello A, Antonelli Incalzi R, Pistelli R, Pedone C, Bustacchini S, Lattanzio F. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17 Suppl 1:S21-8. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mcp.0000410744.75216.d0>
37. Schou L, Østergaard B, Rasmussen LS, Rydahl-Hansen S, Phanareth K. Cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease--a systematic review. *Respir Med*. 2012;106(8):1071-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.03.013>

Sobre os autores

Irene Torres-Sánchez

Pesquisadora. Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Granada, Granada, Espanha.

Elisabeth Rodríguez-Alzueta

Pesquisadora. Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Granada, Granada, Espanha.

Irene Cabrera-Martos

Pesquisadora. Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Granada, Granada, Espanha.

Isabel López-Torres

Pesquisadora. Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Granada, Granada, Espanha.

Maria Paz Moreno-Ramírez

Pesquisadora. Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Granada, Granada, Espanha.

Marie Carmen Valenza

Professora Assistente. Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Granada, Granada, Espanha.

Linfadenomegalia e febre em chefe de cozinha durante viagem à Europa*

Lymphadenopathy and fever in a chef during a stay in Europe

Letícia Kawano-Dourado, Daniel Antunes Silva Peirera,
Alexandre de Melo Kawassaki, Marisa Dolhnikoff,
Marcos Vinicius da Silva, Ronaldo Adib Kairalla

Resumo

Ilustramos aqui um caso de uma apresentação atípica (na forma de linfadenomegalia e febre) de uma das doenças zoonóticas mais comuns no mundo – brucelose – em um paciente brasileiro de 22 anos (chefe de cozinha) que retornara ao Brasil recentemente após ter morado e viajado na Europa por um ano. A histopatologia, a história clínica e a resposta ao tratamento foram consistentes com o diagnóstico de brucelose, que foi confirmada por PCR em uma amostra de urina. Também revisamos alguns aspectos da brucelose, como manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

Descritores: Brucelose; Febre; Linfonodos; Brucella; Sistema fagocitário mononuclear; Granuloma.

Abstract

This case illustrates a rare presentation (as lymphadenopathy and fever) of one of the most common zoonotic diseases worldwide—brucellosis—in a 22-year-old Brazilian male (a chef) who had recently returned to Brazil after having lived in and traveled around Europe for one year. The histopathology, clinical history, and response to treatment were all consistent with a diagnosis of brucellosis, which was confirmed by PCR in a urine sample. We also review some aspects of brucellosis, such as the clinical features, diagnosis, and management.

Keywords: Brucellosis; Fever; Lymph nodes; Brucella; Mononuclear phagocyte system; Granuloma.

Introdução

O caso aqui relatado ilustra o diagnóstico diferencial de linfadenomegalia febril secundária a granulomas necrosantes. Linfadenomegalia e febre secundárias a granulomas necrosantes podem ser um cenário clínico desafiador. O diagnóstico diferencial de granuloma necrosante tipicamente inclui, mas não se limita a, infecções fúngicas ou micobacterianas. Embora bactérias como *Brucella* spp. possam causar granulomas necrosantes, elas são frequentemente negligenciadas como causas de lesões granulomatosas. Quando essas bactérias representam um fator etiológico potencial, culturas bacterianas negativas devem ser interpretadas com cautela, já que *Brucella* spp. são organismos exigentes. Também revisamos alguns aspectos

da brucelose, a doença zoonótica mais comum no mundo.

Relato de caso

Um homem de 22 anos, previamente hígido, foi encaminhado ao nosso hospital com linfadenomegalia cervical e mediastinal, fadiga e febre intermitente há 8 semanas. Negava sudorese excessiva e perda ponderal. Morara na Europa (em Londres) por um ano, onde trabalhara como chefe de cozinha, quando a doença o levou a voltar ao Brasil.

Ao exame físico, observaram-se linfonodos cervicais anteriores bilaterais com consistência de borracha, medindo 2 cm de diâmetro, e fístula

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

Endereço para correspondência: Letícia Kawano-Dourado. Instituto do Coração, Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel: 55 11 2661-5695. E-mail: leticiakawano@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 17/9/2014. Aprovado, após revisão, em 29/10/2014.

sinusal não cicatrizada no local de uma biópsia por agulha fina que fora realizada em outro serviço e produziu resultado inconclusivo. Não havia lesões cutâneas ou orais, os dentes estavam em bom estado, e o paciente não apresentava queixas respiratórias. A radiografia de tórax mostrou alargamento da faixa paratraqueal direita, e, posteriormente, a TC de tórax revelou linfonodomegalias mediastinais (Figura 1). O paciente apresentava contagem normal de leucócitos ($6,5 \times 10^9/L$), com linfócitos normais. A função hepática estava normal, o painel de autoanticorpos foi negativo, ele apresentou endurecimento de 20 mm (resultado positivo) em resposta ao PPD e o teste do antígeno criptocócico foi negativo. Além disso, a sorologia para HIV foi negativa, assim como os testes para histoplasmose (imunodifusão), toxoplasmose (ELISA), tularemia (aglutinação) e doença da arranhadura do gato (ensaio de fluorescência indireta). A biópsia excisional de linfonodo cervical mostrou lesão granulomatosa supurativa (neutrofílica) e necrosante (Figura 2). Contudo, no exame direto do espécime, não foram identificadas bactérias (coloração de Gram), fungos (coloração de Grocott com metenamina argêntica) ou bactérias álcool-ácido resistentes (coloração de Ziehl-Neelsen). As culturas para bactérias, micobactérias e fungos também foram negativas.

Apesar do PPD com endurecimento de 20 mm, a infecção micobacteriana normalmente não apresenta uma resposta inflamatória exuberante que se manifesta como lesões granulomatosas supurativas e necrosantes. Embora a causa mais comum dessas lesões seja a infecção fúngica,

há relatos nos quais as lesões granulomatosas supurativas e necrosantes foram atribuídas a infecção por determinadas bactérias⁽¹⁾: *Francisella tularensis* (tularemia); *Bartonella henselae* (doença da arranhadura do gato); *Actinomyces* spp.; *Burkholderia pseudomallei* (melioidose); *Chlamydia trachomatis* (linfogranuloma venéreo); e *Brucella* spp. (brucelose).

Obteve-se uma história detalhada sobre exposições. Como chefe de cozinha, o paciente teve uma variedade de experiências gastronômicas durante sua estada em Londres e suas viagens pela Europa (Europa Oriental, Portugal e Espanha). Relatou exposição a queijo de leite de ovelha não pasteurizado e a carnes cruas exóticas. Portanto, a brucelose foi considerada como um possível diagnóstico diferencial. Como as culturas bacterianas foram negativas, empregou-se a PCR como método alternativo para se chegar ao diagnóstico. A PCR foi realizada utilizando-se *primers* direcionados à sequência do gene *bcs31* de *Brucella* spp. (o par de *primers* B4/B5) na urina. A PCR foi positiva para *Brucella* spp., o que permitiu a confirmação da suspeita diagnóstica de brucelose, já que a histopatologia, a história clínica e a resposta ao tratamento (a ser mencionado na discussão) foram consistentes com o diagnóstico de brucelose.

Discussão

A brucelose é uma zoonose crônica e granulomatosa causada por bactérias intracelulares do gênero *Brucella*. É transmitida aos seres

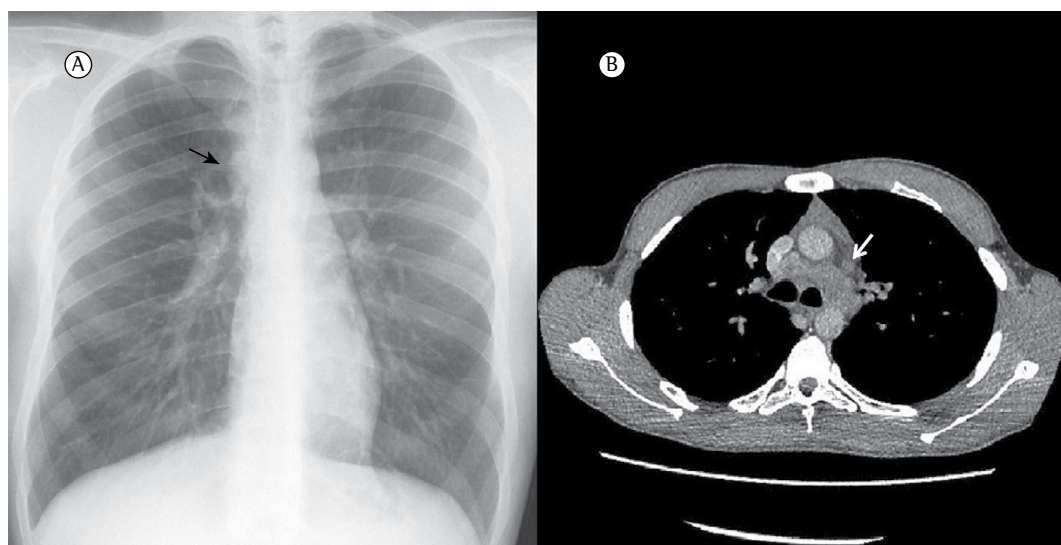


Figura 1 – (A) Radiografia de tórax em incidência posteroanterior mostrando alargamento da faixa paratraqueal (seta). (B) TC de tórax de alta resolução revelando linfonodomegalias mediastinais (seta).

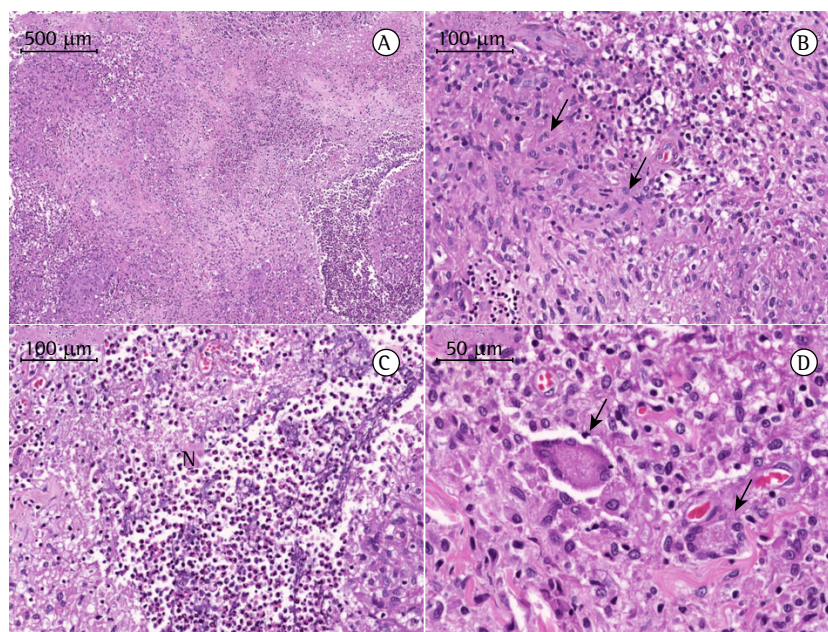


Figura 2 – Fotomicrografias do fragmento de biópsia de linfonodo cervical. Substituição do tecido linfoide por inflamação granulomatosa (painel A). Notam-se células epiteliais organizadas em paliçada (painel B, setas), necrose supurativa rica em neutrófilos (painel C, letra N) e células gigantes dispersas (painel D, setas). Coloração pela hematoxilina-eosina (vários aumentos; ver barras de escala exibidas nos painéis).

humanos através do contato com fluidos de animais infectados (especialmente através do consumo de carne de carneiro e carne bovina, e também de leite de ovelha e de vaca) ou através de contato direto com partes de animais infectados (como a placenta, por inoculação através de rupturas da pele e mucosas) ou mesmo por inalação de partículas infecciosas aerossolizadas.⁽²⁾ O consumo de produtos lácteos não pasteurizados é o meio mais comum de transmissão.^(2,3)

A brucelose humana é uma das doenças zoonóticas mais comuns no mundo. Embora sua epidemiologia tenha mudado drasticamente nas últimas décadas e se tenha conseguido controlar a doença em várias áreas onde a mesma era tradicionalmente endêmica, a bacia do Mediterrâneo (pela qual nosso paciente estivera viajando) continua a ser reconhecida como uma região na qual a brucelose é endêmica.⁽³⁾

O amplo espectro de manifestações clínicas da brucelose humana garantiu-lhe um lugar ao lado da sífilis e da tuberculose como uma das “grandes imitadoras”. Em pacientes com brucelose, praticamente todos os órgãos e sistemas do corpo humano podem ser afetados. Os achados do exame físico geralmente são inespecíficos,

embora linfadenomegalia, hepatomegalia ou esplenomegalia esteja frequentemente presente em razão do tropismo da *Brucella* spp. pelo sistema reticuloendotelial. Além disso, linfadenomegalia isolada é rara na brucelose humana. Por causa das manifestações clínicas multiformes, a pedra angular do diagnóstico clínico da brucelose é a obtenção de uma história detalhada e a atenção cuidadosa às informações epidemiológicas. Também deve ser dada atenção especial para determinar se o paciente ingeriu produtos lácteos contaminados ou esteve em contato com animais infectados. Entrevistas detalhadas com os pacientes são cruciais para o diagnóstico de brucelose, especialmente em áreas urbanas e não endêmicas, e também quando viajantes contraem a doença no exterior e adoecem em ambientes não endêmicos.^(3,4)

O padrão ouro para o diagnóstico de brucelose é o isolamento de bactérias a partir de amostras de sangue ou de tecidos. Fazer o diagnóstico de brucelose pode ser bastante desafiador, pois as hemoculturas ou as culturas de fragmento de tecido são positivas em apenas 15-70% dos casos, e também porque a detecção da *Brucella* spp. requer um tempo de incubação prolongado.⁽⁵⁾ As culturas de medula óssea podem aumentar

a sensibilidade em 15-20% em relação à das hemoculturas.⁽⁴⁾ Contudo, em muitos casos, os clínicos têm que utilizar uma ampla gama de exames hematológicos e bioquímicos de rotina, não específicos, juntamente com ensaios *Brucella*-específicos (técnicas sorológicas e moleculares), para chegar ao diagnóstico definitivo.^(6,7) Cada um desses exames têm vantagens e limitações, o que requer cautela na interpretação dos resultados. Os ensaios sorológicos, que se baseiam principalmente na identificação de antígenos de lipopolissacarídeos de *Brucella*, têm alta sensibilidade, mas baixa especificidade (chegando a 64% em alguns relatos), em razão de reatividade cruzada com outras espécies bacterianas.^(4,8) O fato de que os anticorpos podem ser detectáveis durante meses após a terapia complica ainda mais a utilização de ensaios sorológicos para a identificação de recidiva e reinfecção. No entanto, diversos métodos sorológicos podem ser úteis. Um desses métodos é o teste de aglutinação do soro, modalidade sobre a qual há a maior quantidade de dados na literatura. Em cenário clínico apropriado, um aumento de quatro vezes ou mais no título de aglutinação da *Brucella* entre as amostras de soro da fase aguda e de convalescença, obtidas com intervalo ≥ 2 semanas, confirma o diagnóstico de brucelose. Os limiares absolutos para o teste de aglutinação do soro devem ser individualizados: a positividade é definida como título de 1:160-1:320 em regiões endêmicas e como título de 1:80 em regiões não endêmicas.⁽⁹⁾ Outros métodos, como ELISA, teste direto de antiglobulina (Coombs) e teste de imunocaptura, estão disponíveis, mas não parecem superar os problemas acima mencionados.⁽⁹⁾

Outra técnica diagnóstica disponível e utilizada de maneira crescente é o PCR. Não se trata de um método diagnóstico de rotina mas pode ser empregado em qualquer espécime clínico e tem demonstrado excelente sensibilidade e especificidade.^(7,8,10-12) A PCR gênero-específica direcionada ao *bcs31* parece ter maior sensibilidade do que as direcionadas a qualquer outra sequência disponível do gene de *Brucella*.⁽⁷⁾ A sensibilidade e especificidade dos ensaios de PCR ficam ambas entre 90% e 100%.^(8,12) Assim como em outras doenças infecciosas, a PCR está se tornando um excelente método alternativo para o diagnóstico da brucelose quando os métodos convencionais falham ou não estão disponíveis, especialmente quando os aspectos

clínicos e histopatológicos são consistentes com o diagnóstico.^(9,13-15) Um crescente corpo de evidências indica que os ensaios de PCR são métodos precisos para o diagnóstico da brucelose, embora haja a necessidade de padronização antes que se possa recomendar sua utilização generalizada para esse fim.

O objetivo do tratamento da brucelose é a resolução da infecção e a prevenção de complicações, recidivas e sequelas. O tratamento ideal da brucelose não complicada (sem espondilite, neurobrucelose ou endocardite) se baseia em um esquema de 6 semanas de doxiciclina, combinada com estreptomicina por 2-3 semanas ou com rifampicina por 6 semanas.⁽¹⁶⁾ Embora o esquema contendo estreptomicina seja ligeiramente mais eficaz na prevenção da recidiva, a administração parenteral da estreptomicina complica a sua utilização, e, portanto, o esquema doxiciclina-rifampicina é utilizado com mais frequência, devido à sua conveniência.^(17,18) Um esquema de 6 semanas de quinolona e rifampicina é ligeiramente melhor tolerado que um de doxiciclina e rifampicina, e evidências de baixa qualidade não mostraram diferença na eficácia global.⁽¹⁹⁾ Há também algumas evidências de que um esquema de três drogas (envolvendo a adição de sulfametoxazol-trimetoprima a qualquer um dos esquemas de duas drogas mencionados acima, ou a combinação de estreptomicina, rifampicina e doxiciclina) é uma terapia eficaz em casos complicados. A terapia estendida (por pelo menos 12 semanas) e a utilização de esquemas de três drogas devem ser consideradas em pacientes com doença complicada.⁽²⁰⁾

No caso aqui apresentado, o paciente foi tratado com doxiciclina e rifampicina. Após 6 semanas, apresentou resolução completa da fadiga e da linfadenomegalia. O paciente encontra-se em seguimento há dois anos, desde o término do tratamento, sem evidências de recidiva.

Nosso caso ilustra uma apresentação atípica da brucelose, uma das doenças zoonóticas mais comuns no mundo. Também destaca a importância da obtenção de uma história epidemiológica detalhada como uma ferramenta importante para conduzir os clínicos ao diagnóstico correto das doenças granulomatosas infecciosas como a brucelose.

Referências

1. El-Zammar OA, Katzenstein AL. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review.

- Histopathology. 2007;50(3):289-310. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02546.x>
2. Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, Vidinic I, Sopova Z, Spasovska K. Human brucellosis in Macedonia - 10 years of clinical experience in endemic region. *Croat Med J*. 2010;51(4):327-36. <http://dx.doi.org/10.3325/cmj.2010.51.327>
 3. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(2):91-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70382-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70382-6)
 4. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(12):775-86. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70286-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70286-4)
 5. Memish Z, Mah MW, Al Mahmoud S, Al Shaalan M, Khan MY. Brucella bacteraemia: clinical and laboratory observations in 160 patients. *J Infect*. 2000;40(1):59-63. <http://dx.doi.org/10.1053/jinf.1999.0586>
 6. Araj GF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36 Suppl 1:S12-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.06.014>
 7. Yu WL, Nielsen K. Review of detection of Brucella spp. by polymerase chain reaction. *Croat Med J*. 2010;51(4):306-13. <http://dx.doi.org/10.3325/cmj.2010.51.306>
 8. Sohrabi M, Mohabati Mobarez A, Khoramabadi N, Hosseini Doust R, Behmanesh M. Efficient Diagnosis and Treatment Follow-up of Human Brucellosis by a Novel Quantitative TaqMan Real-Time PCR assay: a Human Clinical Survey. *J Clin Microbiol*. 2014;52(12):4239-43. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01819-14>
 9. Christopher S, Umapathy BL, Ravikumar KL. Brucellosis: review on the recent trends in pathogenicity and laboratory diagnosis. *J Lab Physicians*. 2010;2(2):55-60. <http://dx.doi.org/10.4103/0974-2727.72149>
 10. Queipo-Ortu-o MI, Colmenero JD, Mu-oz N, Baeza G, Clavijo E, Morata P. Rapid diagnosis of Brucella epididymo-orchitis by real-time polymerase chain reaction assay in urine samples. *J Urol*. 2006;176(5):2290-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2006.07.052>
 11. Baddour MM, Alkhalfia DH. Evaluation of three polymerase chain reaction techniques for detection of Brucella DNA in peripheral human blood. *Can J Microbiol*. 2008;54(5):352-7. <http://dx.doi.org/10.1139/W08-017>
 12. Sanjuan-Jimenez R, Morata P, Bermúdez P, Bravo MJ, Colmenero JD. Comparative clinical study of different multiplex real time PCR strategies for the simultaneous differential diagnosis between extrapulmonary tuberculosis and focal complications of brucellosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(12):e2593. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002593>
 13. Mitka S, Anetakis C, Souliou E, Diza E, Kansouzidou A. Evaluation of different PCR assays for early detection of acute and relapsing brucellosis in humans in comparison with conventional methods. *J Clin Microbiol*. 2007;45(4):1211-8. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00010-06>
 14. Nimri LF. Diagnosis of recent and relapsed cases of human brucellosis by PCR assay. *BMC Infect Dis*. 2003;3:5. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-3-5>
 15. Morata P, Queipo-Ortu-o MI, Reguera JM, García-Ordo-ez MA, Cárdenas A, Colmenero JD. Development and evaluation of a PCR-enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol*. 2003;41(1):144-8. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.41.1.144-148.2003>
 16. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas ME, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med*. 2007;4(12):e317. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0040317>
 17. Pappas G, Siozopoulou V, Akritidis N, Falagas ME. Doxycycline-rifampicin: physicians' inferior choice in brucellosis or how convenience reigns over science. *J Infect*. 2007;54(5):459-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2006.09.015>
 18. Solis Garcia del Pozo J, Solera J. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. *PLoS One*. 2012;7(2):e32090. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0032090>
 19. Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M, Sadeghipour P. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD007179. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007179.pub2>
 20. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol*. 2007;25(3):188-202. <http://dx.doi.org/10.4103/0255-0857.34758>

Sobre os autores

Leticia Kawano-Dourado

Médica. Grupo de Doenças Intersticiais Pulmonares, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Daniel Antunes Silva Peirera

Médico. Grupo de Doenças Intersticiais Pulmonares, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Alexandre de Melo Kawassaki

Médico. Grupo de Doenças Intersticiais Pulmonares, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Marisa Dolhnikoff

Professora. Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Marcos Vinicius da Silva

Médico. Instituto de Infectologia Emilio Ribas, São Paulo (SP) Brasil.

Ronaldo Adib Kairalla

Chefe. Grupo de Doenças Intersticiais Pulmonares, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil; e Professor, Divisão de Pneumologia, Departamento de Cardiopneumologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Malformações torácicas congênitas na infância: experiência de duas décadas

Congenital thoracic malformations in pediatric patients:
two decades of experience

Tatiane da Anunciação Ferreira¹, Isabella Santana Santos Chagas²,
Regina Terse Trindade Ramos³, Edna Lúcia Souza⁴

Ao Editor,

As malformações torácicas congênitas representam um grupo heterogêneo de transtornos de desenvolvimento, podendo envolver parênquima pulmonar, suprimento arterial e drenagem venosa.⁽¹⁾ Têm etiologia embriológica e apresentação e gravidade clínicas variáveis, dependendo do grau de envolvimento pulmonar e da localização na caixa torácica.⁽²⁾ Podem ser assintomáticas, com diagnóstico baseado em achados incidentais na radiografia de tórax, ou causar sintomas respiratórios precoces e graves.^(2,3) A ultrassonografia pré-natal tem permitido o diagnóstico intrauterino dessas malformações,^(1,4) mas ainda existem controvérsias sobre a nomenclatura e o tratamento. As malformações torácicas congênitas incluem sequestro pulmonar, malformações congênitas das vias aéreas pulmonares (anteriormente denominada malformação adenomatoide cística), enfisema lobar congênito, cisto broncogênico, hérnia diafragmática congênita, eventração diafragmática, malformações vasculares pulmonares, atresia brônquica, hipoplasia pulmonar e agenesia pulmonar.⁽¹⁾ A radiografia de tórax pode demonstrar hipertransparência localizada, imagens císticas, redução volumétrica de um hemitórax, alterações na vasculatura pulmonar e imagens de condensação. O objetivo desta carta é relatar os dados clínicos e o manejo terapêutico de pacientes com malformações torácicas congênitas acompanhados no Serviço de Pneumologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal da Bahia, em Salvador (BA), entre 1991 e 2013.

Realizou-se um estudo observacional retrospectivo (série de casos) de 26 pacientes com malformações torácicas congênitas com diagnóstico radiológico, descrição cirúrgica ou ambos. Cada prontuário foi analisado sistematicamente. O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição.

Todos os pacientes realizaram radiografia de tórax. As malformações torácicas congênitas foram confirmadas por TC de tórax, em 24 crianças, e por meio do estudo contrastado do esôfago, estômago e duodeno, em 2 crianças. Foram encontradas as seguintes malformações: enfisema lobar congênito, em 6; agenesia pulmonar, em 5; malformações congênitas das vias aéreas pulmonares, em 4; hipoplasia pulmonar, em 3; doença cística, em 2; hérnia diafragmática congênita, em 2; cisto broncogênico, em 1; agenesia lobar, em 1; malformações vasculares pulmonares, em 1; e eventração diafragmática, em 1. De ocorrência muito rara, a agenesia pulmonar ocorreu em 5 pacientes; desses, 4 apresentaram pulmão ausente à direita, em concordância com a literatura,⁽⁵⁾ com apenas 1 criança assintomática. Nenhum dos pacientes recebera diagnóstico de sequestro pulmonar.

Dos 26 pacientes estudados, 14 (53,8%) eram do sexo masculino. Todos os pacientes com enfisema lobar congênito eram do sexo masculino, em concordância com a literatura.⁽⁶⁾ A agenesia e a hipoplasia pulmonares ocorreram mais em pacientes do sexo feminino, o que vai de encontro à literatura. A agenesia pulmonar acometeu apenas 1 paciente do sexo masculino.

1 Pneumologista Pediátrica, Serviço de Pneumologia Pediátrica, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil

2 Pediatra, Hospital Regional de Lagarto, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, (SE), Brasil

3 Professora Adjunta, Departamento de Pediatria e Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil

4 Professora Associada, Departamento de Pediatria; e Coordenadora, Serviço de Pneumologia Pediátrica, Hospital Universitário, Professor Edgard Santos, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil

A média de idade do diagnóstico das malformações foi de 12,4 meses (variação: 0-120 meses). Embora o diagnóstico pré-natal de malformações torácicas congêntas venha aumentando, apenas 3 pacientes tiveram diagnóstico intrauterino, o que demonstra a necessidade de melhorias no acompanhamento das gestantes.

A maioria dos pacientes com malformações torácicas congêntas no presente estudo foi sintomática, isto é, 22 (84,6%) dos 26 pacientes apresentaram pelo menos um sintoma (dispneia, sibilância, taquipneia ou cianose). Dos pacientes sintomáticos, 21 (95,4%) apresentaram sintomas no primeiro ano de vida. Pneumonias de repetição ocorreram em 6 crianças, sendo mais comum naquelas com doença cística (achado nos exames de imagem).

Ausência ou desenvolvimento incompleto do pulmão pode associar-se a outras anormalidades congêntas,⁽⁵⁾ principalmente quando localizado à direita. Dos 26 pacientes, 11 apresentavam outras malformações, incluindo dismorfismos faciais, cardiopatias, pé torto, surdez bilateral, hérnia umbilical e hérnia inguinal. Todos os pacientes com agenesia pulmonar apresentavam outras malformações, um deles com múltiplos defeitos congêntos, mas com diagnóstico incidental da malformação torácica aos 7 meses de vida.

A hipoplasia pulmonar decorre do desenvolvimento anormal do arco aórtico durante a embriogênese,⁽⁵⁾ em consequência de hérnia diafragmática congênita, o que não se observou nesta série. Um paciente apresentava redução da vascularização pulmonar.

O único caso de agenesia lobar envolvia o lobo superior esquerdo, sem outras malformações. O paciente foi tratado conservadoramente.

As malformações vasculares pulmonares caracterizam-se por comunicação anormal entre artéria e veia pulmonares, levando a shunt direito-esquerdo.⁽⁷⁾ Os principais sintomas são dispneia, palpitação, fadiga e epistaxe.⁽⁸⁾ O paciente com malformações vasculares pulmonares apresentava pneumonias de repetição, resolvidas após o tratamento cirúrgico.

A hérnia diafragmática congênita é um defeito de desenvolvimento do diafragma que permite que vísceras abdominais alcancem a cavidade torácica. Geralmente causa sintomas ao nascimento. Neste estudo, os 2 pacientes com hérnia diafragmática eram assintomáticos – o que

é muito raro – tendo sido diagnosticados aos 3 e aos 10 anos de idade, respectivamente. Ambos foram encaminhados para correção cirúrgica.

A eventração diafragmática ocorre em virtude de defeito estrutural congênito da musculatura ou de lesão do nervo frênico causada pela tração durante o nascimento ou iatrogenicamente.⁽⁹⁾ Embora a eventração diafragmática seja geralmente assintomática, pode haver dispneia ou infecção respiratória em lactentes.⁽⁹⁾ O paciente com eventração diafragmática apresentava taquipneia, e os achados radiológicos foram confundidos com pneumonia. O paciente ficou assintomático após a correção cirúrgica.

A doença cística é uma das malformações torácicas congêntas mais comuns.⁽²⁾ Foi observada em 7 pacientes no presente estudo, 5 dos quais foram submetidos a cirurgia. Dos 5, 4 apresentaram malformações congêntas das vias aéreas pulmonares e 1 apresentou cisto broncogênico. Embora as malformações congêntas das vias aéreas pulmonares sejam mais comuns em meninos,⁽²⁾ foram observadas em duas meninas e dois meninos no presente estudo. Após o tratamento cirúrgico, 3 pacientes foram classificados em portadores de malformação do tipo I (cistos grandes, de 2-10 cm) – a forma mais comum – e 1 foi classificado em portador de malformação do tipo II (cistos pequenos, de 0,5-2 cm). A Figura 1 apresenta os achados radiológicos de uma criança com diagnóstico de malformação congênita das vias aéreas pulmonares do tipo I.

Cisto broncogênico é uma malformação congênita benigna do mediastino cujo curso natural é indefinido, podendo ocorrer transformação maligna na idade adulta.⁽¹⁰⁾ Embora o cisto broncogênico seja muitas vezes assintomático, pode haver infecção secundária e complicações.⁽¹⁰⁾ Um paciente com doença cística apresentava pneumonias de repetição; após a cirurgia, confirmou-se a presença de cisto broncogênico (Figura 2).

O enfisema lobar congênito decorre de alterações brônquicas ou alveolares.⁽⁶⁾ A lobectomia é indicada para os pacientes sintomáticos, mas existem dúvidas sobre o tratamento dos pacientes assintomáticos.⁽⁶⁾ No presente estudo, 4 pacientes com sintomas graves foram submetidos a lobectomia, com acometimento do lobo superior esquerdo em todos, inclusive naquele com doença bilateral (lobos superiores esquerdo e direito). Os 2 pacientes conduzidos conservadoramente apresentavam lesões nos lobos superiores esquerdo e direito, respectivamente, e mantiveram-se assintomáticos no seguimento.

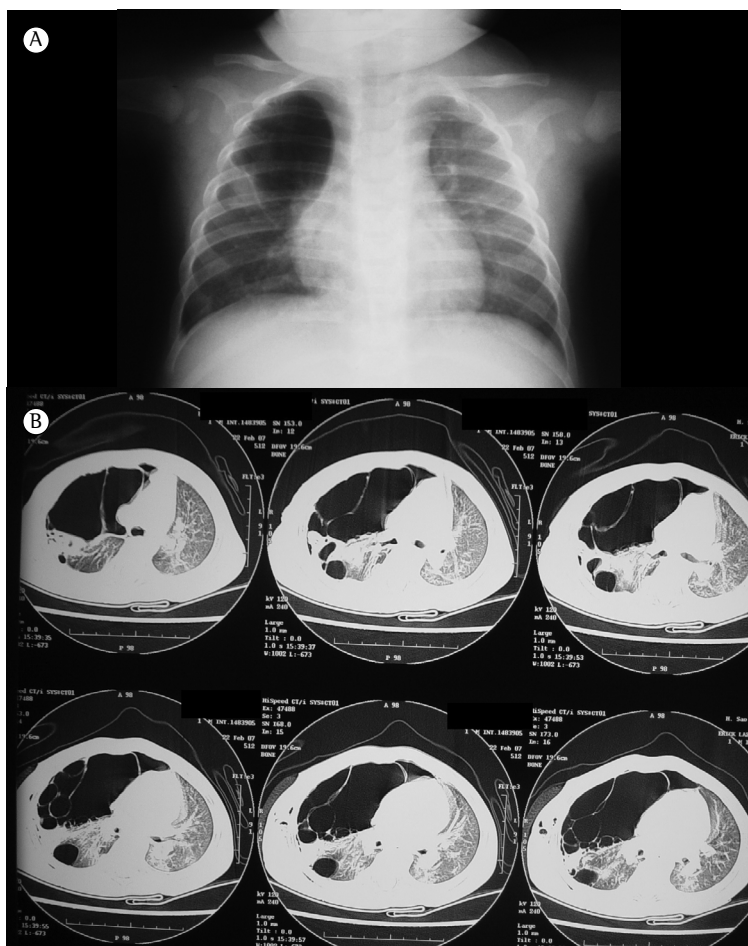


Figura 1 – Radiografia e TC de tórax de um paciente de 5 meses de idade com desconforto respiratório. Em A, radiografia de tórax evidenciando hipertransparência no lobo superior direito, sem desvio de mediastino. Em B, TC de tórax evidenciando imagens císticas de tamanhos variados no lobo superior direito. O paciente foi submetido a lobectomia superior direita. O estudo histopatológico confirmou a presença de malformação congênita das vias aéreas pulmonares.

A maioria dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos evoluiu bem. Um paciente apresentou sepse 48 h após a lobectomia, mas apresentou resposta favorável à antibioticoterapia. O único óbito ocorreu por pneumonia, no paciente com agenesia pulmonar.

Não há consenso sobre o tratamento das malformações torácicas congênitas.⁽¹⁾ Alguns centros sugerem tratamento cirúrgico apenas para pacientes sintomáticos.⁽⁴⁾ A ressecção precoce da lesão em todos os casos, em virtude do risco de complicações, é defendida por outros.^(1,4) Alguns autores recomendam tratamento conservador para os pacientes assintomáticos em virtude da escassez de dados sobre as complicações em longo prazo.⁽¹⁾ Nesta série, os pacientes assintomáticos

ou oligossintomáticos foram conduzidos de forma conservadora.

O enfisema lobar congênito, a agenesia pulmonar e malformações congênitas das vias aéreas pulmonares foram as malformações torácicas congênitas mais comuns nesta amostra. A maioria dos pacientes teve sintomas precoces, sendo o desconforto respiratório e a pneumonia de repetição as manifestações clínicas mais comuns. O prognóstico das malformações torácicas congênitas foi excelente, independentemente da conduta adotada.

Agradecimentos

Agradecemos ao Prof. Leandro Públio Leite a realização do procedimento cirúrgico em 5 pacientes, assim como aos demais cirurgiões que assistiram os pacientes.



Figura 2 – Radiografia e TC de tórax de um paciente com diagnóstico pré-natal de doença cística pulmonar. Em A, radiografia de tórax em incidência posteroanterior (realizada aos 6 meses de vida) evidenciando imagens císticas no lobo superior direito. Em B, TC de tórax evidenciando imagens císticas de tamanhos variados no lobo superior direito. O paciente foi submetido a lobectomia superior direita. O estudo histopatológico confirmou a presença de cisto broncogênico.

Referências

1. Puligandla PS, Laberge JM. Congenital lung lesions. *Clin Perinatol*. 2012;39(2):331-47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2012.04.009>
2. Andrade CF, Ferreira HP, Fischer GB. Congenital lung malformations. *J Bras Pneumol*. 2011;37(2):259-71. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000200017>
3. Costa Júnior Ada S, Perfeito JA, Forte V. Surgical treatment of 60 patients with pulmonary malformations: what have we learned? *J Bras Pneumol*. 2008;34(9):661-6.
4. Bush A. Prenatal presentation and postnatal management of congenital thoracic malformations. *Early Hum Dev*. 2009;85(11):679-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.08.056>
5. Bhattacharjee S, Deb J, Dattachaudhuri A, Tapadar SR, Dhua A, Mukherjee T, et al. Unilateral lung hypoplasia: a rare cause of unilateral opaque hemithorax in chest X-ray in a young boy. *Indian J Med Sci*. 2012;66(7-8):192-6. <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5359.114183>
6. Cataneo DC, Rodrigues OR, Hasimoto EN, Schmidt Jr AF, Cataneo AJ. Congenital lobar emphysema: 30-year case series in two university hospitals. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):418-26. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000400004>
7. Fraga JC, Favero E, Contelli F, Canani F. Surgical treatment of congenital pulmonary arteriovenous fistula in children. *J Pediatr Surg*. 2008;43(7):1365-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.02.049>
8. Pejhan S, Rahmanihoj N, Farzanegan R, Rahimi M. Surgically treatable pulmonary arteriovenous fistula. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;18(1):36-8. <http://dx.doi.org/10.5761/atcs.cr.11.01661>
9. Takahashi T, Okazaki T, Ochi T, Nishimura K, Lane GJ, Inada E, et al. Thoracoscopic plication for diaphragmatic eventration in a neonate. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;19(3):243-6. <http://dx.doi.org/10.5761/atcs.cr.12.01907>
10. Fievet L, D'Journo XB, Guys JM, Thomas PA, De Lagausie P. Bronchogenic cyst: best time for surgery? *Ann Thorac Surg*. 2012;94(5):1695-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2012.06.042>

Recebido para publicação em 27/07/2014. Aprovado, após revisão, em 11/08/2014.

Tuberculose cutânea como abscesso tuberculoso metastático

Cutaneous tuberculosis as metastatic tuberculous abscess

Cecília Pacheco¹, Eloísa Silva², José Miranda³, Raquel Duarte⁴

Ao Editor:

A tuberculose cutânea (TBC) continua a ser um dos diagnósticos mais difíceis de fazer em virtude das grandes variações em sua aparência clínica, histopatologia, imunologia e resposta ao tratamento.^(1,2) A incidência da TBC tem aumentado no século XXI, em virtude da alta incidência de infecção por HIV e tuberculose pulmonar multirresistente.^(3,4)

Embora a TBC corresponda a apenas 1,5% de todos os casos de tuberculose extrapulmonar e 0,15% de todos os casos de doença cutânea, esses números são significativos porque a prevalência da tuberculose é alta em muitos países.^(1,2) *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* e a vacina BCG podem causar TBC.⁽⁵⁾

Na maioria dos casos, a tuberculose é transmitida por via aérea, e manifestações cutâneas resultam de disseminação hematogênica ou são uma extensão direta de um foco de infecção. No entanto, a inoculação primária pode ocorrer por introdução direta das micobactérias na pele ou mucosa de um indivíduo suscetível por meio de trauma ou lesão. O risco aumenta na presença de infecção pelo HIV, abuso de drogas intravenosas, diabetes mellitus, terapia imunossupressora, malignidade, doença renal terminal ou lactância.^(5,6) Embora seja um sinal raro, a TBC deve ser considerada no diagnóstico diferencial de lesões cutâneas, especialmente em indivíduos com história de tuberculose.

Um homem de 68 anos de idade apresentava perda de peso e astenia havia seis meses. Tratava-se de um operário aposentado e ex-fumante, com história de tuberculose pulmonar em sua juventude (dois episódios distintos, com 20 anos decorridos entre um e outro e regimes terapêuticos desconhecidos), esquizofrenia, doença osteoarticular e esofagite de refluxo. O paciente

apresentava também dois inchaços cutâneos torácicos anteriores (22 x 60 cm e 80 x 30 cm, respectivamente) que eram dolorosos à palpação, com consistência elástica e sem calor local na pele sobrejacente (Figura 1). Ele relatou que os inchaços apareceram pela primeira vez um mês antes. Não referiu febre nem apresentou queixas respiratórias. Não foram detectados linfonodos. A TC de tórax revelou duas coleções líquidas na parede torácica anterior, com aspecto distrófico, bem como espessamento do arco costal e da cartilagem costal adjacente.

Diagnósticos como abscesso estafilocócico, infecção bacteriana mista, nocardiose, infecções por micobactérias atípicas e infecções fúngicas profundas foram considerados. A biópsia de um dos inchaços revelou tecido de granulação com linfócitos, plasmócitos e histiócitos, com áreas supurativas e um trajeto fistuloso. Em esfregaços de escarro, a coloração para BAAR foi negativa, embora a PCR de uma amostra de escarro tenha sido positiva para *M. tuberculosis*. A sorologia para HIV foi negativa. O paciente foi encaminhado a um centro para o tratamento de doenças do tórax, para avaliação e tratamento.

Outra TC do parênquima pulmonar revelou algumas alterações fibróticas em ambos os ápices pulmonares. Os resultados da baciloscopia do escarro para pesquisa de BAAR foram novamente negativos, embora a cultura da amostra obtida por meio da biópsia tivesse sido positiva para *M. tuberculosis*. O teste de sensibilidade aos fármacos mostrou que a cepa era sensível a isoniazida e rifampicina, bem como a todos os tuberculostáticos de primeira linha testados.

O paciente passou a receber quatro tuberculostáticos, cujas doses foram ajustadas de acordo com seu peso corporal: isoniazida (300 mg/

1 Departamento de Pneumologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

2 Departamento de Pneumologia, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal

3 Departamento de Cirurgia Cardiorádica, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho EPE, Vila Nova de Gaia, Portugal

4 Departamento de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho EPE, Vila Nova de Gaia, Portugal; Centro de Referência para Tuberculose Multirresistente na Região Norte de Portugal, Centro de Doenças do Tórax de Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia, Portugal; Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto, Porto, Portugal

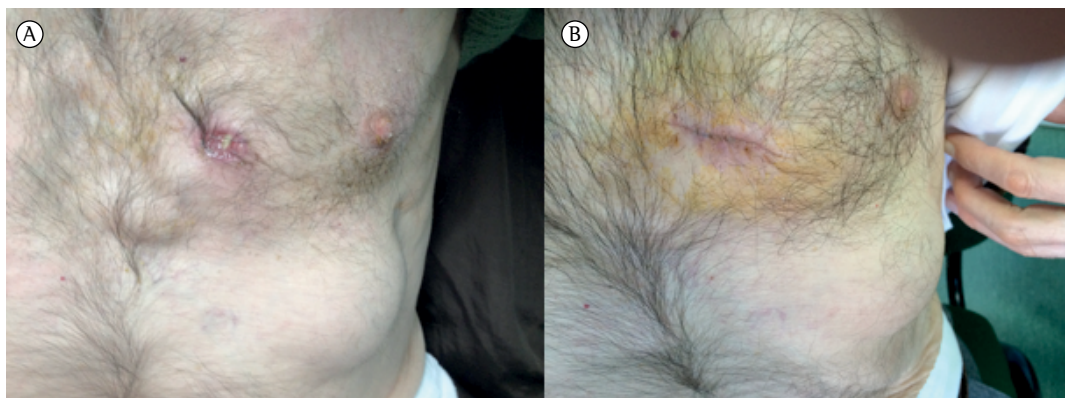


Figura 1 – Antes e depois do tratamento (à esquerda e à direita, respectivamente).

dia); rifampicina (600 mg/dia); pirazinamida (1.500 mg/dia) e etambutol (1.000 mg/dia). Solicitou-se uma avaliação psiquiátrica para que o regime terapêutico levasse em conta a esquizofrenia. Após dois meses de tratamento, o regime terapêutico foi reduzido a dois medicamentos: isoniazida (300 mg/dia) e rifampicina (600 mg/dia). O paciente já completou seis meses de tratamento sem grandes efeitos colaterais, e as lesões cutâneas melhoraram (Figura 1).

A descrição da TBC inclui manifestações dermatológicas da tuberculose envolvendo a pele, e as primeiras classificações da doença baseavam-se na morfologia das lesões.^(1,3,5) Em pacientes com TBC, as lesões cutâneas caracterizam-se por inflamação granulomatosa, graus variados de necrose e graus variados de vasculite; *M. tuberculosis* é identificada por meio de coloração especial, cultura ou PCR.^(3,5,6)

Embora sejam clinicamente semelhantes, lesões individuais de TBC podem ter desenvolvimento, progressão e prognóstico distintos. Com base nesse conhecimento, Tappeiner et Wolff propuseram o sistema de classificação de TBC mais amplamente aceito, que se baseia no mecanismo de propagação: disseminação exógena ou endógena.^(3,5) A inoculação exógena ocorre após a inoculação direta de *M. tuberculosis* na pele de uma pessoa suscetível a infecção. A infecção endógena ocorre em pacientes previamente infectados. A transmissão exógena é significativamente menos comum.⁽⁵⁾ Depois dessa primeira classificação, outros autores introduziram o conceito de carga bacteriana, a qual é usada para distinguir a forma multibacilar (em que as micobactérias são facilmente identificadas no exame histológico) da forma paucibacilar (em que o isolamento de micobactérias em cultura é

raro).^(1,3,5) O Quadro 1 resume esses dois sistemas de classificação.

Relatamos aqui o caso de um paciente que recebeu diagnóstico de abscesso tuberculoso metastático, também conhecido como goma tuberculosa, que geralmente ocorre em virtude de disseminação hematogênica de micobactérias que permanecem latentes até que, por algum motivo (imunossupressão ou desnutrição, por exemplo), a infecção se manifeste; no caso aqui relatado, é provável que a desnutrição tenha sido o gatilho. Essa forma de TBC é caracterizada por abscessos subcutâneos não tenros e flutuantes, que aparecem como lesões únicas ou múltiplas no tronco, nas extremidades ou na cabeça, as quais frequentemente invadem a pele e se rompem.

Embora nem sempre seja fácil fazer um diagnóstico clínico de TBC, a doença deve ser considerada em todos os casos de lesões cutâneas crônicas, principalmente em pacientes infectados pelo HIV e em pacientes com história de tuberculose pulmonar.⁽⁶⁾ O diagnóstico diferencial inclui abscesso estafilocócico, outras infecções bacterianas mistas, esporotricose, nocardiose, cromomicose, leishmaniose, infecções por micobactérias atípicas, infecções fúngicas profundas, goma sífilítica, lepra e todas as formas de paniculite.⁽²⁾

Dentre as evidências que comprovam a apresentação clínica estão dados epidemiológicos, história de tuberculose ou contato com um paciente com tuberculose e histologia (biópsia de pele, na maioria dos casos). A histologia deve incluir baciloscopia de escarro para pesquisa de BAAR, PCR e cultura para *M. tuberculosis*.^(1-3,5,6) O isolamento de *M. tuberculosis* em cultura é a única maneira de fazer um diagnóstico definitivo.

A goma tuberculosa é uma forma multibacilar de TBC que pode ocorrer sem qualquer fonte

Quadro 1 – Classificações da tuberculose cutânea.

Classificação 1		
Mecanismo de propagação	Disseminação	Tipos de lesões
Exógeno		Cancro tuberculoso Tuberculose verrucosa cutânea <i>Lupus vulgaris</i>
Endógeno	Contígua	Escrofuloderma Tuberculose orificial
	Hematogênica	Tuberculose miliar aguda Abscesso tuberculoso metastático Tubercúlide papulonecrótica <i>Lupus vulgaris</i>
	Linfática	<i>Lupus vulgaris</i>
Classificação 2		
Forma	Tipo de lesão	
Multibacilar	Cancro tuberculoso Escrofuloderma Tuberculose orificial Tuberculose miliar aguda Abscesso tuberculoso metastático (goma tuberculosa)	
Paucibacilar	Tuberculose verrucosa cutânea <i>Lupus vulgaris</i> Tubercúlide	

subjacente de tuberculose. A histologia de lesões de TBC revela necrose maciça e formação de abscesso. A coloração para BAAR geralmente mostra grandes quantidades de micobactérias.^(1,3)

Os regimes terapêuticos usados no tratamento da tuberculose pulmonar são adequados para o tratamento da TBC, pois a carga bacilar é geralmente muito menor na TBC do que na tuberculose pulmonar.^(3,7,8) Isso inclui regimes de tratamento diretamente observado, e o regime-padrão envolve dois meses de terapia quádrupla (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol), seguidos de quatro meses de terapia dupla (isoniazida e rifampicina).⁽¹⁾

É muito importante que se determine a história de tuberculose, pois os pacientes com história de tuberculose são mais suscetíveis a infecção por uma cepa de micobactéria resistente a tuberculostáticos. No caso aqui apresentado, a cultura do espécime obtido por meio de biópsia apresentou resultado positivo para *M. tuberculosis*, e o teste de sensibilidade aos fármacos mostrou sensibilidade a todos os medicamentos de primeira linha testados. A excisão cirúrgica é às vezes necessária, não só como método diagnóstico, mas também como adjuvante à terapia farmacológica.⁽⁴⁾ Espera-se uma resposta clínica entre a quarta e a sexta semana de tratamento,⁽¹⁾ como no caso aqui relatado.

Apesar de incomum, a TBC deve ser considerada no diagnóstico diferencial de lesões cutâneas.

Referências

1. Bravo FG, Gotuzzo E. Cutaneous tuberculosis. Clin Dermatol. 2007;25(2):173-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.05.005>
2. Ghosh S, Aggarwal K, Jain VK, Chauduri S, Ghosh E, Arshdeep. Tuberculosis verrucosa cutis presenting as diffuse plantar keratoderma: an unusual sight. Indian J Dermatol. 2014;59(1):80-1. <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5154.123511>
3. Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, Hirsch RJ, Weinberg JM. Cutaneous tuberculosis. Diagnosis and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2002;3(5):319-28. <http://dx.doi.org/10.2165/00128071-200203050-00004>
4. Stop TB Partnership. World Health Organization. The Global Plan to Stop TB 2011-2015: Transforming the fight towards elimination of tuberculosis. Geneva: Stop TB Partnership; 2010.
5. Frankel A, Penrose C, Emer J. Cutaneous Tuberculosis, a practical case report and review for the dermatologist. J Clin Aesthet Dermatol. 2009;2(10):19-27.
6. Black O. A facial lesion ... the face of cutaneous tuberculosis. S Sudan Med J. 2013;6(2):42-4.
7. Rama Rao GR; Sridevi, Narayan BL, Amareswar A, Sandhya S. Directly observed treatment short course and cutaneous tuberculosis: our experience. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2011;77(3):330-2. <http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.79713>
8. Yew WW, Lange C, Leung CC. Treatment of tuberculosis: update 2010. Eur Respir J. 2011;37(2):441-62. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00033010>

Traqueobroncomalácia em paciente sob ventilação mecânica invasiva: o papel da tomografia de impedância elétrica na sua detecção e na titulação da pressão expiratória final positiva

Tracheobronchomalacia in a patient on invasive mechanical ventilation:
the role of electrical impedance tomography in its detection and positive
end-expiratory pressure titration

Olívia Meira Dias¹, Eduardo Leite Vieira Costa², Daniel Antunes Silva Pereira³,
Caroline Nappi Chaves³, Samia Zahi Rached³, Carmen Silvia Valente Barbas²

Ao Editor:

A traqueobroncomalácia (TBM) é uma doença causada pela fraqueza das paredes traqueais e brônquicas por amolecimento da cartilagem de apoio, que resulta em colapso expiratório excessivo.⁽¹⁾ Embora alguns indivíduos com TBM sejam assintomáticos, outros apresentam sintomas como dispneia, hemoptise, sibilância e tosse crônica.⁽¹⁻³⁾ Como os sintomas são inespecíficos, é fácil esquecer a TBM ou confundi-la com outras doenças obstrutivas das vias aéreas, como a asma e a DPOC.⁽⁴⁾

Em pacientes com TBM e insuficiência respiratória aguda, a ventilação não invasiva é uma opção terapêutica, pois a *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva) pode evitar o colapso das vias aéreas.⁽⁵⁻⁷⁾ Kandaswamy et al.⁽⁸⁾ relataram que, dentre os pacientes com desconforto respiratório que não puderam ser desmamados da ventilação mecânica ou que necessitaram de reintubação na UTI, a prevalência de TBM, identificada em TC de tórax realizada apenas alguns dias antes da intubação, foi de 1,6%. No entanto, até onde sabemos, não há nenhum relato de diagnóstico de TBM durante a ventilação mecânica invasiva.

A tomografia de impedância elétrica (TIE) é uma ferramenta de monitoramento não invasiva e livre de radiação que fornece imagens em tempo real da ventilação à beira do leito. Relatamos aqui um caso em que a associação entre TC e TIE de tórax permitiu que fizéssemos o diagnóstico de TBM e que determinássemos a melhor titulação

da PEEP para evitar o colapso das vias aéreas em um paciente intubado.

Uma mulher de 66 anos de idade foi admitida no pronto-socorro com queixa de falta de ar. Apresentava história de episódios recorrentes de sibilância e tosse seca, ambas as quais melhoraram parcialmente após o tratamento com aminofilina e broncodilatadores inalatórios de curta duração. Sua história médica incluía intubação orotraqueal, cinco anos atrás, em virtude de broncoespasmo grave. Não referiu febre, produção de escarro ou outros sintomas. Afirmou que não fora exposta a nenhum alérgeno inalatório, que não tinha alergias conhecidas e que não tinha história familiar de asma. Além disso, relatou que não era usuária de tabaco, porém havia há muito tempo sido exposta à fumaça da combustão de biomassa durante o cozimento de alimentos.

O exame físico revelou desconforto respiratório, com uso da musculatura acessória, FR de 28 ciclos/min e SpO₂ de 96% em ar ambiente. O exame dos pulmões revelou expiração prolongada e sibilos difusos.

Os resultados da avaliação radiográfica e dos exames laboratoriais foram normais. Obteve-se alívio sintomático parcial após a terapia inalatória com brometo de ipratrópio e fenoterol, juntamente com hidrocortisona intravenosa. A paciente recebeu alta, mas retornou ao pronto-socorro com broncoespasmo minutos mais tarde. Embora tenha sido então tratada com doses adicionais de broncodilatadores inalatórios e sulfato de

1 Médica Assistente, Disciplina de Cardiopneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil

2 Médico Assistente, Unidade de Terapia Intensiva Respiratória, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil

3 Médico Assistente, Disciplina de Cardiopneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil

magnésio por via intravenosa, sua dispneia piorou. Algumas horas depois, a paciente entrou em coma e necessitou de intubação orotraqueal e internação na UTI.

Ao ser admitida na UTI, a paciente foi profundamente sedada com fentanil e midazolam, passou a receber salbutamol inalatório (400 µg/h), recebeu hidrocortisona intravenosa (200 mg a cada 6 horas) e passou também a receber infusão contínua de cisatracúrio. A mecânica respiratória foi medida durante a ventilação controlada por volume; a PEEP foi fixada em 5 cmH₂O; a FiO₂ foi fixada em 40%; a FR foi de 12 ciclos/min; a taxa de fluxo foi fixada em 60 l/min; a duração da pausa inspiratória na pressão de platô foi de 2 s e o volume corrente (10 ml/kg) revelou baixa complacência pulmonar (26 ml/cmH₂O), alta resistência das vias aéreas (24 cmH₂O/l/s) e PEEP intrínseca de 8 cmH₂O. A curva de fluxo expiratório indicava obstrução das vias aéreas (Figura 1). A radiografia de tórax realizada 24 e 48 h após a admissão na UTI mostrou atelectasia do lobo inferior esquerdo e, em menor grau, do lobo inferior direito, sem quaisquer diferenças entre os dois momentos no tocante aos parâmetros ventilatórios.

Quarenta e oito horas após a admissão na UTI, uma TCAR de tórax revelou pequenos derrames pleurais bilaterais com atelectasia parcial dos

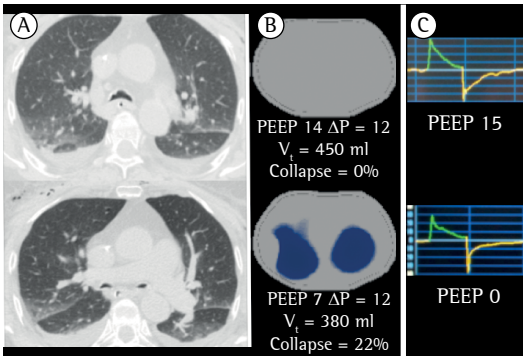


Figura 1 – Em A, TCAR de tórax mostrando pequenos derrames pleurais bilaterais com atelectasia parcial dos lobos inferiores e redução do diâmetro transversal da traqueia e dos brônquios principais, principalmente nas divisões subsegmentares dos lobos inferiores, bilateralmente; em B, curva de fluxo expiratório indicando obstrução das vias aéreas; em C, curva de fluxo expiratório sensivelmente melhor, não mais indicando limitação do fluxo, após aumento da *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva); em D e E, tomografia de impedância elétrica mostrando que o uso de uma PEEP maior impediu o colapso das vias aéreas.

lobos inferiores, além de redução do diâmetro transversal da traqueia e dos brônquios principais, principalmente nas divisões subsegmentares dos lobos inferiores, bilateralmente; todos esses achados eram coerentes com o diagnóstico de TBM (Figura 1). Com base nessa hipótese, a paciente foi mantida em ventilação controlada por pressão e a PEEP foi alterada de 5 cmH₂O para 15 cmH₂O; todos os demais parâmetros permaneceram inalterados. A sibilância na ausculta de repente desapareceu, o volume corrente aumentou de 227 ml para 398 ml e a forma da curva de fluxo expiratório melhorou sobremaneira, não mais indicando limitação do fluxo (Figura 1).

Para escolher a melhor PEEP – a que mantivesse a patência das vias aéreas e ao mesmo tempo evitasse a distensão pulmonar – a PEEP foi titulada por meio de TIE (Tabela 1). Após uma manobra de recrutamento pulmonar, mantivemos uma pressão motriz constante de 15 cmH₂O e diminuimos a PEEP em 2 cmH₂O a cada 2 min até que se atingisse uma PEEP de zero. A PEEP que permitiu distensão pulmonar mínima e impediu o colapso das vias aéreas foi a de 12 cmH₂O (Figuras 1D e 1E).

A paciente apresentou melhora considerável dos parâmetros ventilatórios. No entanto, como o desmame foi difícil, a paciente foi traqueostomizada antes de receber alta.

O método convencional de detecção de TBM é a fluoroscopia ou a observação direta por meio de broncoscopia, em que um estreitamento > 50% no diâmetro sagital da traqueia determina o diagnóstico da doença.⁽⁴⁾ O uso da TC expiratória como método de avaliação de colapso das vias aéreas já foi validado: uma redução expiratória de 50% na área da seção transversal do lúmen das vias aéreas determina o diagnóstico de TBM em indivíduos sintomáticos.^(4,9-11) Embora não

Tabela 1 – Titulação da pressão expiratória final positiva e volumes correntes correspondentes.

PEEP (cmH ₂ O)	VC (ml)
13	450
11	440
9	420
7	380
5	327
3	230
ZEEP	144

PEEP: *positive end-expiratory pressure* (pressão expiratória final positiva); VC: volume corrente; e ZEEP: *zero end-expiratory pressure* (pressão expiratória final zero).

possamos garantir que, no caso aqui apresentado, a TC tenha sido obtida após expiração completa, a história clínica e os achados tomográficos contundentemente sugeriam a presença de TBM. Nossa paciente fora também submetida a broncoscopia durante uma traqueostomia percutânea realizada na UTI, com sedação e paralisia muscular. No entanto, não foi possível realizar uma avaliação detalhada da dinâmica respiratória, pois a paciente não estava respirando espontaneamente.

Relatos anteriores trataram da importância da ventilação não invasiva para a manutenção da patência das vias aéreas, diminuição da resistência pulmonar, melhora da obstrução ao fluxo aéreo expiratório e redução das pressões transpulmonares inspiratórias necessárias para iniciar o fluxo aéreo, diminuindo, assim, o trabalho respiratório.⁽⁵⁻⁷⁾ Até onde sabemos, este é o primeiro estudo sobre o uso da TIE no tratamento ventilatório da TBM em pacientes sob ventilação mecânica invasiva. As curvas de fluxo respiratório observadas após o aumento da PEEP ajudaram a mostrar a importância da PEEP como um *stent* pneumático para abrir as vias aéreas, que haviam sofrido colapso. Além disso, o uso da TIE permitiu o diagnóstico da TBM à beira do leito e a titulação da PEEP. Vale ressaltar que a TIE foi extremamente útil nas decisões a respeito de mudanças na estratégia ventilatória, porque níveis elevados de PEEP não são desejáveis em pacientes com doença pulmonar obstrutiva, nos quais o risco de hiperinsuflação dinâmica é alto. Coincidentemente, a PEEP definida empiricamente foi semelhante à ideal, determinada com base na análise da TIE.

A labilidade da abertura e fechamento das vias aéreas na TBM predispõe a crises graves de broncoespasmo refratárias à terapia convencional. Mesmo para pneumologistas e médicos intensivistas, o diagnóstico de TBM

é um desafio. Portanto, deve ser incluído no diagnóstico diferencial de broncoespasmo refratário em pacientes de UTI com fatores predisponentes para TBM.

Referências

1. Feist JH, Johnson TH, Wilson RJ. Acquired tracheomalacia: etiology and differential diagnosis. *Chest*. 1975;68(3):340-5. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.68.3.340>
2. Nuutinen J. Acquired tracheobronchomalacia. *Eur J Respir Dis*. 1982;63(5):380-7.
3. Jokinen K, Palva T, Sutinen S, Nuutinen J. Acquired tracheobronchomalacia. *Ann Clin Res*. 1977;9(2):52-7.
4. Aquino SL, Shepard JA, Ginns LC, Moore RH, Halpern E, Grillo HC, et al. Acquired tracheomalacia: detection by expiratory CT scan. *J Comp Assist Tomogr*. 2001;25(3):394-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00004728-200105000-00011>
5. Ferguson GT, Benoist J. Nasal continuous positive airway pressure in the treatment of tracheobronchomalacia. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(2):457-61. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/147.2.457>
6. Adliff M, Ngato D, Keshavjee S, Brenaman S, Granton JT. Treatment of diffuse tracheomalacia secondary to relapsing polychondritis with continuous positive airway pressure. *Chest*. 1997;112(6):1701-4. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.112.6.1701>
7. Lin JY, Kuo PH. A 92-year old woman with expiratory wheezing refractory to inhaled bronchodilators. *Chest*. 2009;135(6):1680-3. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-2559>
8. Kandaswamy C, Bird G, Gill N, Math E, Vempilly JJ. Severe tracheomalacia in the ICU: identification of diagnostic criteria and risk factor analysis from a case control study. *Respir Care*. 2013;58(2):340-7. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.01866>
9. Carden KA, Boisselle PM, Waltz DA, Ernst A. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: an in-depth review. *Chest*. 2005;127(3):984-1005. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.3.984>
10. Marchiori E, Pozes AS, Junior AS, Escuissato DL, Irion KL, Araujo Neto Cd, et al. Diffuse abnormalities of the trachea: computed tomography findings. *J Bras Pneumol*. 2008;34(1):47-54. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008000100009>
11. Lee EY, Litmanovich D, Boisselle PM. Multidetector CT evaluation of tracheobronchomalacia. *Radiol Clin N Am*. 2009;47(2):261-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2008.11.007>

Mucínose cutânea focal do couro cabeludo e adenocarcinoma do pulmão: associação ou coincidência?

Cutaneous focal mucinosis of the scalp and adenocarcinoma of the lung: association or coincidence?

Tiago Mestre¹, Fernando Assis-Pacheco², Jorge Cardoso³

Ao Editor:

Apresentamos aqui o caso de um paciente de 62 anos de idade com placas eritematosas infiltradas assintomáticas na região fronto-occipital do couro cabeludo há três meses (Figura 1). O paciente apresentava história de dislipidemia e hipertensão, porém negava mudança na medicação nos últimos dois anos. O exame histopatológico seriado das placas do couro cabeludo (ao longo de um período de acompanhamento de dois anos) mostrou infiltrado linfocitário dérmico moderado com deposição homogênea de mucina na derme. Não havia alterações na epiderme e nas unidades pilossebáceas, e nem presença de eosinófilos, epidermotropismo e granulomas (Figuras 2A e 2B). A coloração com azul de Alcian mostrou depósitos de mucina dispostos de forma homogênea na derme (Figura 2). O exame físico e os resultados de exames laboratoriais extensos (incluindo imunoeletroforese de proteínas séricas e urinárias, rastreamento de autoanticorpos, e também testes da função tireoidea, hepática e renal) foram normais. A radiografia de tórax mostrou massa em lobo superior do pulmão esquerdo. Com base nas imagens de TC e de tomografia por emissão de pósitrons (Figuras 2C e 2D), o paciente foi diagnosticado com adenocarcinoma primário do pulmão. O exame de uma amostra da biópsia transtorácica resultou na classificação do tumor como estágio IIIA (T4N0M0). O paciente foi encaminhado para cirurgia cardiotorácica (quimioterapia neoadjuvante associada a cirurgia com intenção curativa). Até o momento da redação desta carta (seis meses após a cirurgia), não havia sinais de recidiva do adenocarcinoma e nem novas lesões de pele, além de uma leve melhora das lesões existentes.

A mucínose cutânea focal apresenta um padrão de reação histológica, descrito em diversas doenças, no qual ocorre uma deposição anormal e focal de mucina na derme. A mucínose cutânea pode ser classificada de várias formas: primária ou secundária a uma doença associada (incluindo malignidades, distúrbios do tecido conjuntivo e outros distúrbios reativos), pelo tipo de mucina ou pelo padrão de distribuição da mucina (focal, folicular ou difuso). A mucina também pode ser classificada como epitelial ou dérmica, sendo que os dois tipos diferem na composição, e também nas técnicas de coloração necessárias para sua identificação. As mucinas epiteliais contêm glicosaminoglicanos neutros e ácidos e são resistentes à hialuronidase. Elas se coram positivamente com ácido periódico de Schiff e com azul de Alcian pH 2,5, mas não se coram com azul de toluidina. As mucinas dérmicas são negativas para a coloração com ácido periódico de Schiff, apresentam coloração roxa metacromática com azul de toluidina pH 4,0, se coram com azul de Alcian pH 2,5 e são sensíveis à hialuronidase.⁽¹⁾

A etiologia da mucínose cutânea focal é desconhecida. A hipótese é que seja um distúrbio dos fibroblastos no qual as citocinas ou as imunoglobulinas aumentam a síntese da glicosaminoglicana pelos fibroblastos. A associação com malignidades, como no nosso caso, deve-se possivelmente à estimulação dos fibroblastos por citocinas e à produção tumoral de fatores de crescimento.⁽¹⁾ Realizamos uma extensa pesquisa na base de dados PubMed e não encontramos nenhum outro relato de caso de adenocarcinoma do pulmão acompanhado de mucínose cutânea.

1 Médico Interno de Dermatologia, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central – CHLC – Lisboa, Portugal

2 Consultor Sênior do Serviço de Dermatologia, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central – CHLC – Lisboa, Portugal

3 Chefe do Serviço de Dermatologia, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central – CHLC – Lisboa, Portugal



Figura 1 – Placas eritematosas infiltradas assintomáticas, localizadas na região frontal e occipital do couro cabeludo, que se desenvolveram ao longo de um período de três meses.

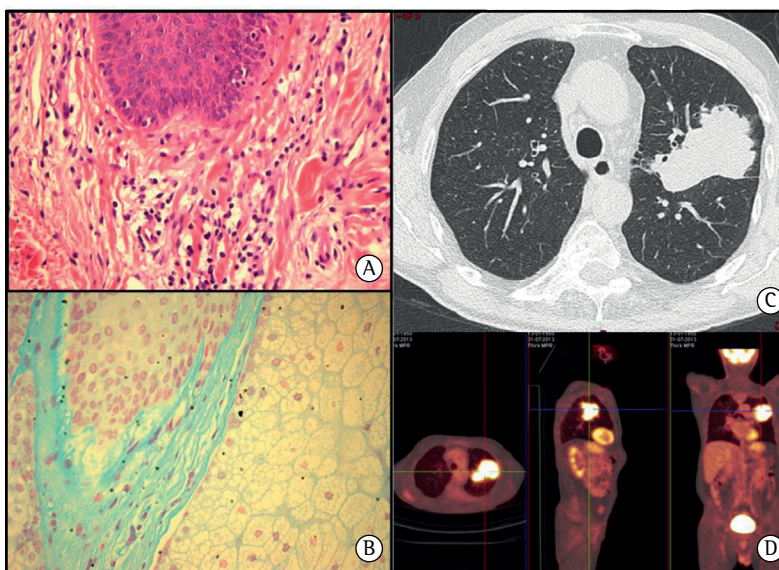


Figura 2 – Fotomicrografias mostrando os resultados da coloração histopatológica com H&E (aumento, 40x) e azul de Alcian (aumento, 40x), em A e B, respectivamente. Observar a deposição homogênea de mucina (corada de azul) na derme, sem alterações na epiderme e nas unidades pilossebáceas, e sem presença de eosinófilos, epidermotropismo e granulomas. Em C e D, respectivamente, imagens de TC e de tomografia por emissão de pósitrons mostrando adenocarcinoma primário em lobo superior do pulmão esquerdo.

Em casos de mucínose focal do couro cabeludo, o diagnóstico diferencial deve incluir mucínose folicular (nem sempre presente na alopecia) e micose fungoide. No subtipo folicular de mucínose, a mucina está na bainha epitelial externa da

raiz e nas glândulas sebáceas, com infiltrado linfocitário com foliculotropismo.⁽²⁾ A deposição de mucina em si raramente é proeminente, e acredita-se que as células T estimulem a produção de mucina pelos queratinócitos. No caso aqui

apresentado, foram detectadas mucinas apenas na derme, e o infiltrado linfocitário não apresentava foliculotropismo.

O tratamento para mucinose cutânea focal secundária requer o tratamento da doença de base. Embora diversas abordagens terapêuticas tenham sido testadas em casos de mucinose cutânea primária, não há consenso em relação à terapia de primeira linha. Estudos recentes indicam que a doença apresenta curso crônico, com lesões recorrentes ou persistentes, na maioria dos pacientes.⁽³⁾ Há evidências anedóticas da eficácia de várias terapias⁽⁴⁾: esteroides tópicos, intralesionais e sistêmicos; retinoides tópicos; isotretinoína sistêmica; dapsona; interferon; ciclofosfamida e hidroxicloroquina; metotrexato; psoraleno e radiação ultravioleta A; anti-histamínicos; minociclina; raios X superficiais; terapia fotodinâmica; e pimecrolimus.

A mucinose cutânea focal pode ter um amplo espectro de apresentações clínicas. Apresentamos este caso para ilustrar uma apresentação incomum de mucinose cutânea focal do couro cabeludo (sem

envolvimento folicular) e para chamar a atenção para a importância de se descartar malignidades secundárias associadas, principalmente em pacientes idosos, em quem o acompanhamento em longo prazo pode ser necessário. Até onde sabemos, este é o primeiro relato da combinação de mucinose cutânea focal e adenocarcinoma do pulmão.

Referências

1. Rongioletti F, Rebora A. Cutaneous mucinoses: Microscopic criteria for diagnosis. *Am J Dermatopathol* 2001;23(3):257-67. <http://dx.doi.org/10.1097/00000372-200106000-00022>
2. Schneider SW, Metze D, Bonsmann G. Treatment of so-called idiopathic follicular mucinosis with hydroxychloroquine. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):420-3. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09759.x>
3. Brown HA, Gibson LE, Pujol RM, Lust JA, Pittelkow MR. Primary follicular mucinosis: long-term follow-up of patients younger than 40 years with and without clonal T-cell receptor gene rearrangement. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(6):856-62. <http://dx.doi.org/10.1067/mjd.2002.124604>
4. Bragg, J, Soldano AC, Latkowski, JA. Papular mucinosis (discrete papular lichen myxedematosus). *Dermatol Online J*, 2008;14(5):14.

Instruções aos Autores

O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br/sgp. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 6 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "... esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil) ...". No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá,

o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "... tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA) ...". A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

A página de identificação do manuscrito deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão e Relatos de Casos o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Devem ser fornecidos de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os *keywords* em inglês devem ser baseados nos MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponíveis no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaios pictóricos: Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluídas referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

Relatos de Casos: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluídas as referências e figuras. Deve ser composto por Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências. Recomenda-se não citar as iniciais do paciente e datas, sendo mostrados apenas os exames laboratoriais relevantes para o diagnóstico e discussão. O número total de ilustrações e/ou tabelas não deve ser superior a 3 e o limite de referências bibliográficas é 20. Quando o número de casos exceder 3, o manuscrito será classificado como **Série de Casos**, e serão aplicadas as regras de um artigo original.

Comunicações Breves: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

Carta ao Editor: Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas à matéria anteriormente publicada, ou a algum tema médico relevante. Serão avaliados também o relato de casos incomuns. Deve ser redigida de forma sucinta, corrida e sem o item introdução. Não deve apresentar resumo/abstract e nem palavras-chave/keywords. Não deve ultrapassar 1000 palavras e ter no máximo duas figuras e/ou tabelas. Admitimos que as figuras sejam subdivididas em A, B, C e D, mas que se limitem apenas duas. As referências bibliográficas devem se limitar a dez.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

Legendas: Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato "*Vancouver Style*", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html> Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos regulares

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardio-pulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J.* 1999;14(6):304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol.* 2005;31 Supl 1:S9-15.

Resumos

3. Rubin AS, Hertz J, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol.* 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

Artigos publicados na internet

6. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. 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
(Assistente Editorial - Luana Campos)

Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX

Presidente: Anatercia Passos Cavalcanti
Secretária: Seli Almeida
Endereço: Rua Walfrido Rocha 225 - Jatiuca
CEP: 57.036-800 - Maceió – AL
Telefone: (82)33266618 Fax: (82)3235-3647
Email: sociedadealagoana.dt@gmail.com

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Alberto Chterpensque
Secretário: Camilo Fernandes
Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 - Saco Grande
CEP: 88.032 - 005 - Florianópolis – SC
Telefone: (48)32310314
E-mail: acapti@acapti.org.br | site: www.acapti.org.br

ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Sérvulo Azevedo Dias Junior
Secretário: Felipe Costa de Andrade Marinho
Endereço: Rua Coronel Auris Coelho, 235 - 2º ANDAR
Hospital do Coração
CEP: 59.020-090 - Natal – RN
Telefone: (84)4009-2030 - (84)9196-4800
E-mail: sopern.sbpt@gmail.com

ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosário da Silva Ramos Costa
Secretária: Denise Maria Costa Haidar
Endereço: Travessa do Pimenta, 46 - Olho D'Água
CEP: 65.065-340 - São Luís – MA
Telefone: (98)3226-4074 | Fax: (98)3231-1161
E-mail: rrcosta2904@gmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Carlos Augusto Abreu Albério
Secretária: Márcia Cristina Corrêa Vasconcelos
Endereço: Faculdade de Medicina - Praça Camilo Salgado - 1 - Umarizal
CEP: 66050-060 - Belém – PA
Tel: (91)8115-5048
E-mail: ca.alberio@uol.com.br

SOCIEDADE AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Evandro de Azevedo Martins
Secretária: Clio da Rocha Monteiro Heidrich
Endereço: Av. Joaquim Nabuco, 1359 Centro
Hospital Beneficente Portuguesa - Setor Cirurgia Torácica
CEP: 69020030- Manaus – AM
Telefone: (92)3234-6334
E-mail: aapctmanaus@gmail.com

SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Eduardo Felipe Barbosa Silva
Secretário: Benedito Francisco Cabral Jr
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6
CEP: 70.200-003 - Brasília – DF
Tel/fax: (61)3245-8001
E-mail: sbdt@ambr.org.br | doencastoracicas.com.br/sociedade/

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Filadélfia Passos Rodrigues Martins
Secretária: Micheline Aquino de Paiva
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota
CEP: 60160-230 - Fortaleza – CE
Telefone: (85)3087-6261 - 3092-0401
E-mail: assessoria@scpt.org.br | www.scpt.org.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Margarida Célia Lima Costa Neves
Secretária: Nélia Claudia Araújo
Endereço: Av. Oceânica, 551 - Ed. Barra Center - sala 112 - Barra
CEP: 40.160-010 - Salvador – BA
Tel/fax: (71)3264-2427
E-mail: spba@terra.com.br | www.pneumobahia.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO

Presidente: Cílea Aparecida Victória Martins
Secretária: Karina Tavares Oliveira
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514 –Ed. Blue Chip
Praia do Campo
CEP: 29.055-280 - Vitória – ES
Telefone: (27)3345-0564 Fax: (27)3345-1948
E-mail: cileas38@hotmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO

Presidente: Ayrces Benedita Duarte dos Anjos Pivetta
Secretário: Paulo Cesar da Silva Neves
Endereço: Av. Érico Preza, 1275 Res. Alphaville
Rua das Mangabas 1440 - Jardim Itália
CEP: 78060-758- Cuiabá – MT
Telefone: (65)99779367
E-mail: dpivetta@terra.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Angela Maria Dias de Queiroz
Secretária: Lilian Andries
Endereço: Rua Dr. Arthur Jorge n° 2117 - 902, Bairro São Francisco
CEP: 79010-210 - Campo Grande - MS
Telefone: (67)33252955 / (67)99853782
E-mail: diasqueiroz@hotmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Domenico Capone
Secretário: Thiago Thomaz Mafort
Endereço: Rua da Lapa, 120 - 3º andar - salas 301/302 - Lapa
CEP: 20.021-180 - Rio de Janeiro – RJ
Tel/fax: (21)3852-3677
E-mail: sopterj@sopterj.com.br site: www.sopterj.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Marcelo Tadday Rodrigues
Vice: Paulo Roberto Goldenfun
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403
CEP: 90.610-001 - Porto Alegre – RS
Telefone: (51)3384-2889 Fax: (51)3339-2998
E-mail: sptrs@sptrs.org.br | www.sptrs.org.br

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Maria Rosedália de Moraes
Secretária: Roseliane de Souza Araújo
Endereço: Galeria Pátio 22 - Rua 22 nº 69, Sala 17 Setor Oeste
CEP: 74.120-130 - Goiânia – GO
Telefone: (62)3251-1202 / (62)3214-1010
E-mail: sgpt2007@gmail.com

SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Flávio Mendonça Andrade da Silva
Secretária: Munira Martins de Oliveira
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro
CEP: 30.130-180 - Belo Horizonte – MG
Tel/fax: (31)3213-3197
E-mail: smcpt@smcpt.org.br

SOCIEDADE PARAIBANA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Geraldo Antônio de Medeiros
Secretário: Paulo Roberto de Farias Braga
Endereço: Dr. Severino Cruz, 277-Centro
CEP: 58400258 - Campina Grande-PB
Telefone: (83)33214498 e 99715554
E-mail: gadmedeiros@hotmail.com

SOCIEDADE PARANAENSE DE TISIOLOGIA E DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Lêda Maria Rabelo
Secretária Geral: Daniella Porfírio Nunes
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10º andar Batel
CEP: 80240-000 - Curitiba – PR
Tel/fax: (41)3342-8889
E-mail: contato@pneumopr.org.br | www.pneumopr.org.br

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Oliver Augusto Nascimento
Secretário: Bruno Guedes Baldi
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83 - Vila Clementino
CEP: 04.044-000 São Paulo – SP
Telefone: 0800 17 1618
E-mail: sppt@sppt.org.br | www.sppt.org.br

SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Adriana Vellozo Gonçalves
Secretária: Ana Lúcia Pereira Lima Alves Dias
Endereço: Rua João Eugênio de Lima , 235 - Boa Viagem
CEP: 51030-360 - Recife – PE
Tel/fax: (81)3326-7098
E-mail: pneumopernambuco@gmail.com

SOCIEDADE PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Cromwell Barbosa de Carvalho Melo
Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903 Nucleo de Cirurgia Torácica
CEP: 64001-300- Teresina – PI
Telefone: (86)32215068
E-mail: cromwellmelo.cirurgiatoracica@gmail.com

SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: José Barreto Neto
Secretário: Almiro Oliva Sobrinho
Endereço: Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211, Sala 206
Bairro São José
CEP: 49010-410 - Aracaju - SE
Telefone: (79)3213-7352
E-mail: j.barreto@uol.com.br

Eventos 2015

NACIONAIS

XVI Curso Nacional de Atualização em Pneumologia

Data: 16 a 18 de abril de 2015

Local: Centro de Convenções Rebouças, São Paulo/SP

Informações: 0800616218 ou eventos@sbpt.org.br

XX Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica

Data: 27 a 29 de maio de 2015

Local: Fábrica de Negócios, Fortaleza - Ceará

Organização: Ikone Eventos Informações: 85-3261-1111

X Curso Nacional de Doenças Intersticiais | 7th International Wasog Conference on Diffuse Parenchymal Lung Diseases

Data: 04 a 06 de junho de 2015

Local: Centro de Convenções Rebouças, São Paulo/SP

Informações: 0800616218 ou eventos@sbpt.org.br

Pneumo in Rio XV Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro

Data: 18 a 20 de junho de 2015 | Local: PENEDO -RJ

Informações: 21 2548-5141 Método Eventos

www.metodoeventosrio.com.br/pneumo2015

pneumo2015@metodorio.com.br

XVIII Congresso Mineiro de Pneumologia e Cirurgia de Tórax

Data: 25 a 27 de junho de 2015

Local: Belo Horizonte -MG

Informações: Sociedade Mineira de Pneumologia e Cirurgia Torácica

smcpt@smcpt.org.br | www.smcpt.org.br

8º Congresso do Centro-Oeste de Pneumologia e Tisiologia

Data: 26 e 27 de junho 2015

Local: Associação Médica de Brasília

Informações: sbdt@ambr.org.br | Telefone: 61-32458001

VII Congresso Gaúcho de Pneumologia e Tisiologia e XVIII Encontro dos Pneumologistas, Cirurgiões Torácicos e Pneumopediatras do RS

Data: 02 a 04 de julho de 2015

Local: Hotel Plaza e Centro de Eventos São Rafael - Porto Alegre -RS

Informações: www.sptrs.org.br | sptrs@sptrs.org.br | (51)3384-2889

XVI Congresso Norte-Nordeste de Pneumologia e Tisiologia IX Fórum Norte-Nordeste

Data: 09 a 11 de julho de 2015 | Local: Salvador-BA

Informações: www.pneumobahia.com.br | sbpa@terra.com.br

INTERNACIONAIS

ATS 2015

Data: 15-20 de Maio de 2015 | Local: Denver/CO-USA

Informações: www.thoracic.org

ERS 2015

Data: 26-30 de Setembro de 2015 | Local: Amsterdã, Holanda

Informações: www.ersnet.org

CHEST 2015

Data: 24 a 29 de outubro de 2015 | Local: Montreal/Canadá

Informações: www.chestnet.org



TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR? Easy

EasyOne



EasyOne PRO



SWISS
MADE

- ESPIRÔMETRO DIGITAL
- ULTRASSÔNICO
- CALIBRAÇÃO ANUAL GRATUITA
- NÃO PRECISA DE SERINGA DE CALIBRAÇÃO

Portátil, pesa 300 gramas, cabe no bolso, uso independente do computador. 400 exames com 2 pilhas alcalinas tamanho AA.

4 tipos de testes pulmonares: capacidade vital forçada (FVC), FVC com alça inspiratória (FVL), capacidade vital lenta (SVC) e ventilação voluntária máxima (MVV).

Programa EasyWare com atualização gratuita vitalícia.

Gera relatórios em qualquer impressora.

Memoriza mais de 500 exames no easyone e memória ilimitada no PC.

Exames em tempo real com visualização do sopro no pc.

- SISTEMA PORTÁTIL DE ANÁLISES RESPIRATÓRIAS
- INCLUI ESPIROMETRIA E TESTES DE CAPACIDADE PULMONAR POR DIFUSÃO DE MONÓXIDO DE CARBONO (DLCO)

Segue as diretrizes da ATS, simples, eficiente, rápido e confiável. Não necessita de gases de calibração.

Realiza um teste completo de DLCO em apenas 3 minutos.

Sem manutenção preventiva, limpeza de sensores, troca de gases, tempo aquecimento e problemas de qualidade.

Tela colorida sensível ao toque.

Manual de operação em português acessível pela tela do aparelho.

Preparado para possível módulo de expansão com a medição da capacidade residual funcional (FRC).



FLEXIMED
COMÉRCIO E SERVIÇOS DE PRODUTOS MÉDICOS HOSPITALARES LTDA

Rua Padre Chico, 85 - Cj84 - Perdizes - São Paulo/SP
Tel.: (11) 3864-6923 / 3864-2666 - Fax: (11)3864-4875
www.fleximed.com.br - e-mail: vendas@fleximed.com.br

7 PESSOAS MORREM
DE ASMA POR DIA, NO BRASIL.²



Clenil® HFA

dipropionato de beclometasona

O tratamento da asma ao alcance de todos¹

- Reduz os sintomas e controla a inflamação³
- Pode ser usado em combinação com broncodilatadores de curta ação, conforme o GINA preconiza⁴

COMODIDADE POSOLÓGICA:⁵

ADULTOS:

200 mcg - 1 dose, 2-4 X ao dia

250 mcg - 2 doses, 2-4 X ao dia

250 mcg Jet® - 2 doses, 2-4 X ao dia

CRIANÇAS:

50 mcg - 2 doses, 2-4 X ao dia

NOVIDADE



Custo Zero para seu paciente¹



Referências Bibliográficas: 1- Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.146, de 1 de junho de 2012. Altera e acresce dispositivos à Portaria nº 971/GM/MS, de 17 de maio de 2012, para ampliar a cobertura da gratuidade no âmbito do Programa Farmácia Popular do Brasil. DOU, Brasília, DF, 4 de junho de 2012., P72-73. 2- <http://portal.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/noticias-antiores-agencia-saude/2740>. 3- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma - 2012. J. Bras Pneumo. 2012; 38 (supl. 1) S1-S46. 4- Global Strategy for asthma management and prevention. GINA 2014. 5- Bula do medicamento Clenil® HFA.

Clenil® HFA dipropionato de beclometasona. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO** (somente a apresentação de 50 mcg). **COMPOSIÇÃO, FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:** Solução pressurizada para inalação (aerossol). Clenil® HFA Spray 50, 200 e 250 mcg: aerossol com 200 doses. Clenil® HFA Jet® 250 mcg: aerossol com 200 doses. **INDICAÇÕES:** tratamento e prevenção da asma brônquica e bronquite, bem como nos processos inflamatórios das vias aéreas superiores. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade individual aos derivados corticosteroides, hipersensibilidade ao álcool ou a qualquer outro constituinte desta formulação, tuberculose pulmonar, herpes simples ou crises asmáticas. **CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS:** como todo corticoide inalatório, Clenil® HFA deve ser utilizado com cautela em pacientes com tuberculose ativa ou latente e infecção fúngica, bacteriana ou viral das vias aéreas. Também utilizar com cautela em pacientes portadores de anormalidades pulmonares como bronquiectasia e pneumoconiose, uma vez que as mesmas estão relacionadas com maior suscetibilidade à infecções fúngicas. **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:** como qualquer outro medicamento recomenda-se atenção especial na administração em pacientes idosos. O tratamento de pacientes com anomalias pulmonares como bronquiectasia e pneumoconiose, com a possibilidade de infecções fúngicas, deve ser restrito. **Administração durante a gravidez ou aleitamento:** em mulheres grávidas, o medicamento deve ser utilizado no caso de efetiva necessidade e sob supervisão médica. O uso do dipropionato de beclometasona em mães amamentando requer que os benefícios da terapêutica sejam levados em consideração frente aos riscos para mãe e lactente. **Interações medicamentosas:** os pacientes devem ser avisados que o medicamento contém pequena porcentagem de álcool e glicerol. Em doses normais, não há risco para os pacientes. Há um potencial teórico de interação particularmente em pacientes sensíveis a álcool utilizando dissulfiram ou metronidazol. **Reações adversas/Efeitos colaterais:** candidíase na boca e garganta, rouquidão e irritação na garganta, rash cutâneo, urticária, prurido, eritema, efeitos colaterais sistêmicos (supressão da adrenal, retardando no crescimento de crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, catarata, glaucoma), edema de olhos, faces, lábios e garganta, broncoespasmo paradoxal, chiado, dispnéia, tosse, hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, mudanças comportamentais (predominantemente em crianças), dor de cabeça, náusea. **POSOLOGIA: Clenil® HFA 50 mcg: Crianças:** a dose usual inicial é de 100 mcg a 400 mcg, de 12 em 12 horas. Dependendo da severidade da condição asmática, a dose diária pode ser fracionada de 8 em 8 horas ou ainda de 6 em 6 horas. **Adultos (incluindo os idosos):** A dose inicial usual é de 200 mcg a 800 mcg, (4 jatos) de 12 em 12 horas. A dose total diária pode ser dividida em tomadas de 8 em 8 horas ou ainda tomadas de 6 em 6 horas. **Clenil® HFA 200 mcg: Crianças:** NÃO DEVE SER UTILIZADO POR CRIANÇAS. **Adultos (incluindo os idosos):** A dose inicial do produto é de 200 mcg (um jato), de 12 em 12 horas. De acordo com a necessidade do paciente, pode-se prescrever doses mais altas (até 4 jatos por dia). A dose total diária deve ser dividida em tomadas de 12 em 12 horas, tomadas de 8 em 8 horas ou ainda tomadas de 6 em 6 horas. **Clenil® HFA 250 mcg: Crianças:** NÃO DEVE SER UTILIZADO POR CRIANÇAS. **Adultos (incluindo os idosos):** A dose inicial do produto é de 2 jatos (500 mcg), de 12 em 12 horas. Dependendo da severidade da doença, doses mais altas (até 8 jatos por dia) podem ser divididas em tomadas de 12 em 12 horas ou tomadas de 8 em 8 horas ou ainda tomadas de 6 em 6 horas. **Pacientes com insuficiência renal ou hepática:** Nenhum ajuste de dose é necessário. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** Reg. M.S.: 1.0058.0111. SAC: 0800-114 525. www.chiesi.com.br

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Há um potencial teórico de interação particularmente em pacientes sensíveis a álcool utilizando dissulfiram ou metronidazol. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade individual aos derivados corticosteroides, hipersensibilidade ao álcool ou a qualquer outro constituinte desta formulação, tuberculose pulmonar, herpes simples ou crises asmáticas.

Material destinado exclusivamente à classe médica

www.vocesemasma.com.br
facebook.com/vocesemasma

Chiesi
People and Ideas for Innovation in Healthcare

Fevereiro/2015

